



HAL
open science

L'apport du centre régional de pharmacovigilance d'Amiens pour documenter et préciser les déclarations initiales d'effets indésirables médicamenteux

Grégory Poiret

► **To cite this version:**

Grégory Poiret. L'apport du centre régional de pharmacovigilance d'Amiens pour documenter et préciser les déclarations initiales d'effets indésirables médicamenteux. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03994047

HAL Id: dumas-03994047

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03994047v1>

Submitted on 17 Feb 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UFR de Pharmacie

Année 2022

N°

**THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Juin 2022

Par POIRET Grégory

**L'APPORT DU CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE D'AMIENS POUR
DOCUMENTER ET PRECISER LES DECLARATIONS
INITIALES D'EFFETS INDESIRABLES
MEDICAMENTEUX**

JURY

Président du Jury : Sophie Liabeuf-Estebanez, PU-PH

Directeur de thèse : Valérie Gras-Champel, Docteur en Pharmacie

Membre du jury : Léa Royer, Docteur en Pharmacie



UFR de Pharmacie

Année 2022

N°

**THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Juin 2022

Par POIRET Grégory

**L'APPORT DU CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE D'AMIENS POUR
DOCUMENTER ET PRECISER LES DECLARATIONS
INITIALES D'EFFETS INDESIRABLES
MEDICAMENTEUX**

JURY

Président du Jury : Sophie Liabeuf-Estebanez, PU-PH

Directeur de thèse : Valérie Gras-Champel, Docteur en Pharmacie

Membre du jury : Léa Royer, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Merci au Professeur Liabeuf de présider ma soutenance de thèse et pour l'enseignement apporté durant mon cursus universitaire.

Merci au Docteur Gras d'avoir bien voulu m'encadrer dans la rédaction de cette thèse ainsi que de m'avoir accueilli pendant 6 mois au sein du CRPV d'Amiens pour la réalisation de celle-ci.

Merci Docteur Lélé d'avoir accepté d'être le 3^e membre de ce jury, j'étais là au début de tes études, tu seras là pour juger de la fin des miennes.

Merci à mes parents, mes sœurs, mes grands-parents de toujours m'avoir soutenu pendant mes études ainsi que de m'avoir aidé comme ils pouvaient. Tu vois papa, je n'ai pas fini comme le petit vieux des sous doués.

Merci à Marion de me supporter au quotidien mais surtout pendant mes périodes de révision / examens ainsi que pendant la rédaction de cette thèse, et merci pour la relecture.

Merci à Baptiste, pour les TP passés ensemble, l'improvisation est le secret de TP réussi ; merci à Léa, Perrine et Laura pour les soirées passées ensemble pendant toutes ces années.

Merci Chloé pour tes cours improvisés ainsi que de m'avoir permis d'accélérer mon cursus pendant ces 3 dernières années.

Merci Mme Duflos pour tout le savoir que vous m'avez prodigué, et merci également à toute votre équipe pour toutes ces années travaillés ensemble.

Table des matières

Table des matières.....	4
Liste des abréviations	7
Liste des figures	11
Liste des tableaux	13
Introduction	14
1) Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?	14
2) Histoire de la pharmacovigilance	15
3) But de la thèse.....	18
PARTIE 1 : CIRCUIT DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE.....	19
I) Les différents acteurs.....	20
1) Les professionnels de santé	20
2) Les patients.....	23
3) Les laboratoires pharmaceutiques.....	25
II) Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).....	26
1) Qu'est-ce qu'un CRPV ?.....	26
2) Le rôle et missions des CRPV	28
3) Traitement d'une déclaration et imputabilité	29
III) Les Autorités de Santé françaises	34

1) L'ARS.....	34
2) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 36	
3) Le ministère de la santé	39
IV) Circuit international	39
1) Comment fonctionne la pharmacovigilance à l'international ?.....	39
2) Les bases de données de pharmacovigilance	46
PARTIE 2 : ETUDE SUR L'APPORT DU CRPV A LA DOCUMENTATION DES CAS NOTIFIES SPONTANEMENT : ANALYSE DES DOSSIERS DE PHARMACOVIGILANCE DU CRPV D'AMIENS. 49	
I) Matériel et méthode.....	50
1) Objectifs.....	50
2) Période de recueil :	51
3) Recueil des données :.....	51
4) Traitement des données :	54
II) Résultats.....	55
1) Modifications apportées par le CRPV, à la déclaration initiale.....	56
2) Complément d'informations majeures	58
.....	60
3) Complément d'informations mineures.....	60
4) Description des notifications d'effets indésirables	64
III) Discussion.....	70

1) Modifications et types de compléments d'informations apportés par le CRPV	72
2) Description des notifications d'effets indésirables	75
3) Réponses écrites informatives	80
IV) Conclusion.....	81
Bibliographie.....	83
Annexes.....	90
Annexe I : Procédure de gestion des notifications d'effet indésirable d'un médicament reçues au CRPV.	90

Liste des abréviations

A

AEMPS : Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ANVISA : Agence nationale brésilienne de surveillance de la santé

ARS : Agence régionale de santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

B

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

BPPV : Bonnes pratiques de pharmacovigilance

C

CBER : Centre d'évaluation des produits biologiques

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

CFDA : Administration chinoise des aliments et des médicaments

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNCAM : Centre national chinois de surveillance des effets indésirables des médicaments

CNMM : Centre national de surveillance des médicaments

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSHA : Alliance des hôpitaux sentinelles de Chine

D

DOM : Département d'outre-mer

E

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : Agence européenne des médicaments

F

FAERS : Système de notification des événements indésirables de la FDA

FDA : Administration des aliments et des médicaments

G

GGMON : Direction générale du contrôle des produits soumis à la vigilance sanitaire

H

HPST : Hôpital, patients, santé, territoires

I

IPC : Commission indienne de pharmacopée

M

MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées

N

NCC : Centre national de coordination

NOTIFICARAM : Notification des effets indésirables soupçonnés du médicament

NOTIVISA : Système de rapports de surveillance des soins de santé

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

P

PIDM : Programme de surveillance internationale des médicaments

PRAC : Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance

PSUR : Periodic safety update reports

PSUSA : Periodic safety update single assessment

PvPI : Programme de pharmacovigilance de l'Inde

R

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RREVA : Réseau régional de vigilances et d'appui

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

S

SEFV-H : Système espagnol de pharmacovigilance des médicaments à usage humain

T

TOM : Territoire d'outre-mer

U

UMC : Centre de surveillance d'Uppsala

USA : Etats-Unis

W

WHO-ART : Terminologie des effets indésirables de l'OMS

WHO-DD : Dictionnaire des médicaments de l'OMS

WHO-PIDM : Programme international de surveillance des médicaments de l'OMS

Liste des figures

Figure 1: Formulaire de déclaration de l'ANSM recto.....	22
Figure 2: Formulaire de déclaration de l'ANSM verso	22
Figure 3 : Carte Nationale des CRPV (28)	27
Figure 4 : Table de décision des critères chronologiques	32
Figure 5 : Table de décision des critères sémiologiques.....	33
Figure 6 : Score d'imputabilité intrinsèque	33
Figure 7 : Organisation du système de vigilance français (50).....	36
Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance au Brésil	40
Figure 9 : Organisation de la pharmacovigilance en Espagne.....	41
Figure 10 : Organisation générale de la pharmacovigilance Européenne et deux exemples nationaux.....	42
Figure 11 : Organisation de la pharmacovigilance aux USA.....	43
Figure 12 : Organisation de la pharmacovigilance chinoise.....	44
Figure 13 : Organisation de la pharmacovigilance en Inde	46
Figure 14 : Système de déclaration pour la plateforme VigiBase (68).....	47
Figure 15: Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV en fonction du notificateur	56
Figure 16: Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV en fonction du cadre d'activité du notificateur.....	57
Figure 17 : Taux de modifications apportées par dossier en fonction du cadre d'activité du notificateur.....	57
Figure 18 : Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV par mode de déclaration.....	58
Figure 19 : Taux de modifications apportées par dossier par mode de déclaration	58

Figure 20 : Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du notificateur	59
Figure 21 : Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du cadre d'activité du notificateur	59
Figure 22: Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du mode de déclaration.....	60
Figure 23 : Pourcentage de dossier nécessitant un complément d'informations mineures en fonction du notificateur	62
Figure 24 : Taux d'informations mineures manquantes par dossier en fonction du notificateur.....	62
Figure 25 : Pourcentage de dossier nécessitant un complément d'informations mineures en fonction du mode de déclaration.....	63
Figure 26 : Taux d'informations mineures manquantes par dossier en fonction du mode de déclaration.....	63
Figure 27 : Pourcentage de déclarations par mode de déclaration.....	65
Figure 28 : Temps moyen et médiane (en jours) entre l'apparition de l'effet et la déclaration, pour chaque notificateur	67
Figure 29 : Temps moyen (en jours) entre l'apparition de l'effet et la déclaration, pour chaque cadre d'activité	68
Figure 30 : Pourcentage de déclarations pour chaque type de gravité d'effets indésirables	69
Figure 31 : Gravité des effets indésirables selon les notificateurs	69

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre de dossiers utilisés en fonction du paramètre étudié.....	55
Tableau II: Pourcentage de déclarations par cadre d'activité pour chaque type de notificateur (hors particuliers)	64
Tableau III : Pourcentage et nombre d'informations démographiques manquantes en fonction du type d'information manquante	65
Tableau IV : Pourcentage de déclarations par notificateur pour chaque mode de déclaration.....	66
Tableau V : Pourcentage de déclarations par cadre d'activité pour chaque mode de déclaration.....	66

Introduction

1) Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

Après sa mise sur le marché (AMM), un médicament quitte l'environnement scientifique hyper-contrôlé et protégé des essais thérapeutiques et va pouvoir être prescrit dans une large population. Cependant, à ce stade, les médicaments n'ont été testés que sur leur sécurité à court terme et sur un nombre limité de sujets soigneusement sélectionnés. Il est donc essentiel que tout nouveau médicament fasse l'objet d'un contrôle et d'un suivi de sa sécurité dans des conditions d'utilisation réelles en post-AMM. Le système de pharmacovigilance se situe donc en phase IV de l'évaluation d'un médicament.

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (PV), « 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).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé c'est «la science et les activités liées à la détection, à l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments» (2).

La pharmacovigilance concerne donc tous types de médicaments :

- Les médicaments possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Les préparations magistrales
- Les préparations hospitalières
- Les préparations officinales
- Les médicaments immunologiques
- Les médicaments radiopharmaceutiques
- Les médicaments homéopathiques
- Les préparations de thérapie génique
- Les préparations de thérapie cellulaire xénogénique

- Les médicaments à base de plante
- Les médicaments biologiques
- Les médicaments de thérapie innovante
- Les médicaments du sang (MDS)

Dans une époque où le nombre de médicaments consommés est en constante augmentation, où les molécules sont de plus en plus innovantes permettant aux médicaments de gagner en efficacité, la surveillance de la bonne tolérance de ces médicaments après l'AMM prend toute son importance. En France, le nombre de déclarations d'effets indésirables est en constante hausse ce qui prouve toute l'importance que les notificateurs attribuent à ce suivi (3). Cette surveillance quotidienne permet l'amélioration des stratégies thérapeutiques, l'amélioration de la sécurité des patients et l'amélioration du bon usage des médicaments.

Au final, le but de la pharmacovigilance est de détecter après l'AMM des effets indésirables nouveaux ou inattendus (graves ou non) qui pourraient conduire à modifier le rapport bénéfice/risque du médicament ou le profil de son utilisation.

2) Histoire de la pharmacovigilance

La prise en compte des effets indésirables des médicaments lors d'une prescription n'est pas récente pour les médecins, ce qui l'est davantage, c'est la mise en place d'un système coordonné de surveillance des médicaments impliquant à la fois, les professionnels de santé, les institutions et plus récemment les patients. L'organisation de la pharmacovigilance telle qu'on la connaît actuellement s'est donc faite très progressivement. Les premiers balbutiements de ce système sont datés du XIXe siècle suite à de nombreux cas de syncopes mortelles induites par le chloroforme (utilisé comme anesthésiant) entre les années 1830 et 1890 où les médecins ont été incités à déclarer leur cas conduisant à une publication

commune dans le Lancet en 1893 (4–8). Un autre exemple d'action coordonnée est celui de la diacétylmorphine (héroïne) commercialisée entre 1890 et 1910 comme antitussif et analgésique. A cette époque un nombre important de cas de dépendance à cette molécule (on évoque une centaine de milliers de personnes) est recensé dans le monde et particulièrement aux USA. En 1912 ses indications sont d'abord réduites puis le médicament est retiré du marché mondial en 1913 par le laboratoire (8).

En 1906 la Food and Drug Administration (FDA), première agence du médicament est créée mais n'avait pas initialement le pouvoir de retirer un médicament pour cause de sécurité. Pourtant en 1937, elle réussira à faire retirer les lots de la totalité des flacons en vente sur le sol américain d'un médicament commercialisé sous le nom d'Elixir Sulfanilamide®, responsable de la mort par néphrotoxicité de plus d'une centaine de personnes. Le motif invoqué était que ce médicament nommé « élixir » ne contenait pas d'alcool alors que cette appellation était réservée aux seuls produits alcoolisés (7–10). En 1938, sur son territoire, les Etats-Unis (USA) instaurent l'obligation pour les laboratoires d'établir un dossier de sécurité de leurs médicaments lors du dépôt d'une autorisation de mise sur le marché.

Le scandale du thalidomide de 1961 marquera le véritable début de la pharmacovigilance. Ce médicament commercialisé mondialement comme sédatif, puis comme anti-nauséeux chez la femme enceinte, a été responsable de très nombreuses malformations graves (notamment de phocomélies) chez les nouveaux nés de femmes exposées pendant leur grossesse (11). C'est après cette affaire que l'OMS crée le premier centre de pharmacovigilance mondial en 1963 à Genève, puis basé à Uppsala en 1978 permettant une coopération internationale et des échanges rapides sur les questions de

sécurité des médicaments. Depuis sa création le nombre de pays adhérents à cette coopération n'a cessé d'augmenter et de nombreuses agences de surveillance du médicament ont été créées dans plusieurs pays (7,8,12).

En France il faut attendre 1971 et le scandale du Distilbène® (13) pour que les ordres des médecins et pharmaciens, le ministère de la santé, les centres antipoison et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, décident de créer un centre national de pharmacovigilance qui voit le jour en 1973, il est chargé de gérer la pharmacovigilance sur le territoire français. La même année, suite aux recommandations de l'OMS, 6 centres de pharmacovigilances sont créés dans les hôpitaux (Paris, Paris Saint Antoine, Paris Saint Vincent de Paul) et dans les centres antipoison (Paris, Marseille et Lyon), chargés de la pharmacovigilance au sein des hôpitaux. En 1974, trois autres centres sont créés. En 1976, l'activité de ces centres est enfin officialisée par l'arrêté du 2 décembre 1976 (14). Suite à cela, 15 nouveaux centres sont créés sur le territoire français. Le décret n°82-682 du 30 juillet 1982 annonce la création des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) se substituant aux centres de pharmacovigilance (15). Le décret n°95-278 du 13 mars 1995 met en place le système de pharmacovigilance que nous connaissons aujourd'hui (16). C'est cette même année que le CRPV d'Amiens a ouvert ses portes (17). Aujourd'hui la France compte 31 CRPV couvrant l'ensemble du territoire national (18,19)

Les agences réglementaires se sont aussi organisées pour disposer de bases de données de recueils des cas d'effets indésirables qui leur sont rapportés, VigiBase est une base de données commune compilant tous les cas notifiés d'effets indésirables médicamenteux au niveau international, soit au 24.03.2022, 30 596 220 cas. En France, la Base nationale de

pharmacovigilance (BNPV) gérée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient à cette même date 1 065 078 cas.

3) But de la thèse

Cette thèse décrira dans une première partie le système de pharmacovigilance français ainsi que son articulation avec les systèmes européens et internationaux. La deuxième partie de ce travail sera consacrée à une étude menée au sein du CRPV d'Amiens (Hauts-de-France) s'intéressant au rôle du CRPV dans la bonne documentation des notifications spontanées, afin de lui permettre d'effectuer son expertise pour pouvoir générer un signal potentiel ou le confirmer. A notre connaissance aucune étude déjà publiée n'a comparé les éléments des cas initialement notifiés à un CRPV aux éléments du cas validés par ce CRPV et transmis à l'ANSM.

PARTIE 1 : CIRCUIT DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

I) Les différents acteurs

1) Les professionnels de santé

Les médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes ont l'obligation de déclarer les effets indésirables médicamenteux dont ils ont connaissance. La non déclaration d'un effet indésirable grave dont ils ont connaissance peut entraîner une amende (article R5121-161 du code de santé publique (CSP)). Les autres professionnels de santé n'ont pas cette obligation mais il est conseillé de le faire (1,20,21).

Tous les effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation d'un médicament doivent être déclarés depuis 2011 (article L5121-25 du code de santé publique (loi du 29 Décembre 2011))(22), y compris les effets indésirables courants et déjà présents dans le résumé caractéristique du produit (RCP) du médicament. Les effets indésirables liés à une mauvaise utilisation du médicament (surdosage, mésusage, interactions...) doivent également faire l'objet d'une déclaration (1,20).

La suspicion d'inefficacité d'un médicament fait également partie des effets indésirables à déclarer ainsi que le risque d'erreur (Un conditionnement d'un médicament ressemblant fortement au conditionnement d'un autre médicament par exemple)(1,20,23,24).

Ainsi, les déclarations concernent des manifestations cliniques que les déclarants pensent raisonnablement en lien avec le médicament. La simple suspicion de lien suffit mais cela ne signifie pas qu'il faut déclarer tous les évènements, car il ne s'agit pas d'une situation d'essai clinique.

a) Comment effectuer une déclaration

La déclaration doit être faite au CRPV dont le notificateur dépend géographiquement (en fonction de son lieu d'exercice). Chaque CRPV couvre un territoire géographique bien précis. Le CRPV d'Amiens comprend les départements de l'Aisne (02), de l'Oise (60) et de la Somme (80).(25)

Les déclarations concernant la pharmacovigilance peuvent être faites sur le portail de déclaration des effets indésirables du ministère (<http://www.signalement-sante.gouv.fr/>); sur ce portail d'autres types de déclaration concernant d'autres vigilances sanitaires peuvent être faites. Ces déclarations seront directement envoyées par voie électronique au CRPV dont dépend le notificateur.

La déclaration peut être également faite :

- par appel téléphonique au CRPV correspondant ;
- par courriel à l'adresse mail du CRPV correspondant ;
- par visite au CRPV de la zone géographique (au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) hébergeant le CRPV) ;
- par lettre adressée au CRPV ;
- par fax au CRPV correspondant ;
- sur le site internet du CRPV correspondant ;
- A partir de fiches dédiées (ANSM (Figures 1 et 2), CRPV) ;
- sur les plateformes de signalement des vigilances propre à chaque CHU.(26)

ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire
Renvoyer le formulaire
Transmettre

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UN MEDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNE A L'ART. R.5121-159 du Code de la Santé Publique

Informations essentielles avant tout dépôt de déclaration : information et consentement au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conditions de dépôt de la déclaration : la déclaration est internationale, au format et au contenu, le CRPV valide et transmet à l'ANSM les données saisies dans le formulaire. Pour obtenir le permis d'accès au formulaire, voir le site www.ansm.sante.fr rubrique "Accès au formulaire".

DECLARATION A REMPLIR AU CRPV SOUS TOUTE RESPONSABILITE DECOMPOSEMENT

Si le déclarant concerne un nouveau cas, les médicaments ont été reçus :

Identification du professionnel de santé et coordonnées (voir notice)

Patient traité
Nom (1 prénoms et 1 nom) : _____
Prénoms (possibles surnoms) : _____
Sexe : F M
Date de naissance : _____
Mère : _____
Age : _____

Date de naissance
Si le déclarant concerne un nouveau cas, les médicaments ont été reçus :

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

Médicaments	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Si 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 : _____

Si cas d'administration accidentelle de produits sanguins labiles : préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hébergement : oui non

Effet
Département de survenue : _____
Date de survenue : _____
Durée de l'effet : _____
Nature et description de l'effet : _____
Utiliser le cadre adjacent

Gravité
 Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
 Hospitalité ou toxicité permanente
 Mieux ou pas de pronostic vital
 Décès
 Anamnèse ou médication compliquée
 Autre situation médicale grave
 Non grave

Evolution
 Guérison
 Sans séquelle
 Sans séquelle en cours
 Signif sans séquelle établie
 Décès
 Si à l'effet, indiquer l'effet à qui attribuer
 Sans rapport avec l'effet
 Inconnue

Figure 1: Formulaire de déclaration de l'ANSM recto

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, et 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'examen(s) biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc...)

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

Les 21 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Figure 2: Formulaire de déclaration de l'ANSM verso

Les différentes adresses, numéros de téléphone, site internet sont disponibles sur les sites : de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>)(27), du réseau des CRPV (<https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/#info>)(28) et sur le site internet de chaque CHU hébergeant le CRPV (pour Amiens : <https://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/>).

b) Contenu de la déclaration

Pour être traitée par le CRPV la déclaration doit au minimum contenir 4 éléments obligatoires :

- un ou des médicaments ;
- un ou des effets indésirables ;
- un patient identifié;

- un notificateur identifié.

Sans ces informations minimales ou un moyen de les obtenir la déclaration ne peut être retenue. (1,29)

La déclaration peut être complétée par des documents (compte rendus d'hospitalisation ou de consultation, bilans biologiques, photos de l'effet indésirable,...) et toutes informations qui permettraient de rendre la déclaration la plus informative possible.(1)

2) Les patients

Depuis 2011, les patients sont autorisés à déclarer les effets indésirables (Article L5121-25 du code de santé publique (22)) suite aux bons résultats de la FDA aux Etats Unis qui autorise les déclarations patients depuis 1993, aux résultats d'une étude réalisée en 2006 sur un échantillon de patients (30) et des essais de déclarations patients lors de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 entre Octobre 2009 et Juin 2010 en France (31). Une étude montre que ces déclarations sont aussi pertinentes que celles des professionnels de santé.(32)

Les patients peuvent déclarer les effets indésirables qu'ils suspectent sans même devoir passer par un professionnel de santé. Une association de patient agréée ou une personne ayant connaissance d'un effet indésirable peuvent en faire la déclaration si le patient concerné ne peut l'effectuer lui-même. (33)

Le patient peut également prendre la décision de consulter son médecin ou son pharmacien pour avoir un avis et qu'ils fassent la déclaration à sa place ou avec son aide.

a) Comment effectuer une déclaration

La déclaration doit être adressée au CRPV dont il dépend géographiquement (en fonction de son lieu d'habitation). Elles peuvent se faire par les mêmes moyens que celles des professionnels de santé. Le portail du ministère de la santé est de plus en plus utilisé par les patients.

b) Contenu de la déclaration

Pour être traitée la déclaration doit au minimum contenir :

- un ou des médicaments ;
- un ou des effets indésirables ;
- un moyen d'identifier le patient.

De la même manière que pour les notifications issues des professionnels de santé, les patients sont encouragés à fournir tout document pouvant aider à compléter leur déclaration (1). Ils peuvent également renseigner le nom et les coordonnées de leur médecin pour permettre au CRPV de le contacter ou si le patient le souhaite, de lui adresser une copie du courrier de réponse.

c) Associations de patients

Les associations de patients font le relai entre l'ANSM et les patients, ils peuvent solliciter la notification de certains types d'effets indésirables, aider les patients à effectuer leur notifications et transmettre celles-ci à l'ANSM qui les adresse ensuite aux CRPV du territoire géographique correspondant au lieu d'habitation du patient. Depuis 2019, des associations siègent au sein de différents comités d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance à l'ANSM. (34)

Ils aident également à l'élaboration des documents destinés au grand public sur le bon usage des médicaments. (1)

3) Les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires ont l'obligation de mettre en place un système de pharmacovigilance au sein de chaque pays où ils détiennent une AMM pour leurs médicaments.

Ce système a pour rôle l'enregistrement, la déclaration et l'analyse des effets indésirables mais aussi la gestion des risques post AMM concernant leurs médicaments.(1)

a) Gestion des effets indésirables

Les laboratoires, collectent les effets indésirables liés à l'utilisation de leurs médicaments et réalisent une analyse du cas afin d'évaluer l'imputabilité du médicament. Depuis la publication des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance en Février 2018 (1), la méthode française d'imputabilité n'est plus imposée aux laboratoires pour évaluer l'imputabilité des effets indésirables survenant sur le territoire national.

Ils sont également chargés de chercher si le cas n'a pas déjà été déclaré par un autre notificateur afin d'éviter les doublons.

Ils saisissent leur cas dans la base de données Européenne, EudraVigilance. Ils doivent aussi communiquer avec l'ANSM pour les informer de tout élément susceptible de modifier l'AMM ou d'entraîner des précautions d'utilisation du médicament, pour cela ils rendent des rapports périodiques de sécurité appelés PSURs ; ces rapports sont des analyses scientifiques critiques « de routine » concernant le rapport bénéfice / risque qui tiennent compte des données nouvelles en terme de sécurité tout au long de la vie du produit (35). Les PSURs

sont utilisés notamment pour réévaluer le rapport bénéfice / risque d'un médicament, mais aussi dans les procédures PSUSA où tous les PSUR des médicaments contenant la même substance active sont mis en commun afin d'harmoniser l'évaluation du rapport bénéfice / risque de ces médicaments. (1,35,36)

b) Gestion des risques

Les laboratoires doivent établir des plans de gestion des risques qui seront transmis à l'ANSM lors de la demande d'AMM et sont obligatoires depuis le 30 Avril 2004 et la Directive 2004/27/CE (37) du parlement européen modifiant la Directive 2001/83/CE (38) instaurant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Ces plans consistent à identifier les potentiels risques des médicaments, analyser leurs gravités et organiser leurs préventions, ils ont pour but d'améliorer la sécurité autour du médicament commercialisé.(39)

Les titulaires doivent également mettre en place des plans de gestion des risques immédiatement si l'ANSM le demande lors de l'apparition de nouvelles données concernant le médicament (effet indésirable inattendu, mésusage détecté...) ou lors de la réévaluation du rapport bénéfice / risque (1,39).

II) Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

1) Qu'est-ce qu'un CRPV ?

Les Centres régionaux de Pharmacovigilance sont au nombre de 31 en France (Figure 3), ils couvrent l'ensemble du territoire français, y compris les territoires ultra marins (CRPV de Bordeaux).

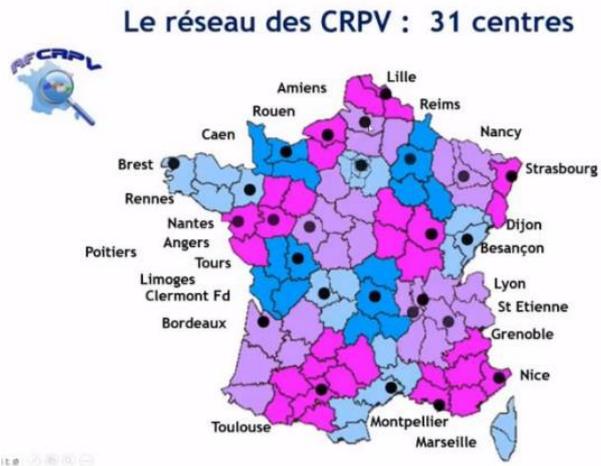


Figure 3 : Carte Nationale des CRPV (28)

Ils sont basés dans les CHU avec au minimum un CRPV par région (il y est possible désormais d'avoir plusieurs CRPV dans certaines régions suite à la fusion de régions). En Hauts-de-France, il y a deux CRPV, celui d'Amiens couvrant les 3 départements de l'ex-Picardie (Somme, Oise et Aisne) et le CRPV de Lille pour les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Les CRPV sont indépendants de l'industrie pharmaceutique et les pharmacovigilants doivent déclarer tout lien d'intérêt.

Les CRPV ont des missions à la fois nationales, régionales et locales, ils agissent donc sous la coordination de l'ANSM, l'Agence Régionale de Santé (ARS) de leur région ainsi que leur CHU hôte. (1,26,40,41)

Leur zone d'intervention géographique les localise proches des professionnels de santé et des patients de leur région ce qui favorise les échanges de proximité.(42,43)

L'organisation en réseau permet un partage en continue des déclarations, des informations pharmacologiques et médicales, une harmonisation des pratiques ainsi que le recours à des experts référents pour certains domaines médicaux spécifiques (à Amiens par exemple le directeur du CRPV est un neurologue).

2) Le rôle et missions des CRPV

D'après l'ANSM et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) « La mission générale des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament »(26)

- Les CRPV ont un rôle important dans la veille sanitaire en recueillant et analysant les déclarations de pharmacovigilance qui leur sont adressées par les professionnels de santé et les patients de leur zone d'intervention géographique. Les déclarations de pharmacovigilance concernent des effets indésirables, graves ou non, listés ou non dans le RCP ou la notice du médicament, survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non à l'Autorisation de Mise sur le Marché.
- Les CRPV, sont les spécialistes de « la maladie médicamenteuse ». Ils sont des centres de renseignements et d'informations sur les médicaments répondant aux questions posées par les professionnels de santé et les patients. Ils aident au diagnostic de la pathologie médicamenteuse et conseillent sur sa prise en charge. Cette activité d'aide au diagnostic des effets indésirables représente environ 50% des notifications annuelles adressées à l'ANSM. En 2020, plus de 27 700 questions avaient été posées aux 31 CRPV sur les médicaments. Toutes les demandes sont enregistrées dans une base de données locale.

Que ce soit à partir des demandes de renseignements ou des déclarations, le CRPV peut identifier des signaux (effets nouveaux ou inhabituels) en termes de risque médicamenteux et les transmettre au plus vite à l'ANSM.

- Ils conduisent également des enquêtes, des travaux et des expertises de pharmacovigilance tant au niveau local dans leur CHU, que régional pour l'ARS ainsi que national pour l'ANSM et en lien avec l'Agence européenne du médicament (EMA).
- Ils participent aussi à la formation des professionnels de santé (médicaux et paramédicaux), initiale et continue, en matière de pharmacovigilance et de bon usage des médicaments (1). Les CRPV accueillent des étudiants en pharmacie et en médecine, internes et externes, permettant de les former « sur le terrain » pour en faire de meilleurs professionnels sensibilisés à l'évaluation du risque médicamenteux et qu'ils soient, demain, de nouveaux déclarants participatifs au système de pharmacovigilance.
- Ils réalisent également des travaux de recherche en matière de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie.

3) Traitement d'une déclaration et imputabilité

Pour constituer un dossier de pharmacovigilance, il faut documenter l'observation afin de retenir toutes les informations utiles et pertinentes pour pouvoir estimer le rôle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable. Il s'agit d'une véritable enquête, cœur de métier de la pharmacovigilance. La première étape est de compléter les informations manquantes dans la notification initiale afin de constituer le dossier le plus complet possible. Pour cela il est parfois nécessaire de contacter le notificateur, le patient (s'il n'est pas notificateur), les professionnels de santé qui entourent le patient (s'ils ne sont pas notificateur), par téléphone ou mail (tout dépend des informations laissées par le notificateur). Ces personnes vont permettre de récupérer l'historique et les antécédents du

patient, la totalité des informations sur son traitement ainsi qu'une éventuelle automédication, des comptes rendus de biologie, mais aussi d'obtenir les informations sur l'évolution de l'effet indésirable et des mesures mises en place pour le contrer. Dans le cadre d'un dossier au sein du CHU, le logiciel interne du dossier patient informatisé (DxCare) est également un outil indispensable pour obtenir toutes ces informations. Quand un maximum d'informations a été collecté, le dossier complété qui comprend une synthèse clinique (comme un dossier médical hospitalier) peut être discuté avec tous les membres du CRPV au sein d'une réunion hebdomadaire dédiée. Pendant cette réunion, un outil d'aide à l'analyse de l'effet indésirable, l'imputabilité, sera utilisé afin d'établir le score d'imputabilité propre à chaque médicament du cas. Cette imputabilité sert à comparer, pour un même effet indésirable, le score de chacun des médicaments pris par le patient, afin de déterminer celui le plus probablement en cause. Le pharmacovigilant n'a pas a priori sur le médicament responsable et tous sont évalués de la même manière. Utilisée par tous les CRPV, elle permet une harmonisation des pratiques entre les centres. Elle ne permet cependant pas de déterminer un lien causal entre médicament et effet indésirable, néanmoins, plus l'imputabilité est élevée, plus un signal potentiel sera validé rapidement avec moins de cas. Au final, c'est la démarche d'imputabilité qui importe plus que le résultat du score.

Lorsque l'analyse du dossier est terminée, il est ensuite transmis de manière électronique, codé et anonyme à l'ANSM via la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Une procédure spécifique pour la gestion d'une déclaration de pharmacovigilance est mise à disposition des membres du CRPV (annexe I).

La première méthode d'imputabilité Française date de 1978, elle a été actualisée en 1985 puis en 2011 (44,45). La méthode de 2011 est la méthode utilisée actuellement par les

CRPV. Elle se décompose en deux parties, l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

L'Imputabilité intrinsèque est séparée en critères chronologiques et sémiologiques, le but étant de donner un score global d'imputabilité intrinsèque permettant de déterminer le rôle du médicament dans l'apparition d'un effet indésirable. L'imputabilité extrinsèque correspond aux données bibliographiques.

a) Critère chronologique

Le critère chronologique correspond au délai d'apparition de l'effet indésirable après la prise du médicament, à l'évolution de l'effet indésirable après l'arrêt de celui-ci et au critère « R ». Le critère « R » correspond au rechallenge (reprise du médicament), R(+) correspond à un rechallenge avec réapparition de l'effet, R(0) correspond au fait de ne pas avoir tenté le rechallenge et R(-) correspond à un rechallenge sans réapparition de l'effet. La table de la Figure 4 permet d'établir le score du critère chronologique (de C0 à C3). C0 correspondant à une chronologie incompatible avec la mise en cause du médicament, C1 compatible mais non suggestive (douteuse), C2 compatible (plausible) et C3 une chronologie suggestive (vraisemblable).

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	Suggestif			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)		Incompatible
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
<p>« Suggestive » :</p> <p>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.</p>	C3	C3	C1	C3	C2	C1
<p>« Non concluante »</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>« Non suggestive » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Figure 4 : Table de décision des critères chronologiques

b) Critère sémiologique

Le critère sémiologique correspond au lien entre les symptômes et les effets possibles dus au mécanisme d'action pharmacologique du médicament, la table de la Figure 5 permet d'établir le score du critère sémiologique (de S0 à S3). S0 correspond à aucune sémiologie en rapport avec le rôle du médicament ou un facteur favorisant, S1 correspond à une sémiologie non évocatrice mais qui ne peut être exclue (douteuse), S2 correspond à une sémiologie évocatrice du rôle du médicament mais qui n'est pas connu pour être associé à cet effet indésirable (plausible) et S3 correspond à une sémiologie évocatrice du rôle du médicament ainsi qu'un effet indésirable connu pour être associé à cet effet (vraisemblable). Le critère L correspond à d'éventuels examens ou bilans réalisés, L(+) correspond à un résultat d'examen mettant en cause le médicament, L(0) correspond à l'absence d'examen, L(-) correspond à un résultat d'examen ne mettant pas en cause le médicament.

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé						
* Évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés									
AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Figure 5 : Table de décision des critères sémiologiques

c) Score d'imputabilité intrinsèque

La table de la Figure 6 permet d'établir le score d'imputabilité intrinsèque (d'I0 à I6) en fonction du score sémiologique et chronologique. I0 (paraissant exclu) excluant le rôle du médicament dans cet effet indésirable, I6 (très vraisemblable) signifiant que le médicament est vraisemblablement responsable de l'effet indésirable. Plus le score est élevé, plus la probabilité pour que l'effet indésirable soit provoqué par le médicament est élevée.

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2	I2
C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3	I4
C3S1	I4
C2S3	I5
C3S2	I5
C3S3	I6

Figure 6 : Score d'imputabilité intrinsèque

d) Imputabilité extrinsèque

Ce score va de B1 à B4 : B1 correspond à l'absence de l'effet déclaré dans la littérature scientifique, B2 correspond à une apparition très rare de l'effet dans la littérature (une ou deux fois), B3 correspond à une apparition largement publiée dans la littérature et dans les ouvrages de référence, B4 correspond à un effet attendu apparaissant dans le RCP du médicament.

III) Les Autorités de Santé françaises

1) L'ARS

a) Qu'est-ce que l'ARS ?

Les agences régionales de santé ont été créées suite à la loi HPST du 21 juillet 2009 dans le but de simplifier le système de santé (en augmentant les relations entre les établissements de santé et entre les professionnels de santé) et l'adapter au niveau régional (éviter les inégalités des territoires en termes d'offres de santé au sein d'une même région et adapter les préventions au besoin de chaque région)

L'ARS est une autorité administrative mais aussi financière pour la réalisation de toutes leurs missions.

Elle a un rôle de santé publique, pour les veilles sanitaires, les actions de prévention ainsi que la gestion des crises sanitaires au sein des régions. Mais aussi un rôle de régulation de l'offre de soin en organisant les services et offres de santé, en assurant la formation des professionnels de santé. (46–48)

L'ARS finance l'activité des CRPV de sa région, ce financement est défini par la circulaire DGOS/R5 n°2013-57 du 19 Février 2013 (49)

b) Les Réseaux régionaux de vigilances et d'appui (RREVA)

Les RREVA ont été créés le 01/12/2016 par décret dans la loi de modernisation des systèmes de santé, dans le but de simplifier le système de vigilance sanitaire français. (50–52)

Ces RREVA sont animés par les directeurs de chaque ARS et organisent la coordination des différentes structures comme le montre la Figure 7 et mutualisent les méthodes, outils et moyens de travail. Les CRPV font partis des RREVA.

Afin d'assurer les échanges d'informations sur les événements sanitaires en cours, de coordonner le traitement des signaux et d'organiser leur gestion et la mise en œuvre, si nécessaire, de mesures correctives ou préventives, des réunions régionales de sécurités sanitaires (RRSS) sont organisées régulièrement par l'ARS, auxquelles sont invitées à participer les structures membres du RREVA. (53–55)

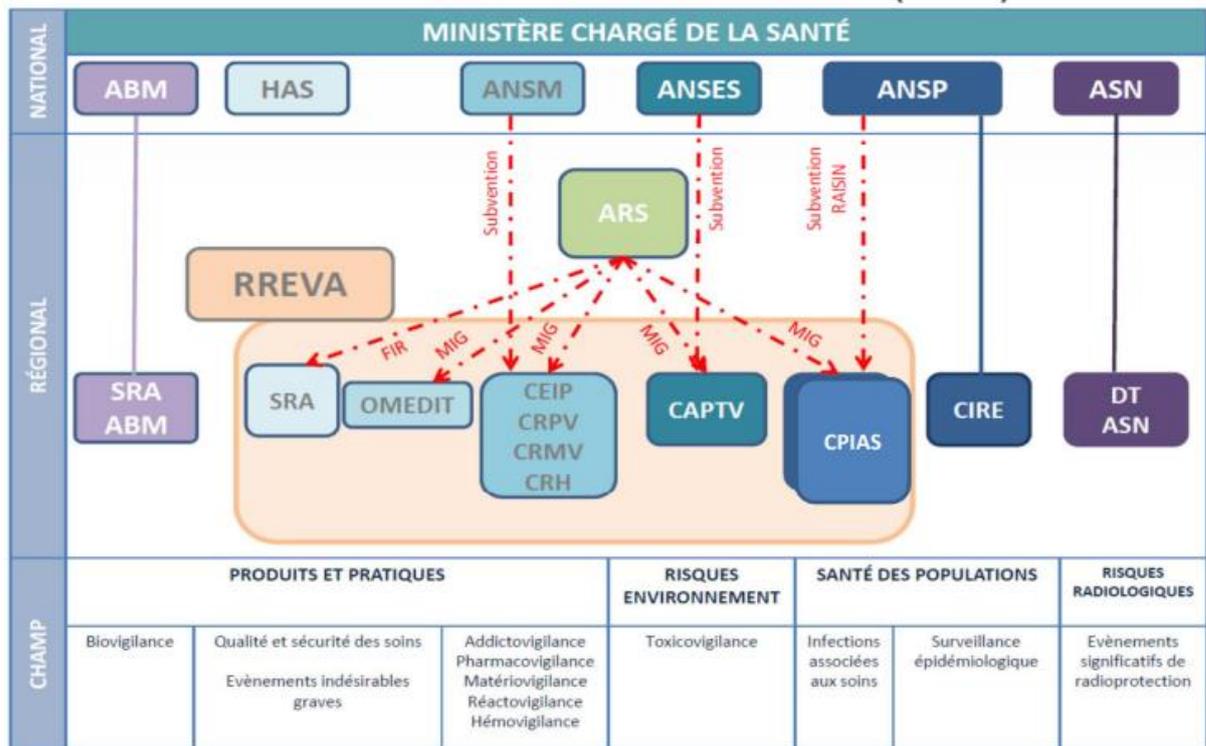


Figure 7 : Organisation du système de vigilance français (50)

2) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

(ANSM)

a) Qu'est-ce que l'ANSM ?

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a été créée par la loi du 29 décembre 2011 pour succéder à l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps). Elle est, comme l'Afssaps auparavant, sous la direction du ministère de la santé.(56)

Son domaine de compétence touche les médicaments et leurs matières premières, les dispositifs médicaux, les produits biologiques humains, les produits cosmétiques et de tatouage.

Elle assure la délivrance des AMM et l'évaluation des médicaments dans le but d'établir le rapport bénéfice / risque qui va décider du maintien ou non de l'AMM. L'évaluation de ce rapport passe par le réseau de vigilance, tous les effets indésirables passent par l'ANSM après évaluation par les CRPV. Elle est également en charge des vigilances de tous les produits à usage humain de son domaine de compétences, elle gère les alertes sur ces produits et fait le relai entre les laboratoires et les professionnels de santé ou le grand public.

Les dispositifs médicaux et cosmétiques ont également un rapport bénéfice / risque réévalué par l'ANSM après commercialisation (57).

L'ANSM peut également réaliser des inspections à l'international sur les fabrications, l'importation et la distribution des produits de santé destinés à la France (56,58,59).

b) Rôle de l'ANSM dans la pharmacovigilance

L'ANSM est l'autorité mettant en place le système de pharmacovigilance français et le finance en partie. Elle coordonne les actions de pharmacovigilance pour chaque acteur de ce système et assure l'application des procédures de surveillance du médicament. Elle coopère avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et les autres agences du médicament de l'Union européenne avec qui elle se partage les tâches d'évaluation des médicaments. Elle s'occupe également de la gestion de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) (60).

En plus de traiter les données de pharmacovigilance déclarées sur le territoire français, elle collecte aussi des informations de pharmacovigilance auprès des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A), d'EudraVigilance

(données de pharmacovigilance venant des laboratoires eux-mêmes), de l'EMA, de l'OMS ainsi qu'auprès des autres institutions de santé.

L'ANSM est chargée de missionner les CRPV pour la réalisation d'enquêtes nationale de pharmacovigilance sur des thèmes précis. (1,41) En fonction des résultats de ces enquêtes et la présentation de celles-ci dans des comités d'évaluation permanents ou temporaires, elle prend ensuite des mesures correctives ou préventives afin d'éviter ou de minimiser les effets indésirables lors de l'utilisation des médicaments. Ces mesures peuvent être à destination des laboratoires, du grand public et des professionnels de santé. Toutes les mesures prises par l'ANSM font l'objet d'un rapport transmis à l'EMA (56,59).

c) Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

La BNPV a été créée en 1985 par les premiers CRPV, elle était gérée initialement par les Hospices civils de Lyon avant d'être transférée à l'Afssaps en 1993. Toutes les notifications sont saisies dans cette base de données depuis 1985, elles y sont toutes archivées et sont consultables par tous les CRPV à tout moment (60).

L'ANSM s'occupe de la gestion de la BNPV, sur laquelle tous les CRPV saisissent les cas de pharmacovigilance qu'ils ont traités, afin de les centraliser et est chargée de s'assurer que tout effet indésirable déclaré a bien été traité. Ces effets indésirables doivent être saisis dans la BNPV sous 13 jours après la déclaration pour les effets graves et sous 90 jours pour les effets non graves.

Tous les effets indésirables reportés sur la BNPV sont ensuite transmis dans les 48h pour les effets graves à la base Européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance.

3) Le ministère de la santé

Pour renforcer la sécurité sanitaire et mettre en lien tous ces réseaux et faciliter la démarche de signalement et l'orientation des déclarations vers le bon service concerné, un portail de signalement a été créé par le ministère de la santé (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>) en mars 2017. Les signalements sur cette plateforme peuvent être directement transmis au CRPV suivant le lieu de résidence du notificateur mais aussi à l'ARS, qui lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable médicamenteux, mandate le CRPV pour analyser le cas.

IV) Circuit international

1) Comment fonctionne la pharmacovigilance à l'international ?

En 1968, après l'affaire du Thalidomide, l'OMS crée le programme de surveillance internationale des médicaments (PIDM). Les pays adhérent à ce programme mettent en place des agences de régulations qui auront pour mission de gérer la pharmacovigilance (gestion des signalements d'effets indésirables, réalisation d'études post AMM, gestion des bases de données des signalements d'effets indésirables, formation des professionnels de santé) au sein de leurs pays. Aujourd'hui le PIDM regroupe 150 pays avec des systèmes de pharmacovigilance différents et plus ou moins évolués.

a) Brésil (61)

La pharmacovigilance brésilienne est gérée par l'Agence nationale brésilienne de surveillance de la santé (ANVISA) créée en 2001 qui a confié la surveillance des médicaments au Centre national de surveillance des médicaments (CNMM). La vigilance des médicaments est gérée par la Direction générale du contrôle des produits soumis à la vigilance sanitaire

(GGMON) qui coordonne le système de notification des effets indésirables (NOTIVISA) et le réseau des hôpitaux sentinelles.

Leur système repose sur un système passif qui est la déclaration des effets indésirables directement sur la base de données nationale, par les professionnels de santé mais également le grand public. Et un système actif par le biais d'hôpitaux sentinelle qui récoltent les effets indésirables non déclarés et suspectés au sein des autres établissements de santé.

La Figure 8 illustre ce système à la fois passif et actif.

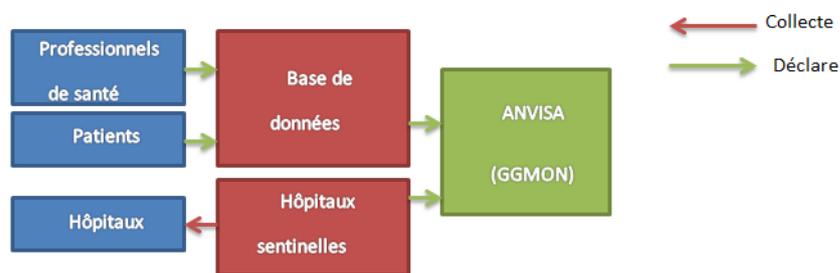


Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance au Brésil

Le système de vigilance brésilien, bien que récent, obtient des résultats à la hauteur des grandes agences comme l'EMA et la FDA qui sont les références actuelles dans le domaine.

b) Espagne (61)

L'Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS), dépendant du ministère de la santé, coordonne le système espagnol de pharmacovigilance des médicaments à usage humain (SEFV-H).

Chaque communauté autonome a une agence de l'AEMPS qui gère les notifications des effets indésirables soupçonnés du médicament NOTIFICARAM qui regroupe les notifications des effets indésirables pour les professionnels de santé et le grand public.



Figure 9 : Organisation de la pharmacovigilance en Espagne

La Figure 9 nous montre que ce système de vigilance repose essentiellement sur des déclarations spontanées par les professionnels de santé et les patients et est donc purement passif.

Comme tous les pays composant l'Union européenne, les données de pharmacovigilance sont ensuite transmises à l'EMA.

Ce système manque d'efficacité et n'est pas à la hauteur des autres systèmes de vigilance européens et celui des américains.

c) EMA

L'EMA est l'agence coordonnant le système de pharmacovigilance européen, elle a été créée en 1995, elle agit sous l'autorité de la commission européenne. Son champ s'étend à tous les médicaments autorisés dans l'Union européenne ; les agences de régulation de chaque état membre remontent les cas d'effets indésirables suspectés à l'EMA via la base de données EudraVigilance qu'elle gère.

L'EMA ne dispose pas de moyen de déclaration direct, les déclarations passent par l'intermédiaire des agences de régulation de chaque état membre de l'Union Européenne (UE).

Elle collabore étroitement avec les laboratoires qui doivent assurer un réseau de pharmacovigilance au sein de tous les pays de l'UE dans lesquels ils disposent d'un médicament ayant une AMM.

Depuis 2012 le comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) est mis en place pour faire collaborer les agences de régulation de chaque pays, elles discutent entre elles des rapports d'évaluations et des mesures à mettre en place dans leurs pays respectifs au sujet de la pharmacovigilance au regard des signaux confirmés par les différentes expertises menées en son sein.

L'Europe a l'un des systèmes de pharmacovigilance les plus importants et efficaces sur le plan mondial. Par l'intermédiaire des agences nationales qui la composent elle dispose de plusieurs réseaux actifs mais également passifs, chaque pays ayant une organisation propre comme le montre les différences retrouvées entre la France et l'Espagne ; cette organisation différente est visible sur la Figure 10 (61–64).

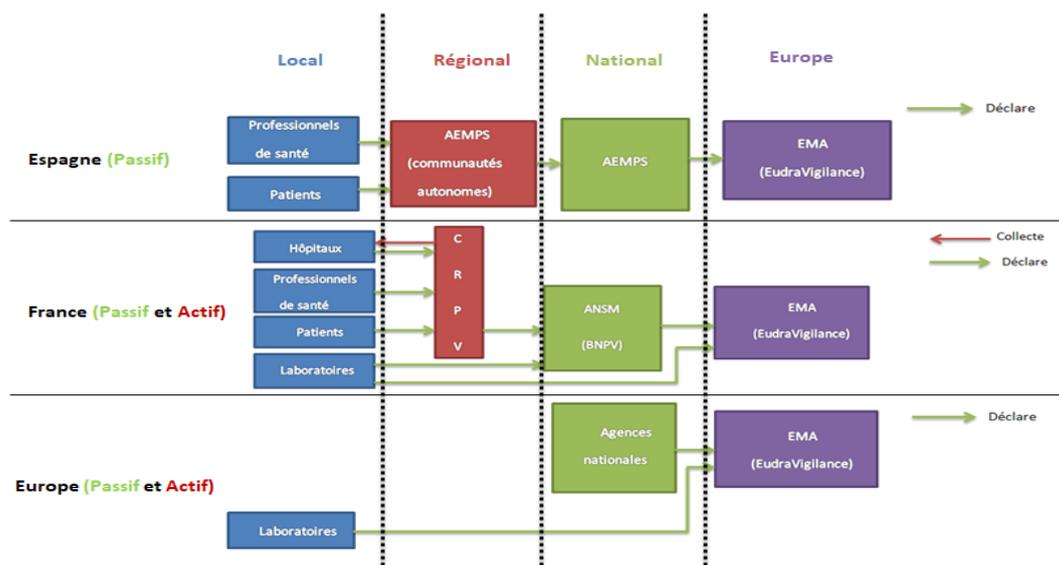


Figure 10 : Organisation générale de la pharmacovigilance Européenne et deux exemples nationaux

d) USA (61-63)

Les USA ont le système de pharmacovigilance le plus ancien au monde. La FDA est l'agence s'occupant de la pharmacovigilance aux USA.

Elle dispose d'un système de pharmacovigilance passif grâce à son système de notification des événements indésirables (FAERS) et au programme informatique MedWatch sur lequel les professionnels de santé et le grand public peuvent déclarer leurs effets indésirables. Les laboratoires ont l'obligation de déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance ; ils le font également par l'intermédiaire de ce programme.

Les professionnels de santé et le grand public peuvent également déclarer les effets indésirables directement aux laboratoires, qui devront les déclarer à la FDA via MedWatch.

Les effets indésirables déclarés en ligne sont ensuite examinés par le Centre d'évaluation des produits biologiques (CBER).

Les USA disposent également d'hôpitaux sentinelles pour collecter les effets indésirables non déclarés dans les établissements pour le système de pharmacovigilance actif. Ce système de fonctionnement actif et passif est représenté par la Figure 11.

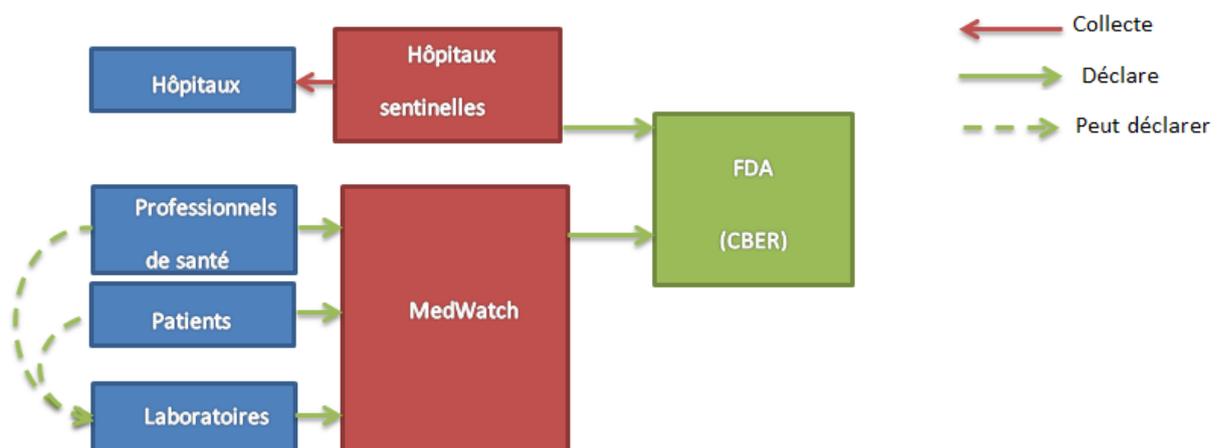


Figure 11 : Organisation de la pharmacovigilance aux USA

e) Chine (65,66)

La Chine a commencé à mettre en place un système de pharmacovigilance en 1988 avec un projet pilote d'agence de régulation dans 14 grands hôpitaux. En 1989 le Centre national chinois de surveillance des effets indésirables des médicaments (CNCAM) est créé dans 66 hôpitaux civils et 19 hôpitaux militaires. En 1998 la Chine devient membre du programme de pharmacovigilance de l'OMS et met en place un réseau national de surveillance géré par l'administration chinoise des aliments et des médicaments (CFDA).

Le système de pharmacovigilance chinois est divisé en 4 niveaux : un centre national, des centres provinciaux, des centres municipaux et les utilisateurs finaux (hôpitaux, laboratoires, grossistes et pharmacies). Le système fonctionne entièrement via internet, toutes les déclarations sont envoyées sur internet et transmises aux centres provinciaux. Les utilisateurs finaux envoient directement les dossiers des patients via internet. Ce système correspond à une pharmacovigilance passive.

La pharmacovigilance active a été mise en place, plus tardivement, en 2016, grâce à l'alliance des hôpitaux sentinelles de Chine (CSHA) qui est un réseau d'hôpitaux sentinelles qui collecte les effets indésirables dans les hôpitaux et les envoie aux centres provinciaux comme montré sur la Figure 12.

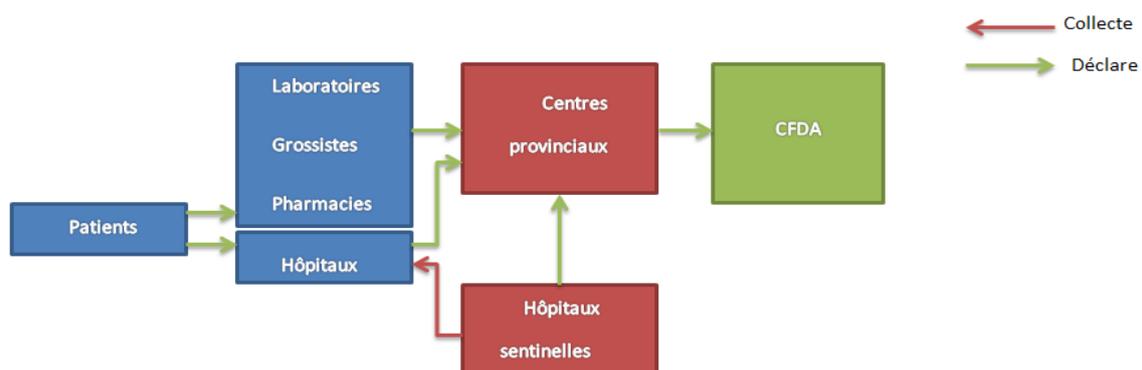


Figure 12 : Organisation de la pharmacovigilance chinoise

Le système de pharmacovigilance Chinois est un système donnant de bons résultats sur le plan mondial grâce à son organisation efficiente et à sa forte population, même s'il reste en cours de développement.

f) Inde (63)

En 1997 l'Inde entre dans le système de pharmacovigilance de l'OMS, toutes les déclarations d'effets indésirables indiennes sont directement envoyées au Centre de surveillance d'Uppsala. Mais ce système devient vite problématique, en 2010 est créé le PvPI, qui est le programme de pharmacovigilance Indien, placé sous l'autorité du Centre national de coordination (NCC) par l'intermédiaire de la Commission indienne de la pharmacopée (IPC) en 2011. Tout cela est géré par le ministère de la santé.

Des centres de surveillance sont créés au sein d'académie médicales du pays. Ils récupèrent toutes les déclarations d'effets indésirables réalisées uniquement par internet et téléphone et les saisissent sur le logiciel Vigiflow.

Ces dossiers sont analysés par le NCC qui analyse leur légalité et si le dossier est complet. Si les critères ne sont pas respectés le dossier retourne au centre de surveillance qui complètera le dossier, lorsqu'il est complet, le dossier est directement envoyé au centre de surveillance d'Uppsala (UMC).

Malgré le fait que l'Inde soit un des pays ayant sur son sol le plus grand nombre d'industries pharmaceutiques, il n'y avait jusqu'à présent aucun système de pharmacovigilance de la part des laboratoires. Aujourd'hui, les industries indiennes ont l'obligation d'organiser un système de pharmacovigilance.

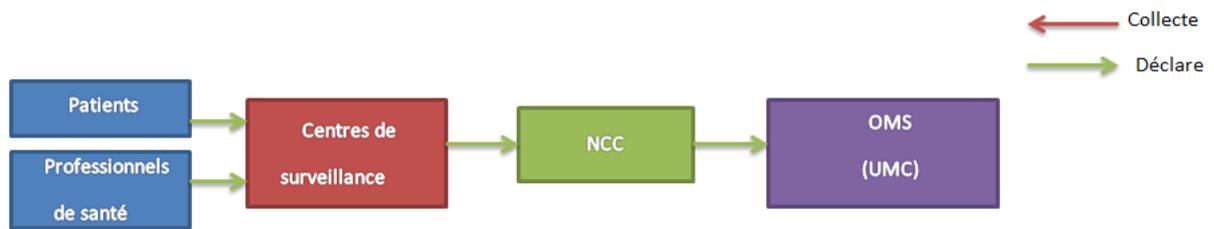


Figure 13 : Organisation de la pharmacovigilance en Inde

L'Inde est un pays très peuplé qui pourrait apporter beaucoup d'informations mais dispose essentiellement d'un système de pharmacovigilance passif, comme le montre la Figure 13, pour lequel peu de gens sont équipés pour déclarer et peu de gens sont formés à cette déclaration. Ce système est loin d'être au niveau de celui des grandes nations, il en est encore à son début et se développe lentement.

2) Les bases de données de pharmacovigilance

a) VigiBase (67)

Comme vu précédemment, l'OMS a démarré son programme de pharmacovigilance en 1968 suite à l'affaire du thalidomide de 1961. Ce programme a pour but initial de centraliser les cas d'effets indésirables médicamenteux rapportés dans le monde entier et de les stocker dans une base de données mondiale ; cette base est nommée, VigiBase.

En 1978 le centre de surveillance d'Uppsala (UMC) a été créé pour réaliser ces objectifs. Il a pour rôle de recueillir et de collecter les déclarations d'effets indésirables du monde entier, soutenir les pays dans la mise en place de leur système de pharmacovigilance, diffuser les messages de sécurité dans le monde entier et gérer la base de données VigiBase.

Les agences de régulation de chaque pays membres du programme envoient leurs rapports d'effets indésirables une fois par trimestre au centre d'Uppsala afin de les rentrer

dans la base de données VigiBase. Les déclarations envoyées par les centres nationaux doivent respecter des critères bien précis afin que le système soit uniformisé. Les médicaments déclarés doivent faire partie du dictionnaire des médicaments de l'OMS (WHO-DD) et les effets indésirables doivent être ceux répertoriés dans la terminologie des effets indésirables de l'OMS (WHO-ART) ou MedDRA, ils doivent être envoyés sous le format ICH E2B.

Les dossiers incomplets ne sont pas saisis dans VigiBase et ces dossiers constituent encore une grosse partie des déclarations à l'UMC. VigiFlow, est un outil informatique de gestion des cas à l'UMC et a été créé pour faciliter les déclarations et améliorer l'uniformisation du système comme le montre la Figure 14.

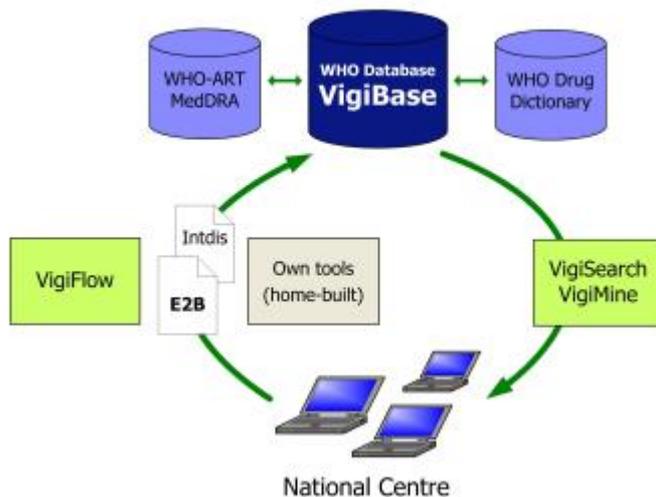


Figure 14 : Système de déclaration pour la plateforme VigiBase (68)

Au 24.03.2022 VigiBase regroupe 30 596 220 cas d'effets indésirables collectés par les 145 membres (69) du programme international de surveillance des médicaments de l'OMS (WHO-PIDM) avec l'ambition de dépasser les 30 millions en 2022.(70). L'ensemble des CRPV

a un accès direct à cette base de données, permettant des extractions de cas/effets indésirables/médicaments assez limitées mais qui restent néanmoins intéressantes en pratique pour avoir rapidement accès aux données mondiales et aussi la réalisation d'analyses pharmacoépidémiologiques à grande échelle (71).

b) EudraVigilance (72)

EudraVigilance, créée en 2001 est la base de données répertoriant tous les effets indésirables des médicaments autorisés dans l'UE. Elle est gérée par l'EMA.

Elle est aujourd'hui la plus grosse base de données d'effets indésirables au monde après celle de l'OMS.

Depuis 2005 tous les pays de l'UE ont l'obligation de déclarer les cas d'effets indésirables médicamenteux à l'EMA. Les dossiers sont également uniformisés sous le format ICH E2B comme pour la base de données de l'OMS.

Les titulaires d'AMM ont également l'obligation de déclarer leurs cas d'effets indésirables médicamenteux sur EudraVigilance.(72) Seule l'ANSM a un accès direct à cette base, les CRPV pouvant obtenir par l'intermédiaire de l'ANSM des extractions ciblées dans le cadre d'expertises.

**PARTIE 2 : ETUDE SUR L'APPORT DU
CRPV A LA DOCUMENTATION DES CAS
NOTIFIES SPONTANEMENT : ANALYSE
DES DOSSIERS DE
PHARMACOVIGILANCE DU CRPV
D'AMIENS**

I) Matériel et méthode

1) Objectifs

Les signaux de pharmacovigilance sont principalement issus de la notification spontanée. Une bonne documentation du cas est indispensable pour permettre au CRPV d'effectuer son expertise et pouvoir détecter ou confirmer des signaux de sécurité. Cela correspond à une notification avec des éléments suffisamment informatifs pour permettre son analyse clinique, chronologique et sémiologique. Cette analyse peut quelque fois conduire à modifier le diagnostic ou le médicament mis en cause par le déclarant. Ce travail, peu connu, est fondamental tant pour la sécurité du patient concerné que de la qualité des cas saisi permettant une bonne exploitation ultérieure.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la part de la documentation complémentaire indispensable apportée par le CRPV sur les notifications d'effets indésirables initialement reçues sur une période de 6 mois au sein du CRPV d'Amiens. Dans ce but, les réponses aux questions suivantes ont été recherchées:

- A-t-on recherché des informations sur le patient ?
- Combien de dossiers ont nécessité des informations complémentaires ?
- A-t-on apporté beaucoup d'informations complémentaires sur ces dossiers ?
- Combien de dossiers ont été modifiés ?
- A-t-on apporté beaucoup de modifications dans ces dossiers ?
- A-t-on demandé des informations complémentaires au notificateur ?

L'objectif secondaire est de décrire les notifications adressées aux CRPV en répondant aux questions suivantes :

- Qui sont les notificateurs ?
- Quel est le cadre d'activité des notificateurs ?
- Comment déclarent-ils ?
- Quand déclarent-ils ?

- Quelle est la gravité des effets déclarés ?
- Le médicament était-il bien utilisé dans le cadre de son AMM?

2) Période de recueil :

Tous les dossiers provenant des notifications spontanées déclarées au CRPV d'Amiens entre le 01.07.2019 et le 31.12.2019 ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

3) Recueil des données :

Les dossiers papiers correspondants ont été ressortis des archives du CRPV d'Amiens afin de recueillir manuellement les éléments nécessaires à l'analyse des données. Seules les déclarations faites par écrits (ou par oral mais avec confirmation écrite) ont été retenues pour l'étude, ce qui permettait la comparaison entre les éléments présents dans la déclaration initiale et ceux du dossier final (après analyse par le CRPV) ; ces déclarations écrites représentent 94,5% des notifications totales sur la période d'étude. Pour rappel, un dossier de pharmacovigilance pour pouvoir être analysé doit contenir au minimum les éléments suivants identifiés : un déclarant, un patient, au moins 1 médicament et au moins 1 effet indésirable.

Les variables ci-dessous ont été recherchées afin de répondre aux objectifs de l'étude et saisies dans un tableur Excel® :

- L'identité du notificateur : médecin spécialiste, pharmacien, médecin généraliste, infirmière, autre professionnel de santé et les patients ;

- Le cadre d'activité du notificateur : CHU d'Amiens, autres CH et établissements de santé (EHPAD) de l'ancienne région ex Picardie et les professionnels de santé libéraux ;
- La date de notification ;
- La date d'apparition de l'événement indésirable (jj/mm/aaaa) : si la date présente dans le dossier mentionnait seulement une année, le milieu de l'année, donc le mois de Juin, a été retenu. Si cette date mentionnait seulement un mois, le 15 du mois a été retenu ;
- Le mode de déclaration : fax, lettre, courriel, téléphone, Sign@I (plateforme de déclaration des vigilances du CHU d'Amiens), portail du ministère de la santé (signalement-santé.gouv.fr), site internet du CRPV renvoyant vers le portail du ministère, visite du notificateur à un membre du CRPV ;
- La gravité de l'effet indésirable : non grave ou grave (décès, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité importante ou durable, mise en jeu du pronostic vital, autres gravité médicalement significative) ;
- La présence de mésusage : l'effet indésirable est lié à un usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)...) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié ;
- La présence du (des) bon(s) médicament(s) déclaré(s) : le(les) médicament(s) déclaré(s) est (sont) bien celui (ceux) imputé(s) comme suspect(s) par le CRPV ;
- La présence de la bonne spécialité : déclaration de la bonne spécialité ou du médicament générique avec le bon laboratoire ;

- L'ajout de médicament : un médicament non déclaré initialement a été ajouté aux médicaments imputés par le CRPV ;
- Le retrait de médicament : un médicament déclaré n'a pas été imputé par le CRPV;
- La présence du (des) bon(s) effet(s) indésirable(s) déclaré(s) : l'(les) effet(s) indésirable(s) déclaré(s) est (sont) bien celui (ceux) imputé(s) par le CRPV ;
- L'ajout d'effet indésirable : un effet indésirable non déclaré initialement a été ajouté ;
- Le retrait d'effet indésirable : un effet indésirable déclaré initialement a été retiré du dossier ;
- Le nombre de médicaments déclarés initialement ;
- Le nombre de médicaments imputés par le CRPV ;
- L'imputabilité la plus forte pour le médicament suspecté lors de la déclaration ;
- Le complément d'information : si la recherche d'informations majeures a été nécessaire (informations nécessaires au traitement du dossier, comme des informations sur les effets indésirables ainsi que les traitements) ;
- La présence de la posologie ou d'un plan de prise figurant dans la déclaration ;
- La présence des médicaments concomitants dans la déclaration ;
- La présence d'un résumé du cas ou d'un compte rendu dans la déclaration ;
- La présence des antécédents du patient dans la déclaration ;
- La présence des informations démographiques du patient dans la déclaration (sexe, âge ou date de naissance) ;

- La réalisation de réponse écrite informative : réponse écrite après analyse du dossier, apportant une information au notificateur ou lui demandant des informations complémentaires si nécessaire.

4) Traitement des données :

Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du tableur Excel®.

Les variables continues ont été décrites à l'aide de la moyenne, de l'écart-type et de la médiane ainsi que des extrêmes et les variables catégorielles par leur pourcentage.

Les résultats de tous ces calculs ont été traités sous forme de graphiques à secteurs ou histogrammes.

Pour évaluer si un dossier a été modifié par le CRPV après la notification initiale, les variables suivantes ont été utilisées : ajout de médicament, retrait de médicament, ajout d'effet indésirable, retrait d'effet indésirable, nombre de médicaments déclarés initialement identique à ceux imputés par le CRPV et enfin imputabilité médicamenteuse la plus forte correspondant au médicament déclaré. Chaque variable a été noté « 1 » pour « oui » et « 0 » pour « non », la somme par dossier donnait un score allant de 0 à 6.

Ce score a été transformé en pourcentage pour chaque dossier afin de déterminer le taux de modification apporté par dossier. Une moyenne de ces pourcentages sur les 522 dossiers analysés a permis d'obtenir le taux de modification moyen par dossier.

Tous les dossiers avec un taux de modification égal à 0% ont été considérés comme non modifiés, tous les autres ont été comptabilisés comme modifiés et ont permis d'établir le taux de dossiers modifiés.

Certaines informations ont été considérées comme « majeures » pour permettre de réaliser l'analyse d'une notification de pharmacovigilance elles correspondent aux 4 critères décrit en : l'identification du notificateur, la mention du bon principe actif, l'identification du patient avec des données démographiques (âge, sexe) et la mention d'un effet indésirable. Ces données correspondent aux 4 éléments minimum pour traiter une notification (Cf : I.1.b).

Certaines informations ont été considérées comme « mineures » pour l'analyse d'une notification de pharmacovigilance : la bonne spécialité ou le bon générique, la posologie du médicament déclaré, les médicaments concomitants du patients (traitements chronique et/ou automédication), un résumé du cas ou un compte rendu d'hospitalisation et les antécédents du patient.

II) Résultats

Un total de 869 déclarations d'effets indésirables a été identifié sur les 6 mois d'étude. Parmi ces cas, 593 correspondaient à des notifications spontanées dont 71 issues d'appels téléphoniques ou « de visites » des notificateurs au CRPV sans trace de confirmations écrites. Au total, les 522 déclarations spontanées et écrites ont été incluses, pour analyse, dans l'étude. Pour les statistiques utilisant les dates, un dossier ne mentionnant pas de date d'effet indésirable n'a pas pu être utilisé. Pour les statistiques utilisant le cadre d'activité les dossiers patients ont été exclus. Le nombre de dossiers utilisés est illustré par le Tableau I.

Tableau I : Nombre de dossiers utilisés en fonction du paramètre étudié

Paramètres étudiés	Cadre d'activité	Dates	Autres paramètres
Nombre de dossiers utilisés	474	521	522

1) Modifications apportées par le CRPV, à la déclaration initiale

Dans notre étude, 226 cas (43%) sur les 522 notifiés au CRPV ont été modifiés afin de pouvoir être exploitables, contre 57% exploitables en l'état, car possédant les 4 éléments minimums pour effectuer l'analyse de pharmacovigilance. Parmi tous les dossiers, le CRPV apporte en moyenne 20,69% de modifications par dossier $\pm 21,51\%$ [0% - 83,33%], médiane 16,67%.

Parmi les dossiers modifiés, dans 33% des cas les molécules imputées étaient différentes de celles déclarées initialement, dans 32% des cas des molécules ont été rajoutées au dossier contre 6% de retrait, même tendance pour les effets indésirables avec 18% d'ajout et seulement 2% de retrait. Dans 9% des cas l'imputabilité la plus forte ne correspond pas au médicament déclaré.

Les notifications provenant des infirmières sont les plus modifiées par le CRPV (plus de 80%), suivi par celles des pharmaciens et des autres professionnels de santé. Au final, ce sont les dossiers des patients qui sont les moins modifiés par le CRPV (Figure 15).

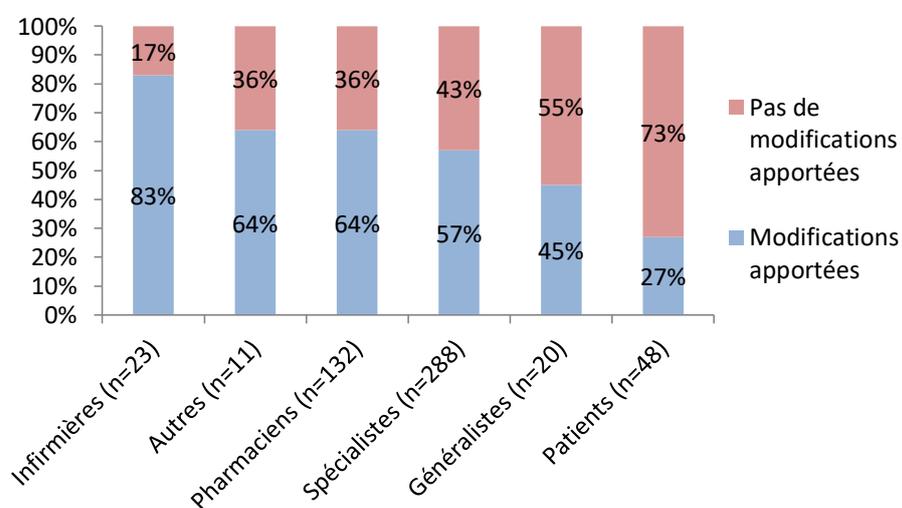


Figure 15: Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV en fonction du notificateur

Le taux de modification, par dossier suit la même tendance que pour le nombre de dossiers modifiés ; les dossiers d’infirmières à hauteur de 34,06%, viennent ensuite les pharmaciens (23,61%), les médecins spécialistes (20,72%), les médecins généralistes (15%) et enfin les patients (6,94%).

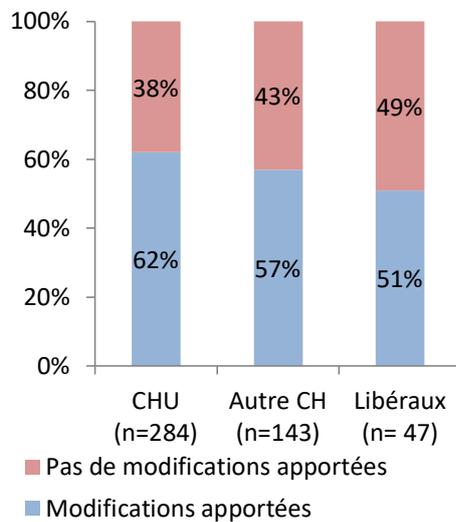


Figure 16: Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV

en fonction du cadre d'activité du notificateur

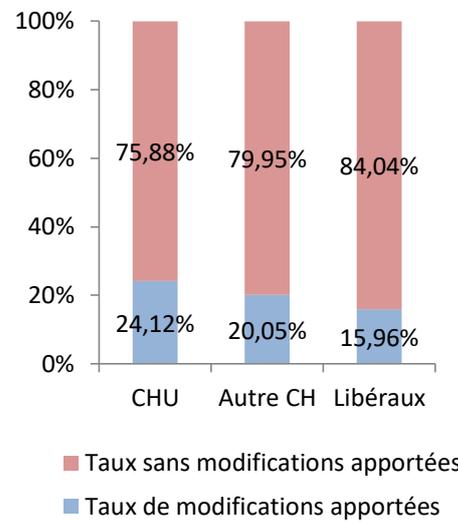


Figure 17 : Taux de modifications apportées par

dossier en fonction du cadre d'activité du notificateur

Le pourcentage des dossiers modifiés et les taux de modifications entre les notifications du CHU, des autres établissements et des libéraux sont similaires (Figures 16 et 17) avec un peu plus de la moitié des dossiers modifiés par le CRPV.

La Figure 18 indique que les déclarations par la plateforme Sign@I et par téléphone sont les déclarations les plus souvent modifiées par le CRPV. Les dossiers modifiés à hauteur d'un tiers étaient les déclarations par visite et portail du ministère. Ainsi, en miroir, on trouve le taux de modification le plus élevé pour Sign@I alors qu'il est le plus faible pour le portail (Figure 19).

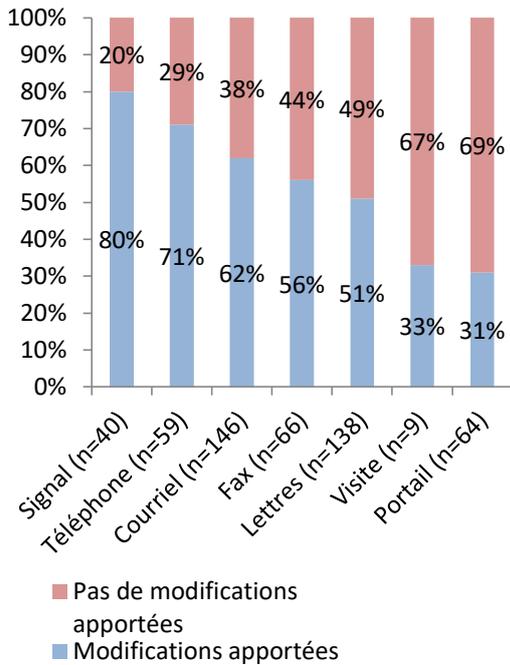


Figure 18 : Pourcentage de dossiers modifiés par le CRPV par mode de déclaration

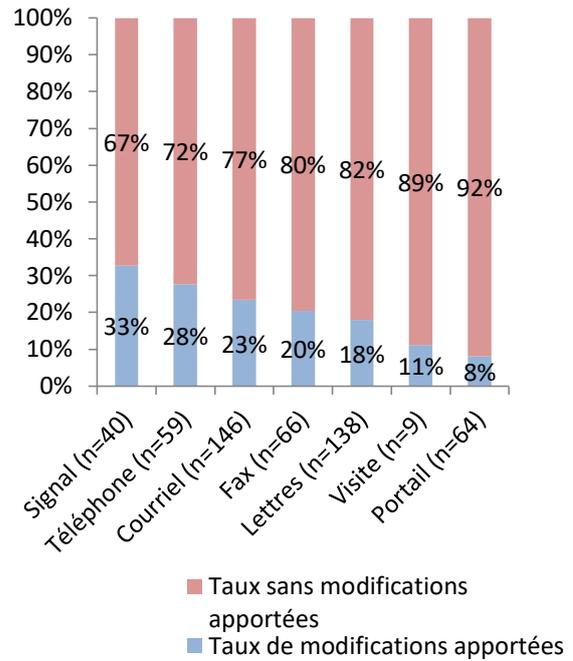


Figure 19 : Taux de modifications apportées par dossier par mode de déclaration

2) Complément d'informations majeures

Sur les 522 dossiers, 14% (73 dossiers) des dossiers ont nécessité un complément d'informations majeures. Parmi eux tous les notificateurs étaient identifiés, dans 56% de ces cas il n'y avait pas de molécule identifiée, dans 27% des cas pas de patient identifié et enfin pour 17% aucun effet indésirable identifié.

Près de 9 dossiers sur 10 sont d’emblée complets pour des informations majeures (indispensables à l’analyse du dossier par les CRPV). Les cas les plus complets (100% des dossiers) sont ceux provenant des généralistes. Les autres professionnels de santé (64% de dossiers complets) et les infirmières (48% de dossiers complets) sont les professionnels de santé avec les dossiers les plus incomplets (Figure 20). Pour les autres déclarants, les notifications sont plutôt bien renseignées, les informations majeures sont plus souvent présentes dans les dossiers des patients, puis des pharmaciens, et enfin dans ceux des médecins spécialistes.

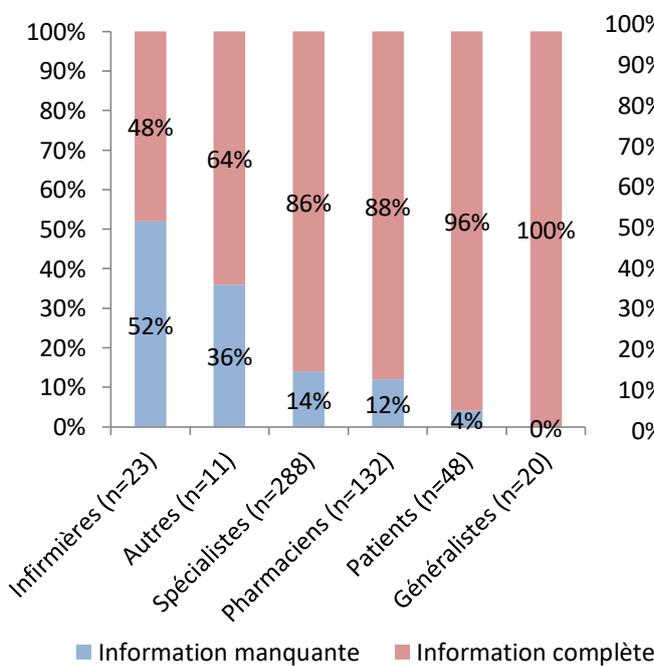


Figure 20 : Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du notificateur

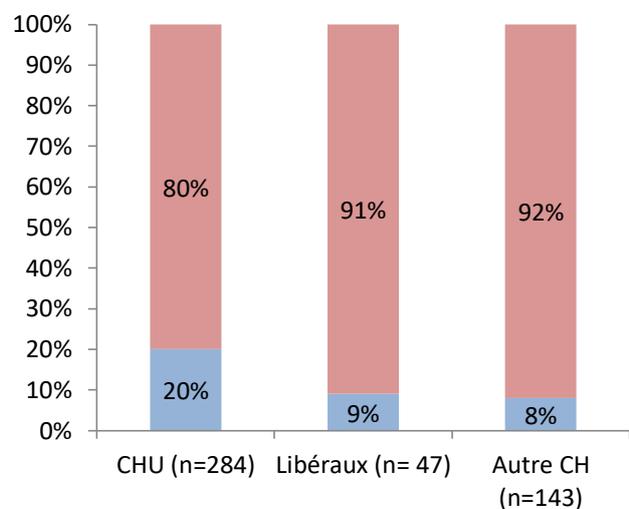


Figure 21 : Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du cadre d'activité du notificateur

Ce sont les professionnels des autres établissements de santé qui fournissent les dossiers les plus complets pour les informations majeures (92% des dossiers), tandis que le CHU fournit le moins de dossiers complets (80%). Les professionnels libéraux se situent entre les deux avec 91% de dossiers complets (Figure 21).

Les dossiers déclarés par le portail du ministère sont ceux les plus complets (98%). Les dossiers déclarés par Sign@I (63% de dossiers complets) contiennent le moins d'informations majeures (Figure 22).

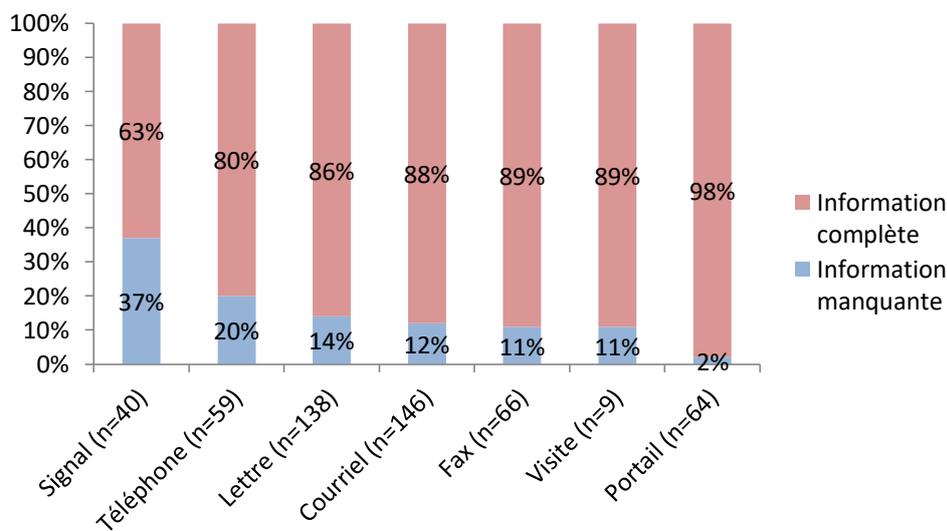


Figure 22: Pourcentage de dossier ayant nécessité un complément d'informations majeures en fonction du mode de déclaration

3) Complément d'informations mineures

89% des cas déclarés sont incomplets et nécessitent un complément d'informations mineures permettant une plus grande précision du dossier. Il manque en moyenne dans ces dossiers 43,52% d'informations par dossier $\pm 28,28\%$ [0% - 100%] médiane 40%.

Dans 31% des cas les médicaments concomitants n'étaient pas présent, à l'opposé seulement 13% des cas ne contenaient ni résumé ni compte rendu. Les antécédents du patient (20%), la posologie du médicament déclaré (19%) et la bonne spécialité ou générique (17%) sont presque absent à part égales des déclarations.

Comme pour les informations majeures, les généralistes sont les plus précis avec un quart des déclarations qui sont d'emblée complètes, viennent ensuite celles des pharmaciens (17% de dossiers complets). Pour les autres déclarants, les informations mineures sont inférieures ou égales à 10%. A noter qu'aucun cas issu des autres professionnels de santé ne mentionne d'informations mineures (Figure 23).

Le taux d'informations manquantes pour les cas incomplets suit la même tendance avec 21% d'informations manquantes pour les généralistes et 72,17% d'informations manquantes pour les infirmières. Les cas patients incomplets ont un taux d'informations manquantes de 41,67% (Figure 24).

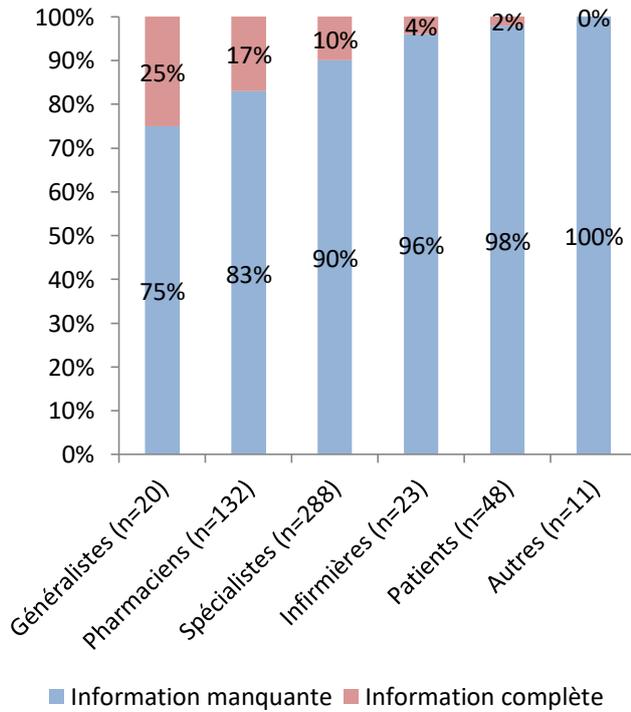


Figure 23 : Pourcentage de dossier nécessitant un complément d'informations mineures en fonction du notificateur

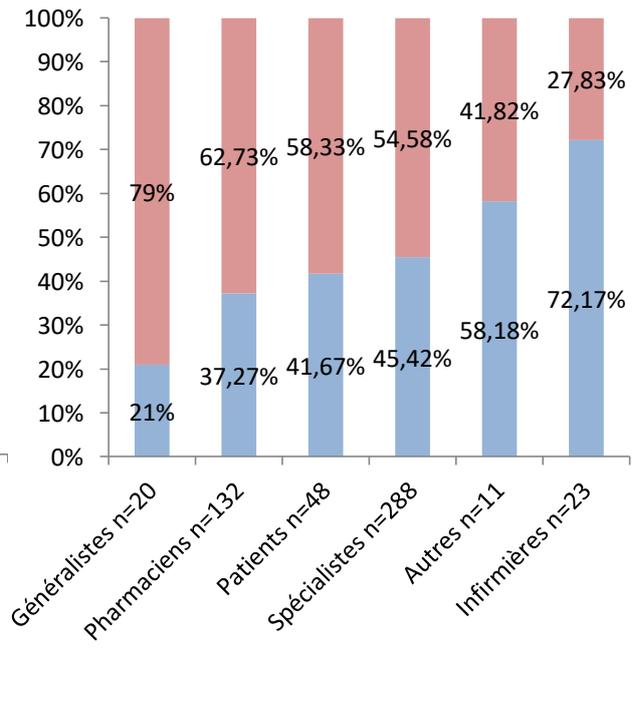


Figure 24 : Taux d'informations mineures manquantes par notificateur

Les notifications provenant des autres établissements de santé sont les plus complètes pour les informations mineures avec 29% de dossiers complets (près de 80% d'informations mineures présentes). Les cas issus du CHU (5%) et des libéraux (9%) sont rarement d'emblée complets.

Les informations mineures sont très peu présentes quel que soit le mode de déclaration (Figure 25). Pour les moins complets (<10%), on trouve les déclarations par téléphone (2%), Sign@I (0 dossier complet) et le portail (6%). Les visites sont les modes de déclarations pour lesquels les cas sont les plus complets avec environ un quart des dossiers complets.

La tendance est la même pour les dossiers incomplets. Les dossiers déclarés par Sign@I (75% d'informations manquantes) et par téléphone (75% d'informations manquantes) sont les dossiers pour lesquels il manque le plus d'information par dossier. Les dossiers provenant du fax (27% d'informations manquantes) et des visites (31% d'informations manquantes) sont les dossiers les plus complets (Figure 26).

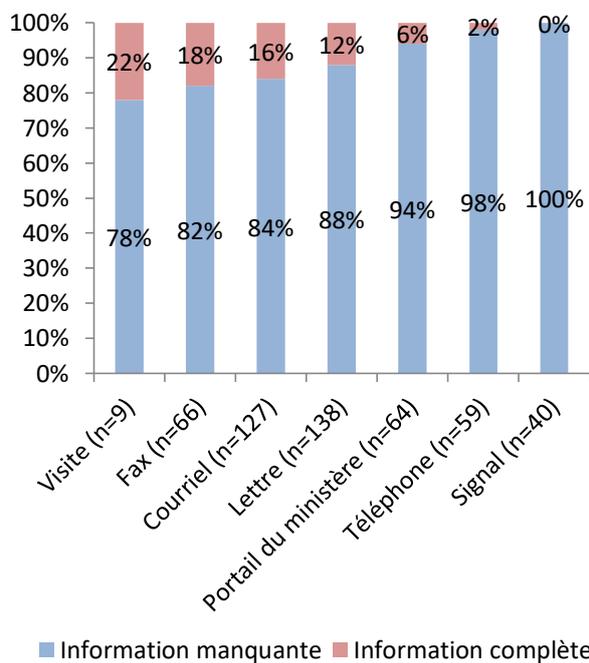


Figure 25 : Pourcentage de dossier nécessitant un complément d'informations mineures en fonction du mode de déclaration

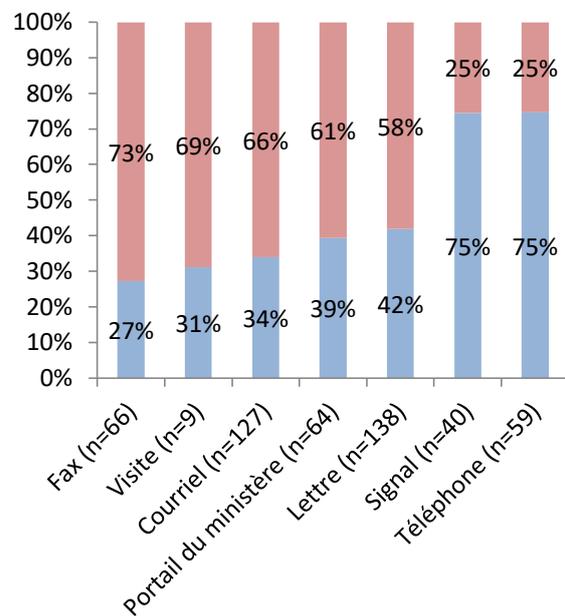


Figure 26 : Taux d'informations mineures manquantes par dossier en fonction du mode de déclaration

4) Description des notifications d'effets indésirables

a) Notificateurs

Les médecins spécialistes représentent plus de la moitié des notificateurs (55%) avec 288 notifications sur le total des 522. Les pharmaciens représentent un quart des notificateurs (25%) à l'origine de 132 notifications. Les patients représentent 9% des notifications (48 notifications), les infirmières (5%), les médecins généralistes (4%) et les autres professionnels de santé (2%).

Le CHU représente 60% des déclarations de pharmacovigilance de la région, les autres centres hospitaliers et établissements de santé hors CHU dans la région totalisent 30% de celles-ci. Les professionnels libéraux ne représentent que 10% des déclarations.

Le Tableau II représente les types de notificateurs par cadre d'activité. Les déclarations provenant des infirmières et des médecins spécialistes sont issues majoritairement du CHU. Pour les pharmaciens et les autres professionnels de santé, leur cadre d'activité est partagé entre le CHU et d'autres établissements de soins ; à noter que 20% des pharmaciens sont des libéraux. Trois quarts des médecins généralistes déclarent travailler hors CHU et un quart sont des médecins libéraux.

Tableau II: Pourcentage de déclarations par cadre d'activité pour chaque type de notificateur (hors particuliers)

Notificateurs	CHU (n)	Autres établissements (n)	Libéraux (n)
Autres	45% (5)	55% (6)	0
Infirmières	91% (21)	9% (2)	0
Pharmaciens	43% (57)	37% (49)	20% (26)
Spécialistes	70% (201)	25% (71)	5% (16)
Généralistes	0	75% (15)	25% (5)

n : nombre de notifications

b) Informations démographiques

96,74% des dossiers contiennent les informations démographiques minimales nécessaires à son analyse. Néanmoins, 0,76% des dossiers ne contiennent pas l'identité du patient, 2,68% ne contiennent pas ni l'âge ni la date de naissance, enfin, seul un dossier ne précisait pas le sexe du patient (Tableau III).

Tableau III : Pourcentage et nombre d'informations démographiques manquantes en fonction du type d'information manquante

	Nom manquant	date de naissance (âge) manquant	sexe manquant	nom + date de naissance manquant	aucune info manquante
n	2	12	1	2	505
%	0,38%	2,30%	0,19%	0,38%	96,74%

c) Mode de déclaration

La Figure 27 montre la répartition des notifications en fonction du mode de déclaration.

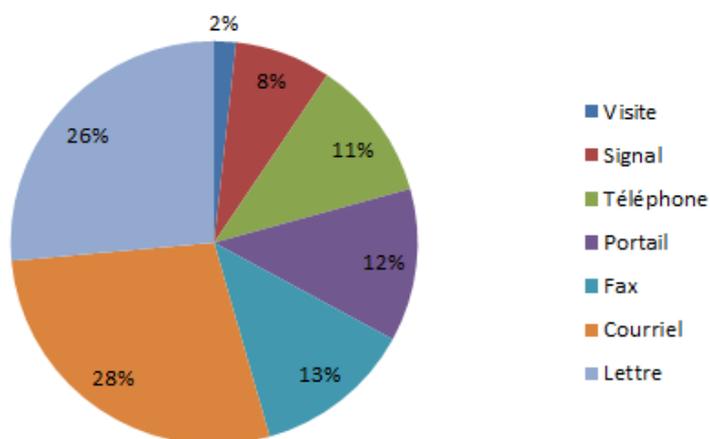


Figure 27 : Pourcentage de déclarations par mode de déclaration

Les lettres et les courriels sont les modes de déclarations les plus utilisés par les notificateurs ($\approx 27\%$). Le portail du ministère, le téléphone (avec par la suite confirmation de

la notification par courrier) ainsi que les fax sont également couramment utilisés (~12%). Sign@I, le logiciel de déclaration interne du CHU d'Amiens, n'est utilisé que par les professionnels du CHU (8%). Les visites (avec par la suite confirmation de la notification par courrier/fax/courriel) font partie des moyens de déclarations les moins utilisés (2%).

Tableau IV : Pourcentage de déclarations par notificateur pour chaque mode de déclaration

	Courriel (n)	Fax (n)	Lettre (n)	Portail du ministère (n)	Sign@I (n)	Téléphone (n)	Visite (n)
Autres professionnels	18% (2)	18% (2)	18% (2)	9% (1)	28% (3)	9% (1)	0
Infirmières	9% (2)	0	0	0	87% (20)	4% (1)	0
Médecins Généralistes	50% (10)	15% (3)	25% (5)	10% (2)	0	0	0
Médecins Spécialistes	19% (56)	10% (30)	42% (120)	4% (12)	6% (17)	16% (45)	3% (8)
Patients	13% (6)	0	4% (2)	77% (37)	0	6% (3)	0
Pharmaciens	53% (70)	23% (31)	7% (9)	9% (12)	0	7% (9)	1% (1)

n : nombre de notifications

Les médecins généralistes et les pharmaciens privilégient les courriels tandis que les médecins spécialistes privilégient les lettres et pour les patients, le portail du ministère. Les professionnels paramédicaux : infirmières et autres professionnels de santé, utilisent plutôt la plateforme Sign@I du CHU. Les visites au CRPV, confirmées ensuite par écrit, sont peu utilisées par l'ensemble des notificateurs. Le Tableau IV détaille ces données.

Tableau V : Pourcentage de déclarations par cadre d'activité pour chaque mode de déclaration

	Courriel	Fax	Lettre	Portail du ministère	Sign@I	Téléphone	Visite
Autres établissements	58%	15%	18%	7%	0%	1%	1%
CHU	16%	11%	34%	3%	14%	19%	3%
Libéraux	28%	25%	30%	17%	0%	0%	0%

Les libéraux utilisent à part égale les courriels, fax et lettres pour faire leurs déclarations et dans une moindre mesure, ils utilisent le portail du ministère alors que les autres modes de déclarations ne sont presque pas utilisés (<2%). Les professionnels des autres établissements de santé utilisent surtout les courriels et quasiment jamais le téléphone et les visites au CRPV (<1%). Les notificateurs du CHU utilisent principalement les lettres (34%), ensuite les courriels, le fax, Sign@I et le téléphone mais le portail du ministère et les visites sont très peu utilisés (<3%) (Tableau V).

d) Temps moyen de déclaration :

Le temps moyen entre la date de survenue de l'effet indésirable et la déclaration de pharmacovigilance faite au CRPV est de 104,86 jours \pm 392,75j [0 – 5601j], médiane 12 jours.

La moyenne par type de déclarant est représentée par l'histogramme de la Figure 28.

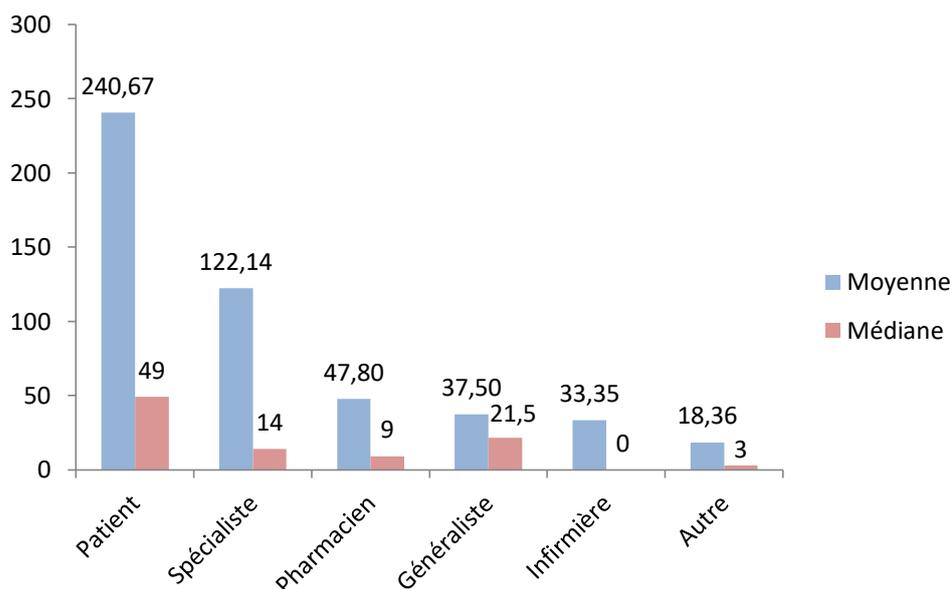


Figure 28 : Temps moyen et médiane (en jours) entre l'apparition de l'effet et la déclaration, pour chaque notificateur

Le temps moyen de déclaration des patients est le plus long avec une médiane à 49 jours. Ce temps moyen pour les déclarations patients et celles des médecins spécialistes est plus long que celui de toutes les autres catégories professionnelles. Par contre, les pharmaciens, les médecins généralistes et infirmières sont très proche entre eux.

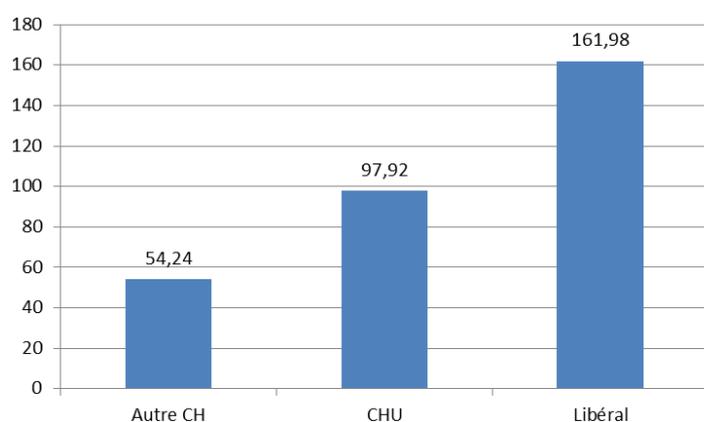


Figure 29 : Temps moyen (en jours) entre l'apparition de l'effet et la déclaration, pour chaque cadre d'activité

Le temps moyen de déclaration des libéraux est plus long que celui des professionnels du CHU avec une médiane à 27 jours pour les libéraux et 6 jours pour les professionnels du CHU, lui-même plus long que celui provenant des autres CH (Figure 29).

e) Gravité des effets indésirables :

La majorité des notifications sont codées « graves » (86%) et les différents types de gravités sont représentées sur la Figure 30. Les effets « médicalement graves » représentent près de la moitié de ce critère suivi pour un quart par « les hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation » ; à noter que les décès représentent 5% des notifications.

Les médecins et pharmaciens déclarent dans près de 90% des cas des effets indésirables graves (Figure 30), ce qui est plus élevé que pour les infirmières, les autres professionnels de santé et les patients.

Les établissements de santé (CHU 94%, autres établissements de santé 89%) notifient des effets plus graves que les libéraux (77%).

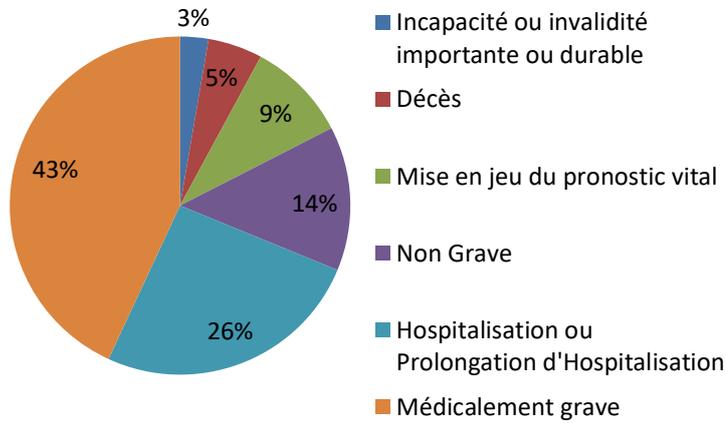


Figure 30 : Pourcentage de déclarations pour chaque type de gravité d'effets indésirables

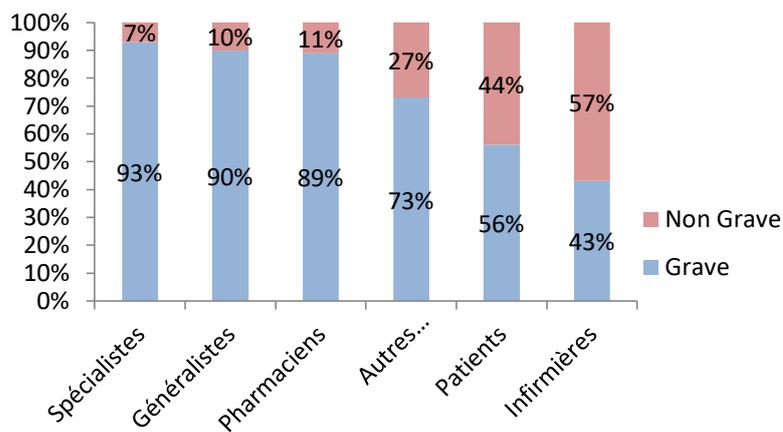


Figure 31 : Gravité des effets indésirables selon les notificateurs

f) Mésusages

7% des notifications (34 cas) correspondent à un effet indésirable en lien avec un mésusage médicamenteux (Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'AMM, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques) (73).

III) Discussion

Les signaux de pharmacovigilance sont, à ce jour, principalement issus de la notification spontanée (74). Leur mise en évidence repose sur l'analyse des notifications d'un point de vue clinique et pharmacologique afin d'évaluer la responsabilité du médicament dans la survenue des évènements indésirables notifiés. Le principal objectif de l'activité de la pharmacovigilance est de détecter de potentiels signaux médicamenteux et de les transmettre au plus vite à l'ANSM. L'évaluation du rôle du médicament dans la survenue d'une pathologie est une analyse clinique réalisée au sein de chaque CRPV. Une excellente documentation avec le maximum d'informations pertinentes sur chaque cas est donc indispensable pour permettre au CRPV d'effectuer son expertise afin de pouvoir générer un signal potentiel ou participer à sa confirmation.

Notre premier objectif était d'évaluer la part de la documentation complémentaire apportée par le CRPV aux notifications initiales transmises. Nous avons montré sur 522 dossiers analysés qu'en raison d'un manque de précisions sur des informations essentielles pour une expertise optimale de l'observation, le CRPV modifie en moyenne par dossier près de 21% des données initiales avant de les transmettre à l'ANSM et cela dans près de la moitié des notifications. Nos chiffres montrent objectivement que le CRPV n'est pas une

structure administrative et comptable et que son travail quotidien ne se limite pas, comme beaucoup peuvent encore le penser, à une simple saisie des cas dans la base nationale de pharmacovigilance (75) ; il est clairement indispensable pour construire des notifications de qualité et permettre une expertise médicale rigoureuse et efficiente. Les cas issus des CRPV sont d'ailleurs beaucoup plus complets que ceux issus de l'industrie pharmaceutique (57,76). Au niveau mondial, les CRPV français sont parmi les meilleurs en termes d'informativité des cas transmis, grâce à l'analyse et l'expertise pharmacologique faites par les pharmacovigilants et les cas français sont hautement contributifs pour l'analyse faite au PRAC.

Néanmoins, même si le système français apparaît performant, les professionnels de santé et le grand public, n'entendent souvent parler de la pharmacovigilance qu'à l'occasion des tempêtes médiatiques et connaissent peu le travail des pharmacovigilants et du réseau national, comme le montre les hausses de notifications spontanées de 2017 et 2018 lors de l'affaire Levothyrox®(77) puis une très forte baisse dans la population générale avant de connaître un nouveau rebond lors de la campagne de vaccination contre la Covid-19.

1) Modifications et types de compléments d'informations apportés par le

CRPV

Les informations majeures les plus souvent manquantes sont les médicaments, ce qui est assez paradoxal puisque le rôle du médicament dans la survenue de l'évènement est la motivation même de la déclaration d'effet indésirable. Les causes sont sûrement un oubli ou une erreur de saisie informatique (dans le portail par exemple), mais qui, sans l'action du CRPV, causerait l'absence d'enregistrement de plusieurs cas. L'absence de « l'effet indésirable » dans la notification initiale, est l'information la moins manquante, et peut être due aux mêmes raisons.

Notre étude a montré qu'après analyse, un tiers des molécules imputées étaient différentes de celles déclarées et que dans 9% des cas, l'imputabilité la plus forte ne correspondait pas au médicament mis en cause par le déclarant. Ainsi, le travail du CRPV est fondamental pour la sécurité du patient concerné car la réintroduction du médicament en cause, s'il n'a pas été bien identifié, peut avoir de graves conséquences pour le patient comme dans les cas d'allergie par exemple.

Les dossiers déclarés par les infirmières, et les autres professionnels de santé, sont les dossiers les plus modifiés par le CRPV car les moins bien renseignés sur des informations majeures nécessaires à l'analyse et en particulier lorsqu'ils sont déclarés sur la plateforme Sign@I. Les données à remplir sur cette plateforme sont, en effet, minimalistes et ne permettent pas une analyse correcte sans demande d'informations complémentaires au déclarant. Cette plateforme est dédiée à la notification de tout problème de sécurité liés aux soins en établissement de santé et donc pas uniquement destinée à la pharmacovigilance.

De plus elle n'a pas été conçue en lien avec les pharmacovigilants du CRPV et cela peut expliquer en partie son manque d'optimisation sur le choix des items dans la fiche de déclaration de pharmacovigilance de cette plateforme.

A contrario les dossiers déclarés par les patients sont les dossiers les moins modifiés par le CRPV et correspondent à des déclarations par le portail du ministère. Ce portail qui concerne lui aussi plusieurs vigilances sanitaire a été, pour chaque module, construit avec l'aide des professionnels du domaine (87–90). Il en résulte une meilleure optimisation des données recueillies. Les patients étant peu sensibilisés à la pharmacovigilance, de tels résultats laissent penser que la conception du formulaire de déclaration des effets indésirables du portail du ministère est bien conçue. Ce système de déclaration est efficace pour les effets non graves mais il nécessite un retour systématique vers les patients pour les cas graves ou inattendus. En effet, les patients n'ont pas une connaissance médicale suffisante de la pathologie et des diagnostics différentiels, pour que leurs déclarations graves soient d'emblée de qualité suffisante pour être exploitées.

Il n'est pas étonnant que les visites, qui correspondent à un échange direct entre le déclarant et le pharmacovigilant, soient un mode de déclaration qui entraîne moins de modifications car le professionnel du CRPV pose d'emblée les « bonnes » questions au déclarant.

Les autres établissements ont un mode de déclaration différent du CHU : un pharmacien est généralement chargé de collecter les effets indésirables, il fait une première analyse des données et apporte les premières modifications à la notification et des compléments d'information avant de déclarer l'effet indésirable au CRPV. Par ailleurs, nombre des pharmaciens de la région ont effectué au moins un semestre de leur internat au CRPV, ils

connaissent donc la façon de travailler de celui-ci et les éléments pertinents à faire figurer dans la notification et les éléments à transmettre. Ceci explique vraisemblablement que moins de modifications sont apportées à ces dossiers. Au sein du CHU chaque professionnel de santé déclare l'effet indésirable dès qu'il en prend connaissance ; il y a peu de médecins qui ont fait un stage au CRPV et la sensibilisation à la déclaration des effets indésirables médicamenteux est probablement faite trop tôt (1ère année d'études de santé) et de manière transversale et disséminée au cours de leur formation universitaire. Ceci peut sans doute expliquer que les notifications provenant du CHU soient plus modifiées que les autres. De plus, les médecins savent que le CRPV a accès aux dossiers électroniques des patients hospitalisés au CHU et considèrent, à raison, que le CRPV récupérera par ce moyen les données qui lui sont les plus utiles.

Les libéraux sont les notificateurs qui remplissent le mieux leurs déclarations de pharmacovigilance. L'une des hypothèses que nous avancerons est que les cas provenant de la ville sont souvent moins sévères et moins complexes que ceux provenant des établissements hospitaliers et en particulier du CHU, ce qui conduit à des données moins nombreuses et moins difficiles à transmettre au CRPV (83).

En fait, déclarer c'est avant tout la présentation d'un cas clinique. Il est nécessaire de faire comprendre cela aux déclarants et d'adapter les formats de déclaration malheureusement souvent assimilés à des formalités administratives. Expliquer dans les formations initiales où continues quelles informations sont nécessaires aux CRPV dans la déclaration initiale et qu'ils en ont besoin pour rendre un avis spécialisé, permettrait d'optimiser ces enseignements.

2) Description des notifications d'effets indésirables

a) Notificateurs

Bien que l'enseignement de la pharmacovigilance soit dispensé tant dans les cursus universitaires en première année des études de médecine, pharmacie, maïeutique et dentaire que dans les études d'infirmières, ce sont les médecins spécialistes travaillant au CHU qui sont les plus pourvoyeurs de notifications. Cela peut être expliqué par d'une part la proximité du CRPV (78), situé au sein du même établissement, ce qui incite davantage à notifier par sa présence locale et les liens noués entre membres du CRPV avec les personnels de l'établissement et d'autre part, les médecins étant en première ligne pour prendre en charge les patients ayant des effets indésirables médicamenteux, il est logique que leurs notifications soient plus nombreuses. Ainsi, même si les notifications des pharmaciens hospitaliers augmentent régulièrement, ils ne sont pas assez présents dans les services cliniques pour réaliser autant de notification que les spécialistes en contact réguliers avec les patients. Ces tendances observées sont les mêmes au niveau national et ne sont pas spécifiques au CRPV d'Amiens. (77)

Les autres professionnels de santé n'ont pas d'obligation réglementaire à effectuer une notification et cela explique sûrement leur moins grande implication même s'ils travaillent au CHU. D'autre part, les infirmières témoins d'un effet indésirable médicamenteux se réfèrent souvent à leur cadre ou au médecin chef, qui se charge souvent d'effectuer la notification à leur place. Néanmoins on observe une part plus importante des notifications des infirmières dans notre région (5% des notifications) qu'au niveau national (1,50% des notifications) sans savoir expliquer cette différence (77).

Pour les autres établissements de santé, la présence d'un référent du CRPV (très souvent le pharmacien de l'établissement) joue un rôle fort dans l'incitation à notifier. Dans le secteur libéral, les notifications sont peu nombreuses même si l'obligation réglementaire touche également les médecins généralistes et les officinaux. Les freins à cette notification sont la distance avec le CRPV les rendant moins sensible à cette activité, les médecins généralistes ont également la peur d'être accusé de commettre des erreurs de prescriptions, les pharmaciens quant à eux, renvoient les patients vers leur médecin traitant pour poser un diagnostic et s'impliquent peu dans la démarche de notification (79). D'autres arguments expliquent aussi cette sous-notification des libéraux comme la sensation que les effets indésirables sont déjà connus (notamment quand ils figurent au RCP) et surtout très souvent le manque de temps pour réaliser la déclaration (78,80–85).

Les patients ne représentent que 9% des déclarants, ce qui témoigne sûrement d'un manque d'informations au sein du grand public sur la possibilité depuis 2011 pour les patients et associations de participer à la pharmacovigilance, cette tendance est confirmée au niveau national même si le pourcentage de déclarations par les patients est inférieur dans notre région (9% des notifications contre 13,18% au national) (77). Leur implication a cependant nettement évolué depuis notre étude grâce à l'utilisation de plus en plus fréquente d'un portail de signalement des événements sanitaires, accessible à la fois aux patients et aux professionnels de santé depuis 2017 (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>). Ce nouveau système de signalement est clairement un « plus » pour les patients mais aussi les libéraux ; il est quasi exclusivement utilisé depuis 2021 (postérieur à notre étude) par les patients et les médecins généralistes pour les déclarations concernant

les vaccins anti-Covid-19. Ce portail est, d'un côté intéressant pour inciter et faciliter la déclaration mais, d'un autre côté, il incite à des déclarations courtes et peu documentées.

Enfin, les sages-femmes et les dentistes alors qu'ils ont aussi une obligation de déclaration ne notifient quasiment jamais et ce constat est national (77). Ce phénomène pourrait être expliqué par le fait que les dentistes prescrivent des médicaments à des patients mais ne les revoient pas régulièrement (visite souvent annuelle pour des soins courants). De même les sages-femmes, en dehors du suivi de grossesse, ne suivent pas les patientes en post-partum sur un temps prolongé.

b) Mode de déclaration

Les lettres et courriels sont les moyens de déclarations privilégiés par les notificateurs, cela est sans doute dû à la facilité pour les hospitaliers à envoyer une lettre qui correspond aux comptes rendus d'hospitalisation ou de consultation et qui comprennent le détail du séjour du patient. Pour les libéraux, et les pharmaciens des autres centres hospitaliers, le courriel est plus simple, traçable (par rapport au téléphone) et permet d'y attacher des documents nécessaires à l'analyse du dossier.

Les paramédicaux (infirmières, manipulateurs d'électroradiologie...) utilisent principalement la plateforme des vigilances Sign@I du CHU car ils ont tous été formés à l'utilisation de ce logiciel de signalement. Malgré le fait que la plateforme Sign@I soit dédiée aux déclarations de vigilance, elle reste peu utilisée au sein de l'hôpital par les personnels médicaux.

Les patients, comme nous l'avons expliqué plus haut utilisent largement le portail de signalement du ministère de la santé qui possède un module qui leur est spécialement dédié et dont la mise en place a été médiatisée.

c) Temps avant la déclaration

Le temps moyen de 8 mois (médiane à 49 jours) entre l'effet indésirable et sa déclaration est le plus long pour les patients. La possibilité de déclarer un effet indésirable par les patients date de 2011, en revanche, ils n'avaient pas jusqu'à l'ouverture, en mars 2017, du portail de signalement du ministère de la santé, de circuit de notification bien expliqué pour les aider dans cette démarche. Ainsi ce nouveau moyen de notification, largement employé désormais par les patients, a pu être de découverte récente et explique ce long délai. Faire le rapprochement entre les symptômes et le médicament n'est pas non plus évident à faire d'emblée pour le patient qui n'a pas de connaissance médicale et peut également demander du temps.

Le délai moyen est également long (4 mois en moyenne) pour les médecins mais pourrait s'expliquer par les pathologies plus sévères et complexes rencontrées dans leur exercice quotidien et nécessitant des investigations complémentaires avant de retenir par élimination une origine iatrogène

Pour les infirmières et les autres professionnels de santé, la moyenne est peu représentative de notre échantillon, la médiane reflète mieux la réalité et nous montre un temps de déclaration très court qui peut s'expliquer par leur suivi quotidien des patients et aussi des déclarations d'effets faciles à identifier.

d) Gravité des effets indésirables

Les médecins et pharmaciens déclarent principalement des effets indésirables graves, les effets indésirables non graves étant plus courants ne sont pas systématiquement déclarés. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance (1) indiquent « de déclarer le plus rapidement possible au CRPV tout effet indésirable grave ou tout effet indésirable inattendu susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments ». Cette obligation a été étendue à tous les effets indésirables dans le code de la santé publique en 2011 (article L5121-25 du CSP (loi du 29 décembre 2011)(22).

Ainsi, ces professionnels doivent déclarer les effets indésirables qu'ils pensent raisonnablement en lien avec le médicament et une simple suspicion suffit. Cela est très différent de déclarer tous les effets indésirables.

Quoi qu'il en soit, il faut garder à l'esprit que le but de la pharmacovigilance n'est pas d'être exhaustif mais d'identifier des signaux, c'est-à-dire un risque, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation (1). Déclarer tous les effets indésirables est non envisageable et surtout sans intérêt pour identifier un signal potentiel et conduirait à emboliser nos centres et à ralentir leur détection parmi une foule des cas pour certains de peu d'intérêts car déjà connus.

Les autres professionnels de santé déclarent également principalement des effets indésirables graves, ce groupe étant représenté essentiellement par des manipulateurs d'électroradiologie, qui déclarent des cas de chocs anaphylactiques, car ce sont les effets indésirables les plus fréquents dans leur exercice quotidien lors de l'utilisation de produits de contraste.

Les infirmières déclarent souvent des effets indésirables non graves en particulier les extravasations de produits perfusés car elles ont la responsabilité de la surveillance et de la bonne tolérance des perfusions qu'elles ont posées et ont été incitées, au CHU, dans certains services à utiliser le logiciel Sign@l pour déclarer tout problème de tolérance lors de perfusions.

Les effets indésirables déclarés par les patients sont assez bien répartis entre effets graves et non graves, le fait d'être touché soi-même par un évènement négatif conduit sans doute à faire abstraction de sa « gravité » telle que définie en pharmacovigilance et explique qu'ils déclarent tout évènement indésirable médicamenteux dont ils pensent être victime.

3) Réponses écrites informatives

Toutes analyses d'un cas de pharmacovigilance motivent la rédaction d'une lettre de remerciement au notificateur, avec le numéro du dossier d'enregistrement national. Cette lettre a pour but de montrer au notificateur que l'on a bien pris en compte son cas, qu'il a bien été transmis via la BNPV à l'ANSM et ainsi de le « fidéliser » via ce retour à nous déclarer tout nouvel effet indésirable qu'il pourrait rencontrer par la suite. Habituellement pour les cas graves, ou lorsqu'une question est posée par le notificateur, les professionnels de santé reçoivent une lettre de synthèse avec les conclusions du CRPV, parfois de la bibliographie et si nécessaire, une conduite à tenir. Dans certains cas une lettre plus détaillée est adressée aux patients, notamment si une prise en charge médicale spécifique est nécessaire ; cette lettre peut être mise en copie du médecin traitant si le patient le demande. Ces courriers sont l'occasion d'échanges entre les professionnels de santé, les patients et le CRPV pour avoir des précisions sur les observations transmises et leur suivi.

IV) Conclusion

Le système de pharmacovigilance s'organise mondialement avec notamment une base commune alimentée par de nombreux pays. Le système européen, quant à lui, fait partie aujourd'hui des systèmes les plus efficaces au monde. Parmi ses membres, le système français contribue à ce succès par son organisation efficiente depuis près de 50 ans notamment par l'implication de ses 31 CRPV dans la documentation des cas initiaux souvent trop incomplets ou imprécis pour une bonne expertise, comme le confirme notre étude.

Même si les médecins restent toujours les plus gros notificateurs, les patients apparaissent comme les nouveaux acteurs de ce système par le biais de la notification spontanée via le nouveau portail de signalement du ministère de la santé qu'ils utilisent de plus en plus, comme l'illustre son utilisation importante pour signaler les événements indésirables des vaccins Covid-19. Ce portail de signalement semble aussi pouvoir être une solution pour augmenter la notification des médecins et des pharmaciens libéraux. Restent encore des acteurs difficiles à convaincre qui sont les sage-femmes et les chirurgiens-dentistes qui ne notifient quasiment jamais.

La pharmacovigilance est souvent perçue comme une structure administrative qui effectue de la simple transmission d'information à l'ANSM alors que le but principal de son activité est de repérer des signaux sur le risque de certains médicaments et de les transmettre au plus vite à l'ANSM.

Faire mieux connaître les missions des CRPV en tant que spécialiste de « la maladie médicamenteuses » au même titre que d'autres spécialités médicales ainsi que l'aboutissement de leurs actions est une étape indispensable qui pourrait être rendue plus

visible auprès du grand public ; pour les professionnels de santé un enseignement repensé, mieux construit et optimisé au sein des cursus étudiants pourrait prioriser la déclaration des cas graves ou nouveaux. De même, pourrait être enseignée la « notification optimale » afin d'améliorer les données des cas transmis, comme on le voit dans les établissements où d'anciens internes du CRPV ont pris leur fonction et qui transmettent d'emblée les éléments nécessaires à l'expertise du CRPV. Cela permettrait aussi de promouvoir le réflexe de notifier pour palier à la sous-notification, même si nous l'avons vu l'absence d'exhaustivité n'est nullement gênante pour la détection d'un signal car la qualité des cas prime sur la quantité.

Faire un meilleur retour en termes d'information et d'actualité sur les effets indésirables que les notificateurs ont déclarés serait aussi un moyen de « fidéliser » les déclarants.

Le système de pharmacovigilance est encore et toujours perfectible mais le travail au quotidien des pharmacovigilants français est la plus-value qu'ils apportent aux notifications pour permettre d'identifier de nouveaux signaux est, à ce jour, loin d'être égalé et de pouvoir être remplacé.

Bibliographie

1. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)/0)
2. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* nov 2016;17(11):e486-92.
3. Abou Taam M, Jacquot B, Ferard C, They A-C, Mounier C, Grandvullemin A, et al. The French pharmacovigilance surveys: A French distinctiveness, a real input. *Therapies* [Internet]. 24 mai 2020 [cité 26 août 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720301013>
4. Kirk R. DEATH UNDER CHLOROFORM. *The Lancet.* juin 1893;141(3642):1466.
5. REPORT OF THE LANCET COMMISSION APPOINTED TO INVESTIGATE THE SUBJECT OF THE ADMINISTRATION OF CHLOROFORM AND OTHER ANESTHETICS FROM A CLINICAL STANDPOINT. *The Lancet.* mars 1893;141(3629):629-38.
6. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet.* avr 1998;351(9110):1200-1.
7. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* août 2018;40(4):744-7.
8. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapies.* avr 2016;71(2):129-34.
9. Burrows V. Sulfanilamide Disaster. :5.
10. Wax PM. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 15 mars 1995;122(6):456.
11. Jondorf WR. THALIDOMIDE. *The Lancet.* sept 1962;280(7254):511.
12. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapies.* févr 2020;S0040595720300470.
13. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect. *Ann Endocrinol.* juill 2015;76(3):253-9.
14. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0296 du 19/12/1976 (accès protégé) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=DSMkRPdR!WZpTj!JHpC7>
15. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0179 du 04/08/1982 (accès protégé) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=yrmSbUd0B4y5OUd97omL>

16. 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). 95-278 mars 13, 1995.
17. Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) - [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://omedit-hdf.arshdf.fr/nos-partenaires/centre-regional-de-pharmacovigilance-crpv/>
18. Historique – Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/>
19. Historique de la pharmacovigilance | AP-HM [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>
20. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
21. Article R5121-161 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596852
22. Article L5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086413/2011-12-31
23. Champ d'application - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/2](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2)
24. Pharmacovigilance [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
25. Déclarer un effet indésirable - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>
26. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)
27. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>

28. Contacter votre CRPV [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/>
29. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
30. Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. Signalement d'événements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. *Therapies*. sept 2008;63(5):385-92.
31. Durrieu G, Caillet C, Lacroix I, Jacquet A, Faucher A, Ouaret S, et al. Campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1)v : suivi national de pharmacovigilance. *Therapies*. nov 2011;66(6):527-40.
32. Masson E. Pertinence comparée des notifications d'effets indésirables de patients et professionnels de santé [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1132978>
33. Comment déclarer si vous êtes patient ou usager ? - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-patient-ou-usager>
34. Nos missions - Les comités scientifiques permanents - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-instances/p/les-comites-scientifiques-permanents>
35. Anonymous. Periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
36. VIDAL - Pharmacovigilance : règles applicables [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10431.htm#medicaments>
37. EUR-Lex - 32004L0027 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 - 0057; OPOCE; [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027>
38. EUR-Lex - 32001L0083 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; OPOCE; [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
39. Nagandla S GS. Risk Management Plan Its Importance and Emphasys on Pharmacovigilance Activities. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2015 [cité 10 janv 2022];04(01). Disponible sur: <http://www.omicsgroup.org/journals/risk-management-plan-its-importance-and-emphasys-on-pharmacovigilance-activities-2167-1052-4-e128.php?aid=38690>

40. Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde: De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! (3). médecine/sciences. mars 2019;35:37-9.
41. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3#paragraphe_8467](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3#paragraphe_8467)
42. Picard S, Polard E, Oger E, Bellissant E. Impact de la mise en place d'un réseau régional de pharmacovigilance sur la notification d'effets indésirables : bilan à 3 ans. Therapies. mai 2015;70(3):293-9.
43. Lam L, Desitter C, Maison P. L'activité de recueil des centres régionaux de pharmacovigilance est-elle influée par des déterminants régionaux démographiques ou sanitaires ? Therapies. 1 juin 2019;74(3):333-41.
44. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. /data/revues/00405957/v71i2/S0040595716000287/ [Internet]. 4 mai 2016 [cité 31 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1052394>
45. 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. Therapies. 1 nov 2011;66(6):517-25.
46. 2014-09-25_plaquette-ARS.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014-09-25_plaquette-ARS.pdf
47. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. 2012-1244 nov 8, 2012.
48. La loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires) [Internet]. Fédération Addiction. 2011 [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/la-loi-hpst-hopital-patients-sante-et-territoires/>
49. ste_20130005_0000_0056.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-05/ste_20130005_0000_0056.pdf
50. 4_RREVA_SRA_ARS.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-12/4_RREVA_SRA_ARS.pdf
51. Décret n° 2016-1644 du 1er décembre 2016 relatif à l'organisation territoriale de la veille et de la sécurité sanitaire.
52. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Loi de modernisation de notre système de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 25 févr 2021].

Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/loi-de-modernisation-de-notre-systeme-de-sante/>

53. Réseau régional de vigilances et d'appui (RRÉVA) - [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-hdf.arshdf.fr/vigilances/rreva/>
54. cir_41940.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/03/cir_41940.pdf
55. ste_20170004_0000_0067.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-04/ste_20170004_0000_0067.pdf
56. Admin S, Admin S. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
57. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Therapies. avr 2016;71(2):135-42.
58. En bref - ANSM [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
59. Nos missions - Assurer la sécurité des produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p>
60. La surveillance renforcée des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments>
61. Leal MM, Sanz MM, Ferrando JRC, Martinez-Martinez F. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. DARU J Pharm Sci. juin 2019;27(1):379-87.
62. Wiktorowicz M, Lexchin J, Moscou K. Pharmacovigilance in Europe and North America: Divergent approaches. Soc Sci Med 1982. 3 avr 2012;75:165-70.
63. Jose J, Rafeek NR. Pharmacovigilance in India in Comparison With the USA and European Union: Challenges and Perspectives. Ther Innov Regul Sci. nov 2019;53(6):781-6.
64. Laroche M-L, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. Therapies. 1 avr 2016;71(2):161-9.
65. Li X, Li H, Deng J, Zhu F, Liu Y, Chen W, et al. Active pharmacovigilance in China: recent development and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. juill 2018;74(7):863-71.

66. Zhao Y, Wang T, Li G, Sun S. Pharmacovigilance in China: development and challenges. *Int J Clin Pharm.* août 2018;40(4):823-31.
67. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* sept 2008;42(5):409-19.
68. etre-member-fr.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/1073/etre-member-fr.pdf>
69. Centre UM. VigiBase Services [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-services/>
70. Centre UM. A global collaboration for patient safety [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>
71. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle Nerve.* oct 2019;60(4):382-6.
72. Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné J-M, Kurz X, et al. EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. *Drug Saf.* juill 2018;41(7):665-75.
73. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Mésusage [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
74. Masson E. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1052398/l-apport-de-la-pharmaco-epidemiologie-a-la-pharmac>
75. Jonville-Béra AP. Vous avez dit Centre Régional de Pharmacovigilance ? *Presse Médicale Form.* 1 nov 2021;2(5):453-6.
76. Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoa E, Fernández-Antón E, Quiroga-González L, Montero Corominas D. Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain-differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2020;76(8):1175-81.
77. Actualité - L'ANSM publie son rapport d'activité 2019 - ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-rapport-dactivite-2019>
78. Jacquot J, Gony M, Baudrin D, Chastel X, Montastruc J-L, Bagheri H. Peut-on améliorer la notification des effets indésirables dans les établissements hospitaliers ? Bilan de 5 ans d'activité du réseau PharmacoMIP. *Thérapies.* 1 mai 2012;67(3):231-6.

79. Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-38225.html>
80. 4notification_spontanee.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4notification_spontanee.pdf
81. Humbert X, Jacquot J, Alexandre J, Sassier M, Robin N, Pageot C, et al. Informativité des déclarations de pharmacovigilance en médecine générale en France. *Sante Publique (Bucur)*. 17 déc 2019;31(4):561-6.
82. Grange J-C. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Therapies*. mai 2012;67(3):237-42.
83. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Therapies*. juin 2017;72(3):351-5.
84. Driot D, Figuet L, Birebent J, Coste S, Durrieu G, Jacquot J, et al. Satisfaction des médecins généralistes d'un réseau d'aide à la déclaration de pharmacovigilance PharmacoMIP-MG. *Therapies*. déc 2018;73(6):483-93.
85. Rochoy M, Béné J, Messaadi N, Auffret M, Gautier S. Évaluation du site internet du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. *Therapies*. juin 2016;71(3):329-33.
86. Article R5121-170 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914927/2004-08-08

Annexes

Annexe I: Procédure de gestion des notifications d'effet indésirable d'un médicament reçues au CRPV.

<p_vignette>	PROCEDURE DE GESTION DES NOTIFICATIONS D'EFFET INDESIRABLE D'UN MEDICAMENT REÇUES AU CRPV	<P_REF>	Version <P_REVISION>
		Date d'application : <APPLICATION_DATE>	

I. OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION

Ce document s'adresse aux praticiens, internes et externes du Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens Hauts-de-France.

Cette procédure définit la marche à suivre après réception par le CRPV d'une notification par un professionnel de santé d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament. Peut également être notifié les effets bénéfiques, interactions, mésusages, erreurs médicamenteuses, surdosages et sevrages.

II. DÉFINITIONS ET ABRÉVIATIONS

II.1 DEFINITIONS

- **Confidentialité** : respect du secret de l'identité de la personne pour laquelle un effet indésirable a été notifié à un CRPV, qui s'étend à toute information à caractère personnel ou médical la concernant. De même, toute information permettant d'identifier le déclarant doit rester confidentielle.
- **Document source** : tout document original en rapport avec un dossier de pharmacovigilance (courrier initial, compte-rendu d'hospitalisation, examens complémentaire...)
- **Effets Indésirables** : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme 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.
- **Médicament** : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.
- **Mésusage** : utilisation non-conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.
- **Declarant** : Professionnel de santé ou usager (patient, proche, représentant ou tiers) qui transmet un cas d'effet indésirable ou tout autre question ou information relative à une exposition à un médicament au système de pharmacovigilance.
- **Notification ou Déclaration** : Transmission d'un cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou de toute autre question ou information relative à une exposition au médicament au système de pharmacovigilance. Elle peut être spontanée ou sollicitée.

II.2 ABRÉVIATIONS

- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (obsolète, voir ANSM)
- **ANSM** : Agence nationale de Sécurité du Médicament
- **CERFA** : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
- **CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- **CRH** : Compte-Rendu d'Hospitalisation
- **EI** : Effet Indésirable
- **PV** : Pharmacovigilance

III. DESCRIPTION

♦ Documentation d'une notification :

En sus des quatre éléments obligatoires, la documentation d'une notification nécessite de recueillir de nombreuses informations (liste non-exhaustive) :

- **Mode de recueil initial** : téléphone, courrier, fax, e-mail, portail national de déclaration, fiche CRPV, Sign@!, visites, etc.
 - **Déclarant** : nom, prénom, qualité, coordonnées (adresse, tel, fax, e-mail). Les renseignements concernant l'identité du déclarant sont soumis à la clause de confidentialité et ne sortent pas du CRPV.
 - **Patient** : nom, prénom (ou 3 premières lettres), sexe, âge ou date de naissance, taille, poids, antécédents (familiaux et personnels), motif d'hospitalisation. Les renseignements concernant l'identité du patient sont soumis à la clause de confidentialité et ne sortent pas du CRPV.
 - **Traitement** : ensemble des médicaments présents au moment de l'EI et/ou susceptibles de l'être du fait de leurs demi-vies, posologies, voies d'administrations, indications, dates de début et fin pour chaque traitement, arrêt ? Réintroduction ?
 - **Effets indésirables** : date précise de survenue, description clinique complète (et biologique s'il y a lieu), évolution et gravité.
- ❖ **Prise en charge d'une notification**
- Avec les éléments recueillis précédemment, **remplir le formulaire de recueil de notification** dénommé « Observation d'effet indésirable médicamenteux » ([CHUFO0629](#))
 - Se référer aux modes opératoires harmonisés ANPV pour les cas particuliers (grossesse, erreur médicamenteuse, surdosage, etc.)
 - Utiliser pour la **recherche documentaire** la « procédure de gestion de la recherche bibliographique » ([CHUPROC0515](#)).
 - **Imputabilité** : indiquer l'imputabilité retenue pour l'observation à l'aide de la méthode française d'imputabilité ([CHUPROC0504](#)).
 - La fiche de notification ainsi que tous les documents source sont mis dans une enveloppe format A4 (dossier PV-patient) sur laquelle seront portés nom et prénom du patient ainsi que sa date de naissance ou son âge.
- ❖ **Validation collégiale d'une notification** :
- La notification même incomplète est présentée à l'ensemble de l'équipe de pharmacovigilance présente à la réunion d'imputation (généralement le lundi matin). L'imputabilité définitive de l'observation sera discutée et adoptée en consensus. L'observation sera alors considérée valide.
 - Répondre par écrit au professionnel de santé (à l'exception d'une collecte ou d'une enquête locale). Le courrier d'un interne ou externe sera toujours contresigné par un senior. Un double du courrier sera mis dans le dossier PV-patient.
- ❖ **Saisie d'une notification** :
- Le dossier PV-patient est remis pour la saisie nationale dans le casier « à saisir »
 - La saisie est réalisée dans la [base nationale de pharmacovigilance](#) (Guide utilisateur SafetyEasy Suite™, ABCube).
 - Lors de la saisie, une identification nationale à 10 caractères générée chronologiquement sera alors attribuée : 2 initiales (AM pour Amiens), suivie des 4 chiffres de l'année en cours, et suivis d'un nombre à 4 chiffres (débutant chaque année par 0001). Il est reporté sur le dossier patient.
- ❖ **Relecture d'une notification** :
- Une fois saisi, le dossier est relu par un praticien médecin ou pharmacien du service avant d'être finalisé et envoyé à l'ANSM ([CHUPROC0995](#)).
- ❖ **Suppression d'un doublon**
- Se référer au « Guide utilisateur SafetyEasy Suite™ » ABCube et à la « PROCEDURE BNPV – Gestion des doublons dans la BNPV » de l'ANSM
- ❖ **Archivage d'une notification** :
- Si validée : après saisie et relecture, le dossier est archivé dans une armoire réservée à cet effet, fermée à clé.
 - Si non validée : le dossier est archivé dans la pochette de l'année en cours « dossiers non retenus » et dans l'armoire ci-dessus citée.
 -

❖ Suivi d'une notification :

- Après validation d'une notification, voire archivage du dossier PV-patient, il peut arriver que des informations complémentaires soient fournies au CRPV :
 - Spontanément ou sur demande : résultats anatomopathologiques, bilans biologiques, tests cutanés, comptes-rendus d'hospitalisation...
 - Les dossiers rejetés par l'Unité de PV de l'ANSM à la rubrique « transmission » sont à corriger dès réception.
- Tout nouveau document doit impérativement être mis dans le dossier PV-patient.
- Dans le cas où ces nouvelles informations entraîneraient une modification de la fiche de notification (notamment au niveau du commentaire, de l'imputabilité, du codage...), la modification doit obligatoirement être validée en réunion d'imputabilité. La notification modifiée sera alors déposée au secrétariat du PV dans le casier « dossier à modifier » pour une nouvelle saisie puis relecture.

❖ Recherche dans la base nationale de Pharmacovigilance

- Se référer au « Guide utilisateur SafetyEasy Suite™ » ABCube

IV. RÉFÉRENCES

Article L5121-1 du code de la santé publique

Article R5121-150 et suivants du code de la santé publique

[Bonnes pratiques de pharmacovigilance, ANSM édition février 2018](#)

(CRI) C de R sur l'imputabilité, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 2011;66(6):9.

V. EVALUATION

Evaluation régulière, à la demande d'un membre de l'équipe de PV lors des réunions d'imputation. Annuellement, lors de la réalisation du rapport d'activité (document fourni par ANSM avec des items précis).

VI. DOCUMENTS ASSOCIÉS

[CHUPROC0515](#) Procédure de gestion de la recherche bibliographique

[CHUPROC0504](#) Procédure de remplissage du formulaire d'observation d'un effet indésirable médicamenteux

[CHUPROC0995](#) Relecture des dossiers de pharmacovigilance

[CHUFO0629](#) Observation d'effet indésirable médicamenteux

Guide utilisateur SafetyEasy Suite™, ABCube

[Modes opératoires harmonisés ANPV](#)

VII. HISTORIQUE DU DOCUMENT

Février 2012 :

Mise à jour de la version de 2002

Mise à jour des références de procédures, des références du code de la santé publique.

VIII. RÉDACTION, VALIDATION, APPROBATION

Groupe de travail :

NOM S ET FONCTIONS DES SIGNATAIRES	DATES DE SIGNATURE
Relecture qualité	
Ingénieur qualité, Pôle Efficience, Finances et Qualité	<ACT_PARTICIPANT \$ _DATE_SIGN1>
Rédaction	
Julien Moragny, Praticien attaché	<ACT_PARTICIPANT \$ _DATE_SIGN2>
Validation	
Valérie Gras, Praticien hospitalier	<ACT_PARTICIPANT \$ _DATE_SIGN3>
Kamel Masmoudi, Chef de service	
Approbation	
Directeur qualité, Pôle Efficience, Finances et Qualité	<ACT_PARTICIPANT \$ _DATE_SIGN4>



UFR de Pharmacie

POIRET, Grégory

TITRE DE LA THESE

L'APPORT DU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'AMIENS POUR DOCUMENTER ET PRECISER LES DECLARATIONS INITIALES D'EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

RESUME DE LA THESE

La principale mission des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) est de détecter de potentiels signaux d'effets indésirables médicamenteux et de les transmettre au plus vite à l'agence nationale de sécurité du médicament. L'évaluation du rôle du médicament dans la survenue d'une pathologie est une analyse clinique et pharmacologique réalisée au sein de chaque CRPV. Une excellente documentation avec le maximum d'informations pertinentes sur chaque cas est donc indispensable pour permettre au CRPV d'effectuer cette expertise médicale. Afin d'évaluer la part de la documentation complémentaire apportée par le CRPV d'Amiens aux notifications spontanées initiales transmises, 522 notifications sur une période de 6 mois en 2019 (second semestre) ont été analysées. Le CRPV modifie en moyenne par dossier près de 21% des données initiales avant de les transmettre et cela dans près de la moitié des notifications. Un tiers des médicaments dont le rôle a été retenu comme suspect par le CRPV ne figurait pas dans la déclaration initiale. Les CRPV sont souvent perçus comme une simple structure administrative de saisie de données, nos chiffres montrent objectivement la plus-value qu'ils apportent. Les médecins restent les plus gros notificateurs mais les patients apparaissent comme de nouveaux acteurs de ce système. Une amélioration de la qualité des données transmises par les déclarants est souhaitable ; mieux faire connaître le travail des pharmacovigilants ainsi

que leurs attentes pourraient permettre d'améliorer cette situation.

MOTS-CLES

CRPV, Pharmacovigilance, Effet indésirables, Modifications, Informations.

JURY

PRESIDENT DU JURY : Sophie Liabeuf

DIRECTEUR DE THESE : Valérie Gras

MEMBRES DU JURY : Léa Royer

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE: 03/06/2022 à Amiens