

Errata

- page 78 : le sens de la flèche rouge entre « base de données de la firme » et « Eudravigilance » doit être inversé
- page 119, ligne 3: « **troisième** » doit être remplacé par « **quatrième** »
- page 137, ligne 15 : « de façon **exclusive** » doit être remplacé par « de façon **exhaustive** »
- page 186, ligne 14 : « seuls **23** médecins » doit être remplacé par « seuls **21** médecins »

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
(PARIS 6)

FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE

ANNEE 2013

N° 2013PA06G083

THESE
DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE : MEDECINE GENERALE

MOTIVATIONS ET RETICENCES
DES MEDECINS GENERALISTES A PARTICIPER
A UN TRAVAIL DE PHARMACOVIGILANCE

A propos d'un projet de réseau

Par Morgan Gendron

Né le 29 décembre 1981 à Châtenay-Malabry

Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 2013

Jury :

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine DE BECO

Président de thèse : Monsieur le Professeur Zahir AMOURA

Madame le Professeur Anne-Marie MAGNIER

Monsieur le Professeur Christian FUNCK-BRENTANO

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Zahir AMOURA, qui il y a une dizaine d'années lors de mon premier stage d'externat m'a fait découvrir une médecine de grande qualité, aussi humaine que rigoureuse, dans le cadre d'une supervision attentive, bienveillante et amicale dont je garde un souvenir très particulier.

Je suis honoré et ravi que tu aies accepté de présider le jury de cette thèse et de boucler ainsi la boucle de ma formation.

A Madame le Professeur Anne-Marie MAGNIER, qui a eu la gentillesse de se rendre disponible pour me guider et conseiller durant ce travail.

Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse, je vous en remercie infiniment.

A Monsieur le Professeur Christian FUNCK-BRENTANO, qui me fait l'honneur d'être membre du jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail en ayant accepté de le juger.

A Monsieur le Docteur Antoine DE BECO, qui a achevé ma formation de médecin généraliste avec la complicité de notre chère Ghislaine, et dont je sais bien qu'il garde un œil bienveillant sur moi depuis.

Vous m'avez fait l'amitié de proposer et diriger cette thèse malgré un emploi du temps des plus chargés, et je suis honoré de vous compter parmi les membres du jury.

Aux trente-deux médecins qui ont pris le temps de répondre au questionnaire ou de me recevoir à leur cabinet,

A Monsieur le Docteur Joël COGNEAU, qui nous a patiemment exposé le projet de l'IRMG,

A Madame Sylvie CAUMEL, pour son aide précieuse,

Aux membres du Groupe Recherche de la SFTG, pour leurs conseils avisés,

A Chantal, pour son aide amicale lorsqu'il a été question de gros mots tels qu'écart type ou test de Student,

A Madame le Docteur Marie-Catherine GORSE, pour ses corrections éclairées,

A ma tutrice et amie, Madame le Docteur Ghislaine HENRY, pour son dévouement et sa bienveillance,

A ma Maman, mon pharmacien préféré, pour sa relecture attentive et ses conseils pleins de bon sens.

A mes parents, qui m'ont soutenu tendrement depuis toujours et permis d'apprendre le plus beau des métiers,

A Audrey, mon petit rayon de soleil, avec qui tout devient possible,

A Aurégan, ma petite sœur que j'aime fort,

*A mes grands-mères, que j'adore,
A mes grands-pères, qui me manquent,
A Jeanne, ma troisième grand-mère,*

A mes amis : Gaëlle, Anne-Sophie, Chantal, Estelle, Kristen, Maryse, Rosine, Loïc, Guillaume, Mondher, Florent...

A tous les enseignants qui m'ont appris le peu que je sais, des bancs de l'école primaire ou de l'école de musique à ceux de la faculté,

Aux médecins, externes, internes, infirmiers, aides-soignants, rééducateurs, sages-femmes, ambulanciers, secrétaires... qui m'ont enseigné et fait découvrir avec enthousiasme, patience et bonne humeur la médecine sous toutes ses formes,

Aux patients qui m'ont tant appris.

UFR Médicale Pierre et Marie CURIE

DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE (année 2012)

MAGNIER Anne-Marie MEDECINE GENERALE (Professeur universitaire)
CORNET Philippe MEDECINE GENERALE (Professeur associé)
LAFORTUNE Jean MEDECINE GENERALE (Professeur associé)
IBANEZ Gladys MEDECINE GENERALE (Maître de conférences universitaire)
RENARD Jean-François MEDECINE GENERALE (Maître de conférences associé)
MARTINEZ Luc MEDECINE GENERALE (Maître de conférences associé)
TIRMARCHE Dominique MEDECINE GENERALE (Maître de conférences associé)
TARAVELLA Marie-Pierre MEDECINE GENERALE (Maître de conférences associé)
LAZIMI Gilles MEDECINE GENERALE (Maître de conférences associé)
RONDET Claire MEDECINE GENERALE (Chef de clinique)
CHASTANG Julie MEDECINE GENERALE (Chef de clinique)

Site PITIE-SALPETRIERE (Année Universitaire 2009/2010)
PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ACAR Christophe CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
AGID Yves FEDERATION DE NEUROLOGIE (surnombre)
AGUT Henri BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ALLILAIRE Jean-François PSYCHIATRIE D'ADULTES
AMOURA Zahir MEDECINE INTERNE
ASTAGNEAU Pascal EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
AURENGO André BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
AUTRAN Brigitte IMMUNOLOGIE
BARROU Benoît UROLOGIE
BASDEVANT Arnaud NUTRITION
BAULAC Michel ANATOMIE / NEUROLOGIE
BAUMELOU Alain NEPHROLOGIE
BELMIN Joël MEDECINE INTERNE Ivry
BENHAMOU Albert CHIRURGIE VASCULAIRE
BENVENISTE Olivier MEDECINE INTERNE
BERTRAND Jacques-Charles STOMATOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
BITKER Marc Olivier UROLOGIE
BODAGHI Bahram OPHTALMOLOGIE
BOISVIEUX Jean-François BIostatistiques et INFORMATIQUE MEDICALE (surnombre)
BOURGEOIS Pierre RHUMATOLOGIE
BRICAIRE François MALADIES INFECTIEUSES - MALADIES TROPICALES
BRICE Alexis GENETIQUE
BRUCKERT Eric ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
CABANIS Emmanuel RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE - (surnombre)
CACOUB Patrice MEDECINE INTERNE (Chef de service par intérim)
CALVEZ Vincent VIROLOGIE ET BACTERIOLOGIE
CAPRON Frédérique ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CARPENTIER Alexandre NEUROCHIRURGIE
CATALA Martin CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE (département de génétique)
CATONNE Yves CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUMES Eric MALADIES INFECTIEUSES - MALADIES TROPICALES
CESSSELIN François BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHAMBAZ Jean BIOLOGIE CELLULAIRE
CHARTIER-KASTLER Emmanuel UROLOGIE
CHASTRE Jean REANIMATION MEDICALE

CHERIN Patrick MEDECINE INTERNE
CHIGOT Jean-Paul CHIRURGIE GENERALE (surnombre)
CHIRAS Jacques RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE III
CLEMENT-LAUSCH Karine NUTRITION
CLUZEL Philippe RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE II
COHEN David PEDO-PSYCHIATRIE
COHEN Laurent NEUROLOGIE
COMBES Alain REANIMATION MEDICALE
CORIAT Pierre ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
CORNU Philippe NEURO-CHIRURGIE
COURAUD François BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DANIS Martin PARASITOLOGIE (surnombre)
DAUTZENBERG Bertrand PNEUMOLOGIE
DAVI Frédéric HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DEBRE Patrice IMMUNOLOGIE
DELATTRE Jean-Yves NEUROLOGIE (Fédération Mazarin)
DERAY Gilbert NEPHROLOGIE
DERENNE Jean-Philippe PNEUMOLOGIE (surnombre)
DOMMERMUES Marc GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
DORMONT Didier RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
DUBOIS Bruno NEUROLOGIE
DURON Jean-Jacques CHIRURGIE DIGESTIVE (surnombre)
DUGUET Alexandre PNEUMOLOGIE
DUYCKAERTS Charles ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
EYMARD Bruno NEUROLOGIE
FAUTREL Bruno RHUMATOLOGIE
FERRE Pascal BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FONTAINE Bertrand FEDERATION DE NEUROLOGIE
FOSSATI Philippe PSYCHIATRIE D'ADULTES
FOURET Pierre ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GANDJBAKHCH Iradj CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE (surnombre)
GIRERD Xavier THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE
GOROCHOV Guy IMMUNOLOGIE
GRENIER Philippe RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE II
GRIMALDI André ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
HAERTIG Alain MEDECINE LEGALE / UROLOGIE
HANNOUN Laurent CHIRURGIE GENERALE
HAUW Jean-Jacques ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (surnombre)
HELFT Gérard DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
HERSON Serge THERAPEUTIQUE /MEDECINE INTERNE
HEURTIER Agnès ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
HOANG XUAN Khê NEUROLOGIE
ISNARD Richard CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
ISNARD-BAGNIS Corinne NEPHROLOGIE
JARLIER Vincent BACTERIOLOGIE-HYGIENE
JOUVENT Roland PSYCHIATRIE D'ADULTES
KATLAMA née WATY Christine MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
KHAYAT David ONCOLOGIE MEDICALE
KIEFFER Edouard CHIRURGIE VASCULAIRE
KLATZMANN David IMMUNOLOGIE
KOMAJDA Michel CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
KOSKAS Fabien CHIRURGIE VASCULAIRE
LAMAS Georges OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
LANGERON Olivier ANESTHESIOLOGIE
LAZENNEC Jean-Yves ANATOMIE / CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LE FEUVRE Claude DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
LEBLOND née MISSEWARD Véronique HEMATOLOGIE CLINIQUE

LEENHARDT Laurence ENDOCRINOLOGIE / MEDECINE NUCLEAIRE
LEFRANC Jean-Pierre CHIRURGIE GENERALE
LEHERICY Stéphane RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE III
LEHOANG Phuc OPHTALMOLOGIE
LEMOINE François IMMUNOLOGIE
LEPRINCE Pascal CHIRURGIE THORACIQUE
LUBETZKI ép. ZALC Catherine FEDERATION DE NEUROLOGIE
LYON-CAEN Olivier FEDERATION DE NEUROLOGIE
MALLET Alain BIostatistiques et Informatique Médicale
MARIANI Jean BIOLOGIE CELLULAIRE/MEDECINE INTERNE
MAZERON Jean-Jacques RADIOTHERAPIE
MAZIER Dominique PARASITOLOGIE
MEININGER Vincent NEUROLOGIE (Fédération Mazarin)
MENEGAUX Fabrice CHIRURGIE GENERALE
MERLE-BERAL Hélène HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
METZGER Jean-Philippe CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
MONTALESCOT Gilles CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
OPPERT Jean-Michel NUTRITION
PASCAL-MOUSSELLARD Hugues CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PAVIE Alain CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE
PERRIGOT Michel REEDUCATION FONCTIONNELLE
PETITCLERC Thierry BIOPHYSIQUE / NEPHROLOGIE
PIERROT-DESEILLIGNY Charles NEUROLOGIE
PIETTE François MEDECINE INTERNE - Ivry
PIETTE Jean-Charles MEDECINE INTERNE
POIROT Catherine CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
POYNARD Thierry HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PUYBASSET Louis ANESTHESIOLOGIE REANIMATION CHIRURGICALE
RATIU Vlad HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
RICHARD François UROLOGIE
RIOU Bruno ANESTHESIOLOGIE/URGENCES MEDICO-CHIRURGICALE
ROBAIN Gilberte REEDUCATION FONCTIONNELLE -- Ivry
ROUBY Jean-Jacques ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
SAMSON Yves NEUROLOGIE/URGENCES CEREBRO-VASCULAIRES
SIMILOWSKI Thomas PNEUMOLOGIE
SPANO Jean-Philippe ONCOLOGIE MEDICALE
THOMAS Daniel CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
TOUITOU Yvan NUTRITION / BIOCHIMIE (surnombre)
TOURAINÉ Philippe ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
VAILLANT Jean-Christophe CHIRURGIE GENERALE
VAN EFFENTERRE Rémy NEURO-CHIRURGIE
VERNANT Jean-Paul HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNY Marc MEDECINE INTERNE (Marguerite Bottard)
VIDAILHET Marie-José NEUROLOGIE
VOIT Thomas PEDIATRIE NEUROLOGIQUE
WILLER Jean-Vincent PHYSIOLOGIE
ZELTER Marc PHYSIOLOGIE / EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Site PITIE-SALPETRIERE (Année Universitaire 2009/2010)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ANKRI Annick HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
AUBRY Alexandra BACTERIOLOGIE
AXELRAD Herbert PHYSIOLOGIE
BACHELOT Anne ENDOCRINOLOGIE (Stagiaire)

BELLANNE-CHANTELOT Christine GENETIQUE
BENOLIEL Jean-Jacques BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BENSIMON Gilbert PHARMACOLOGIE
BORSOS Anne-Marie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOUTOLLEAU David VIROLOGIE
BROUSSE Geneviève PARASITOLOGIE
BUFFET Pierre PARASITOLOGIE
CARCELAIN-BEBIN Guislaine IMMUNOLOGIE
CARRIE Alain BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHARLOTTE Frédéric ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARRON Philippe GENETIQUE/CARDIOLOGIE
COLLET Jean-Philippe DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
COMPERAT Eva ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CORVOL Jean-Christophe PHARMACOLOGIE
COULET Florence GENETIQUE
COUSSIEU Christiane BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DALUZ Madeleine ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
DANZIGER Nicolas PHYSIOLOGIE
DATRY Annick PARASITOLOGIE
DELERS Francisco BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DEPIENNE Christel GENETIQUE (Stagiaire)
DUPONT-DUFRESNE Sophie ANATOMIE/NEUROLOGIE
FOLLEZOU Jean-Yves RADIOTHERAPIE
FOURNIER Emmanuel PHYSIOLOGIE
FRIJA Elisabeth PHYSIOLOGIE
GALANAUD Damien RADIOLOGIE
GAYMARD Bertrand PHYSIOLOGIE
GIRAL Philippe NUTRITION/ENDOCRINOLOGIE
GOLMARD Jean-Louis BIostatistiques et Informatique Médicale
HABERT Marie-Odile BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
HALLEY DES FONTAINES Virginie EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
HOANG VAN Catherine ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
KAHN Jean-François PHYSIOLOGIE
LACOMBE Catherine BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
LACOMBLEZ Lucette PHARMACOLOGIE
LACORTE Jean-Marc BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
LAURENT Claudine PEDOPSYCHIATRIE (Stagiaire)
LE BIHAN Johanne BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
LE GUERN Eric GENETIQUE
LESOURD Sylvie GENETIQUE
MAKSUD Philippe BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
MARCELIN-HELIOT Anne Geneviève VIROLOGIE
MAZIERES Léonore PHYSIOLOGIE
MORICE Vincent BIostatistiques et Informatique Médicale
NACCACHE Lionel PHYSIOLOGIE
N'GUYEN-KHAC Florence HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
PERNES Jean-François BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
PIDOUX Bernard PHYSIOLOGIE
ROBERT Jérôme BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ROSENHEIM Michel EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
ROSENZWAJG Michelle IMMUNOLOGIE
ROUSSEAU Géraldine CHIRURGIE GENERALE
SANSON Marc ANATOMIE/NEUROLOGIE
SEBBAN Claude MEDECINE INTERNE / GERIATRIE
SEILHEAN Danielle NEURO-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
SIMON Dominique SANTE PUBLIQUE / EPIDEMIOLOGIE
SOUGAKOFF Wladimir BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

STRAUS Christian PHYSIOLOGIE/EXPLORATION FONCTIONNELLE
TANKERE Frederic O.R.L.
TEZENAS DU MONTCEL Sophie BIOSTATISTIQUES et INFORMATIQUE MEDICALE
THELLIER Marc PARASITOLOGIE
TRESCA Jean-Pierre BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
URIOS Paul BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
VEZIRIS Nicolas BACTERIOLOGIE-HYGIENE (stagiaire)
VITTE Elisabeth ANATOMIE/O.R.L.
WAROT Dominique PHARMACOLOGIE
BERLIN Ivan PHARMACOLOGIE détaché 01.09.2008 au 31.08.2009
CARAYON Alain BIOCHIMIE détaché 01.11.2007 au 31.10.2009
FILLET Anne-Marie BACTERIOLOGIE détachée EDF 01.09.2007 au 31.08.2011
GAY Frédérick PARASITOLOGIE détaché 01.05.2008 au 30.04.2010
HULOT Jean-Sébastien PHARMACOLOGIE détaché 15.08.2008 au 01.07.2009

Site SAINT-ANTOINE (Année Universitaire 2009/2010)
PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMARENCO Gérard REEDUCATION FONCTIONNELLE ET NEUROLOGIQUE Hôpital Rothschild
AMSELEM Serge GENETIQUE Hôpital Trousseau
ANDRE Thierry CANCEROLOGIE Hôpital La Salpêtrière
ANTOINE Jean Marie GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE / MEDECINE DE LA REPRODUCTION Hôpital Tenon
ARACTINGI Sélim UNITE DE DERMATOLOGIE Hôpital Tenon
ARLET Guillaume BACTERIOLOGIE Hôpital Tenon
ARRIVE Lionel RADIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
AUCOUTURIER Pierre INSERM U 712 Hôpital Saint-Antoine
AUDRY Georges CHIRURGIE VISCERALE INFANTILE Hôpital Trousseau
BALLADUR Pierre CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE Hôpital Saint-Antoine
BARDET Jean CARDIOLOGIE (surnombre) Hôpital Saint-Antoine
BAUD Laurent EXPLORATIONS FONCTIONNELLES MULTIDISCIPLINAIRES Hôpital Tenon
BAUDON Jean Jacques NEONATOLOGIE (surnombre) Hôpital Trousseau
BEAUGERIE Laurent GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION Hôpital Saint-Antoine
BEAUSSIER Marc ANESTHESIE – REANIMATION Hôpital Saint-Antoine
BENIFLA Jean Louis GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Rothschild
BENSMAN Albert NEPHROLOGIE, DIALYSES ET TRANSPLANTATIONS PEDIATRIQUES Hôpital Trousseau
BERENBAUM Francis RHUMATOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
BEREZIAT Gilbert UMR 7079 PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE (surnombre) Campus Jussieu
BERNAUDIN Jean François HISTOLOGIE BIOLOGIE TUMORALE Hôpital Tenon
BILLETTE DE VILLEMEUR Thierry NEUROPEDIATRIE Hôpital Trousseau
BOCCON GIBOD Liliane ANATOMIE PATHOLOGIQUE (surnombre) Hôpital Trousseau
BONNET Francis ANESTHESIE REANIMATION Hôpital Tenon
BORDERIE Vincent OPHTALMOLOGIE CNHO des 15/20
BOUCHARD Philippe ENDOCRINOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
BOUDGHENE STAMBOULI Franck RADIOLOGIE Hôpital Tenon
BREART Gérard GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Tenon
CABANE Jean MEDECINE INTERNE Hôpital Saint-Antoine
CADRANEL Jacques PNEUMOLOGIE Hôpital Tenon
CALLARD Patrice ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Tenon
CAPEAU Jacqueline INSERM U.680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
CARBAJAL SANCHEZ Ricardo URGENCES PEDIATRIQUES Hôpital Trousseau
CARBONNE Bruno GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Saint-Antoine
CARETTE Marie France RADIOLOGIE Hôpital Tenon
CASADEVALL Nicole HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
CAYRE Yvon HEMATOLOGIE IMMUNOLOGIQUE Hôpital Debré
CHAZOUILLERES Olivier HEPATOLOGIE GASTRO-ENTEROLOGIE Hôpital Saint-Antoine

CHOSIDOW Olivier DERMATOLOGIE – ALLERGOLOGIE Hôpital Tenon
CHOUAID Christos PNEUMOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
CHRISTIN-MAITRE Sophie ENDOCRINOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
CLEMENT Annick PNEUMOLOGIE Hôpital Trousseau
CLERGUE François Détaché au Ministère des Affaires Etrangères : Hôpital Cantonal/ANESTHESIOLOGIE 24, rue Micheli-du-Crest Genève 14 - Suisse
COHEN Aron CARDIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
CONSTANT Isabelle ANESTHESIOLOGIE REANIMATION Hôpital Trousseau
COSNES Jacques GASTRO-ENTEROLOGIE et NUTRITION Hôpital Saint-Antoine
COULOMB Aurore ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Hôpital Trousseau
DAMSIN Jean Paul ORTHOPEDIE Hôpital Trousseau
DARAI Emile GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Tenon
DE GRAMONT Aimery ONCOLOGIE MEDICALE Hôpital Saint-Antoine
DENOYELLE Françoise ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE Hôpital Trousseau
DEVAUX Jean Yves BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE Hôpital Saint-Antoine
DOUAY Luc HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Trousseau
DOURSOUNIAN Levon CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE Hôpital Saint-Antoine
DUCOU LE POINTE Hubert RADIOLOGIE Hôpital Trousseau
DURON Françoise ENDOCRINOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
DUSSAULE Jean Claude PHYSIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
FAUROUX Brigitte GASTRO-ENTEROLOGIE et NUTRITION pédiatriques Hôpital Trousseau
FERON Jean Marc CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
FLEJOU Jean François ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
FLORENT Christian HépatO GASTRO-ENTEROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
FRANCES Camille DERMATOLOGIE – ALLERGOLOGIE Hôpital Tenon
FUNCK BRENTANO Christian PHARMACOLOGIE CLINIQUE Hôpital Saint-Antoine
GARABEDIAN Eréa NoëI ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE Hôpital Trousseau
GARBARG CHENON Antoine BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Trousseau
GATTEGNO Bernard UROLOGIE (surnombre) Hôpital Saint-Antoine
GENDRE Jean Pierre GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION (surnombre) Hôpital Saint-Antoine
GIRARD Pierre Marie MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES Hôpital Saint-Antoine
GIRARDET Jean Philippe GASTRO-ENTEROLOGIE et NUTRITION pédiatriques Hôpital Trousseau
GIROT Robert HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Tenon
GOLD Francis NEONATOLOGIE Hôpital Trousseau
GORIN Norbert HEMATOLOGIE CLINIQUE Hôpital Saint-Antoine
GRATEAU Gilles MEDECINE INTERNE Hôpital Tenon
GRIMFELD Alain PEDIATRIE ORIENTATION PNEUMOLOGIE et ALLERGOLOGIE (surnombre) Hôpital Trousseau
GRIMPREL Emmanuel PEDIATRIE GENERALE Hôpital Trousseau
GRUNENWALD Dominique CHIRURGIE Saint-Antoine
HAAB François UROLOGIE Hôpital Tenon
HELARDOT Pierre Georges CHIRURGIE VISCERALE infantile Hôpital Trousseau
HOURY Sidney CHIRURGIE DIGESTIVE ET VISCERALE Hôpital Tenon
HOUSSET Chantal BIOLOGIE CELLULAIRE – INSERM U. 680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
JAILLON Patrice PHARMACOLOGIE CLINIQUE Faculté de Médecine P. & M. Curie
JOUANNIC Jean-Marie GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Trousseau
JUST Jocelyne PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE pédiatriques Hôpital Trousseau
LACAINE François CHIRURGIE DIGESTIVE ET VISCERALE Hôpital Tenon
LACAU SAINT GUILY Jean ORL Hôpital Tenon
LACAVE Roger HISTOLOGIE BIOLOGIE TUMORALE Hôpital Tenon
LANDMAN-PARKER Judith HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUES Hôpital Trousseau
LAROCHE Laurent OPHTALMOLOGIE CHNO des 15/20
LE BOUC Yves EXPLORATIONS FONCTIONNELLES Hôpital Trousseau
LEBEAU Bernard PNEUMOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
LEGRAND Ollivier HEMATOLOGIE ONCOLOGIE MEDICALE Hôpital Hôtel-Dieu
LEVERGER Guy HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUES Hôpital Trousseau
LEVY Richard NEUROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
LIENHART André ANESTHESIE – REANIMATION Hôpital Saint-Antoine

LOTZ Jean Pierre CANCEROLOGIE Hôpital Tenon
LOUVET Christophe ONCOLOGIE MEDICALE Hôpital Saint-Antoine
MARIE Jean Pierre HEMATOLOGIE Hôpital Hôtel-Dieu
MARSAULT Claude RADIOLOGIE Hôpital Tenon
MASLIAH Joëlle INSERM U.538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
MAURY Eric REANIMATION MEDICALE Hôpital Saint-Antoine
MAYAUD Marie Yves PNEUMOLOGIE Hôpital Tenon
MENU Yves RADIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
MEYER Bernard ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE Hôpital Tenon
MEYOHAS Marie Caroline MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES Hôpital Saint-Antoine
MICHEL Pierre Louis CARDIOLOGIE Hôpital Tenon
MILLIEZ Jacques GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Saint-Antoine
MIMOUN Maurice CHIRURGIE PLASTIQUE Hôpital Rothschild
MITANCHEZ Delphine NEONATOLOGIE Hôpital Trousseau
MONTRAVERS Françoise BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE Hôpital Tenon
MURAT Isabelle ANESTHESIE REANIMATION Hôpital Trousseau
NICOLAS Jean Claude VIROLOGIE Hôpital Tenon
OFFENSTADT Georges REANIMATION médicale Hôpital Saint-Antoine
PAQUES Michel OPHTALMOLOGIE CHNO des 15/20
PARC Yann CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE Hôpital Saint-Antoine
PATERON Dominique SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES Hôpital Saint-Antoine
PAYE François CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE Hôpital Saint-Antoine
PERETTI Charles-Siegfried PSYCHIATRIE D'ADULTES Hôpital Saint-Antoine
PERIE Sophie ORL Hôpital Tenon
PETIT Jean Claude BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
PIALOUX Gilles MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES Hôpital Tenon
POUPON Raoul HEPATOLOGIE et GASTRO-ENTEROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
RENOLLEAU Sylvain REANIMATION NEONATALE Hôpital Trousseau
RODRIGUEZ Diana NEURO-PEDIATRIE Hôpital Trousseau
RONCO Pierre Marie NEPHROLOGIE ET DIALYSES Hôpital Tenon
RONDEAU Eric URGENCES NEPHROLOGIQUES – TRANSPLANTATION RENALE Hôpital Tenon
ROSMORDUC Olivier HEPATO GASTRO-ENTEROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
ROUGER Philippe I.N.T.S. 6, rue Alexandre Cabanel 75739 Paris cedex 15
ROUZIER Roman GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Tenon
ROZENBAUM Willy MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES Hôpital Saint-Louis
SAHEL José Alain OPHTALMOLOGIE CHNO des 15/20
SAUTET Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE Hôpital Saint-Antoine
SEZEUR Alain CHIRURGIE GENERALE Hôpital des Diaconesses
SIFFROI Jean Pierre GENETIQUE ET EMBRYOLOGIE MEDICALES Hôpital Trousseau
SOUBRIER Florent DEPARTEMENT DE GENETIQUE Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
TALBOT Jean Noël BIOPHYSIQUE MEDECINE NUCLEAIRE Hôpital Tenon
THIBAUT Philippe UROLOGIE (surnombre) Hôpital Tenon
THOMAS Guy PSYCHIATRIE D'ADULTES Hôpital Saint-Antoine
THOUMIE Philippe REEDUCATION NEURO-ORTHOPEDIQUE Hôpital Rothschild
TIRET Emmanuel CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE Hôpital Saint-Antoine
TOUBOUL Emmanuel RADIOTHERAPIE Hôpital Tenon
TOUNIAN Patrick GASTRO-ENTEROLOGIE et NUTRITION pédiatriques Hôpital Trousseau
TRAXER Olivier UROLOGIE Hôpital Tenon
TRUGNAN Germain INSERM U538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
TUBIANA Jean Michel RADIOLOGIE (surnombre) Hôpital Saint-Antoine
UZAN Serge GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDECINE DE LA REPRODUCTION Hôpital Tenon
VALLERON Alain Jacques UNITE DE SANTE PUBLIQUE Hôpital Saint-Antoine
VAYSSAIRAT Michel CARDIOLOGIE Hôpital Tenon
VAZQUEZ Marie Paule CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE Hôpital Trousseau
WENDUM Dominique ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
WISLEZ Marie PNEUMOLOGIE Hôpital Tenon

Site SAINT-ANTOINE (Année Universitaire 2009/2010)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ABUAF Nisen HEMATOLOGIE Hôpital Tenon
AMIEL Corinne VIROLOGIE Hôpital Tenon
ANCEL Pierre Yves DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE Hôpital Tenon
APARTIS Emmanuelle PHYSIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
BARBU Véronique BIOLOGIE CELLULAIRE Faculté de Médecine P. & M. Curie
BELLOCQ Agnès EXPLORATIONS FONCTIONNELLES Hôpital Tenon
BENLIAN Pascale BIOCHIMIE B Hôpital Saint-Antoine
BERTHOLON Jean François EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES Hôpital Saint-Antoine
BIOUR Michel PHARMACOLOGIE Faculté de Médecine P. & M. Curie
BOELLE Pierre Yves INSERM U707 Faculté de Médecine P. & M. Curie
BOFFA Jean Jacques NEPHROLOGIE ET DIALYSES Hôpital Tenon
BOULE Michèle PHYSIOLOGIE Hôpital Trousseau
CARRAT Fabrice INSERM U707 Faculté de Médecine P. & M. Curie
CERVERA Pascale ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
CHABBERT BUFFET Nathalie GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE Hôpital Tenon
COLOMBAT Magali ANATOMO-PATHOLOGIE Hôpital Tenon
DECRE Dominique BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
DELHOMMEAU François HEMATOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
DELISLE Françoise BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Tenon
DEVAUX Aviva BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION GH Pitié-Salpêtrière
DEVELOUX Michel PARASITOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
EL ALAMY Ismaïl HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Tenon
ESCUDIER Estelle DEPARTEMENT DE GENETIQUE Hôpital Trousseau
FAJAC-CALVET Anne HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE Hôpital Tenon
FERRERI Florian PSYCHIATRIE D'ADULTES Hôpital Saint-Antoine
FLEURY Jocelyne HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE Hôpital Tenon
FRANCOIS Thierry PNEUMOLOGIE ET REANIMATION Hôpital Tenon
GARÇON Loïc HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
GARDERET Laurent HEMATOLOGIE CLINIQUE Hôpital Saint-Antoine
GEROTZIAFAS Grigoris HEMATOLOGIE Hôpital Tenon
GONZALES Marie GENETIQUE ET EMBRYOLOGIE MEDICALES Hôpital Trousseau
GOZLAN Joël BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
HAYMANN Jean Philippe EXPLORATIONS FONCTIONNELLES Hôpital Tenon
HENNEQUIN Christophe PARASITOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
JOHANET Catherine IMMUNOLOGIE ET HEMATOLOGIE BIOLOGIQUES Hôpital Saint-Antoine **JOSSET Patrice**
ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Trousseau
JOYE Nicole Département de GENETIQUE Hôpital Trousseau
KIFFEL Thierry BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE Hôpital Saint-Antoine
LACOMBE Karine Maladies infectieuses Hôpital Saint-Antoine
LAGRANGE Monique Immunologie et HEMATOLOGIE BIOLOGIQUES Hôpital Saint-Antoine
LAPILLONNE Hélène HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Trousseau
LASCOLS Olivier INSERM U.680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
LEWIN ZEITOUN Maïté RADIOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
MANDELBAUM Jacqueline HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE ORIENTATION BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION Hôpital Tenon
MAUREL Gérard BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE Faculté de Médecine P. & M. Curie
MAURIN Nicole HISTOLOGIE Hôpital Tenon
MOHAND-SAID Saddek OPHTALMOLOGIE CHNO des 15/20
MORAND Laurence BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
NETCHINE Irène EXPLORATIONS FONCTIONNELLES Hôpital Trousseau
PARISSET Claude EXPLORATIONS FONCTIONNELLES ET ENDOCRINIENNES Hôpital Trousseau
PICARD Arnaud CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE Hôpital Trousseau
PLAISIER Emmanuel NEPHROLOGIE Hôpital Tenon
POIRIER Jean Marie PHARMACOLOGIE CLINIQUE Faculté de Médecine P. & M. Curie

POIROT Jean Louis PARASITOLOGIE Faculté de Médecine P. & M. Curie
PORTNOI Marie France DEPARTEMENT DE GENETIQUE Hôpital Trousseau
RAINTEAU Dominique INSERM U.538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
RAVEL DARRAGI Nadège HISTOLOGIE BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION Hôpital Tenon
ROBERT Annie HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE Hôpital Saint-Antoine
ROSSIGNOL Sylvie EXPLORATIONS FONCTIONNELLES Hôpital Trousseau
ROUX Patricia PARASITOLOGIE Faculté de Médecine P. & M. Curie
SEBE Philippe UROLOGIE Hôpital Tenon
SEBILLE Alain PHYSIOLOGIE Faculté de Médecine P. & M. Curie
SELLAM Jérémie RHUMATOLOGIE Hôpital Saint-Antoine
SEROUSSI FREDEAU Brigitte DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE Hôpital Tenon
SIBONY Mathilde ANATOMIE PATHOLOGIQUE Hôpital Tenon
SIMON Tabassome PHARMACOLOGIE CLINIQUE Faculté de Médecine P. & M. Curie
SOUSSAN Patrick VIROLOGIE Hôpital Tenon
STANKOFF Bruno NEUROLOGIE Hôpital Tenon
SVRCEK Magali ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Hôpital Saint-Antoine
TANKOVIC Jacques BACTERIOLOGIE VIROLOGIE Hôpital Saint-Antoine
THOMAS Ginette BIOCHIMIE Faculté de Médecine P. & M. Curie
VAN DEN AKKER Jacqueline EMBRYOLOGIE PATHOLOGIQUE ET CYTO GENETIQUE Hôpital Trousseau
VAYLET Claire MEDECINE NUCLEAIRE Hôpital Trousseau
VIBERT Jean François INSERM U 444 Faculté de Médecine P. & M. Curie
VIGOUROUX Corinne INSERM U680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
WEISSENBURGER Jacques PHARMACOLOGIE CLINIQUE Faculté de Médecine P. & M. Curie
WOLF Claude LABORATOIRE DE SPECTROMETRIE DE MASSE Faculté de Médecine P. & M. Curie
CHENAIS Joël BIOPHYSIQUE (assistant enseignement supérieur) Faculté de Médecine P. & M. Curie
DEHEE Axelle BACTERIOLOGIE VIROLOGIE (en disponibilité) Hôpital Trousseau
FOUQUERAY Bruno EXPLORATIONS FONCTIONNELLES (en disponibilité) Hôpital Tenon
KHOSROTEHRANI Kiarash DERMATOLOGIE (en disponibilité) Hôpital Tenon

TABLE DES MATIERES

<u>SIGLES</u>	18
<u>GLOSSAIRE</u>	20
<u>AVANT-PROPOS</u>	25
<u>INTRODUCTION</u>	28
1. LA RECHERCHE EN MEDECINE GENERALE	29
1.1. RETARD ET PERSPECTIVES	29
1.2. LES OBSTACLES A LA RECHERCHE PAR LES MEDECINS GENERALISTES	31
2. FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES MEDICAMENTEUX	35
3. METHODES EMPLOYEES EN PHARMACOVIGILANCE	39
3.1. LA PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIELLE LORS DES ETUDES CLINIQUES : SUIVI DE TOLERANCE	39
3.2. LA PHARMACOVIGILANCE EN CONDITIONS REELLES D'UTILISATION	41
3.2.1. Nombre de patients traités	41
3.2.2. Durée d'utilisation	41
3.2.3. Conditions d'utilisation	42
3.3. PRINCIPALES METHODES DE LA PHARMACOVIGILANCE	45
3.3.1. Notification spontanée et pharmaco-épidémiologie : les 2 piliers de la pharmacovigilance	45
3.3.2. Notification « encouragée » et notification « renforcée »	47
3.3.3. Utilisation de bases de données informatisées	49
4. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE	53
4.1. LA NOTIFICATION SPONTANEE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE	55
4.2. LES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE	59
4.3. LA BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE FRANCAISE	63
4.4. L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE	64
4.4.1. Le Comité technique de pharmacovigilance	67
4.4.2. La Commission nationale de pharmacovigilance	69
4.4.3. Positionnement de l'ANSM par rapport à la Haute Autorité de Santé (HAS)	71
4.4.4. Les plans de gestion des risques (PGR)	74
4.5. LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES	75
4.6. PLACE DANS LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE	77
4.7. LA NOTIFICATION DIRECTE PAR LES PATIENTS	82
4.8. L'ACTIVITE DU SYTEME DE PHARMACOVIGILANCE EN QUELQUES CHIFFRES	89

5. FORCES ET FAIBLESSES DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES	91
5.1. FAIBLESSES	91
5.2. LA SOUS-NOTIFICATION, TALON D'ACHILLE DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES	92
5.2.1. Une cause de retard dans le processus de pharmacovigilance	92
5.2.2. Un obstacle statistique	92
5.3. AVANTAGES	93
6. AMPLEUR DE LA SOUS-NOTIFICATION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES	97
6.1. TAUX DE NOTIFICATION	97
6.2. VARIATIONS DU TAUX DE NOTIFICATION SELON LE TYPE D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE ET L'ANCIENNETÉ DU MÉDICAMENT	99
6.3. LE PARADOXE DECLARATIF	101
7. CAUSES DE LA SOUS-NOTIFICATION	102
7.1. LES 7 PÉCHES CAPITALS	102
7.2. LA CHARGE DE TRAVAIL	105
7.3. LES RELATIONS ENTRE LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	105
7.4. LE MANQUE D'HABITUDE, DE CULTURE DE SÉCURITÉ : BEAUCOUP DE PROFESSIONNELS DE SANTÉ NE PENSENT TOUT SIMPLEMENT PAS À NOTIFIER	106
7.5. AUTRES RAISONS	107
8. LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET LA PHARMACOVIGILANCE	111
<u>PROJET ETUDE</u>	113
1. UNE PROPOSITION ORIGINALE POUR ENRICHIR LES DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE EN MÉDECINE GÉNÉRALE	114
1.1. ORIGINE DU PROJET	114
1.2. PREMIÈRE MISSION, LE VOLET NOTIFICATION : UN COMPROMIS ENTRE UTOPIE ET RÉALITÉ	115
1.3. DEUXIÈME MISSION, LE VOLET ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET NOTAMMENT PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES	116
1.4. TROISIÈME MISSION, LE VOLET PANEL REPRESENTATIF SONDABLE À TOUT MOMENT	117
1.5. PARTENARIAT IRMG – SFTG	117
1.6. ORGANISATION DU RÉSEAU PROPOSÉ PAR L'IRMG	118
2. QUELLE EST LA FAISABILITÉ D'UN TEL RÉSEAU ?	120
<u>MÉTHODES</u>	122
1. SÉLECTION DE L'ÉCHANTILLON	123
1.1. POPULATION ÉTUDIÉE	123
1.2. PRE-RECRUTEMENT	123
1.3. RECRUTEMENT	125

2. INTERVENTION	126
2.1. ELABORATION D'UN QUESTIONNAIRE	126
2.2. TEST DU QUESTIONNAIRE	126
2.3. ENVOI DU QUESTIONNAIRE	131
2.4. NOUS N'AVONS PAS EFFECTUE DE RELANCE	131
3. ANALYSE DES RESULTATS	132
<u>RESULTATS</u>	133
1. SYNTHESE DES INTERVIEWS DE DEUX MEDECINS GENERALISTES AU SUJET DE LA PHARMACOVIGILANCE ET D'UN EVENTUEL RESEAU DE PHARMACOVIGILANCE	134
1.1. PREMIER MEDECIN	134
1.2. SECOND MEDECIN	136
1.3. CONCLUSIONS	139
1.3.1. Concernant leur vision de la pharmacovigilance	139
1.3.2. Concernant les motivations à participer à un travail de pharmacovigilance	140
1.3.3. Concernant le projet de réseau	140
2. NOMBRE DE REPONSES	141
3. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	143
3.1. SPECIALITE, SEXE ET AGE	143
3.2. ANNEE D'INSTALLATION	143
3.3. DEPARTEMENT D'EXERCICE	143
3.4. MILIEU D'EXERCICE	145
3.5. MODE D'EXERCICE	145
3.6. ACTIVITES DE SOINS PARTICULIERES	145
3.7. ACTIVITES PROFESSIONNELLES AUTRES QUE LES SOINS	147
3.8. PARTICIPATION A DES RESEAUX	148
3.9. FREQUENCE DES ACTIVITES DE RECHERCHE	149
4. EXPERIENCE EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE	150
5. MOTIVATIONS ET RETICENCES A TRAVAILLER SUR LA PHARMACOVIGILANCE	151
5.1. MOTIVATIONS	151
5.2. FREINS	152
5.3. MISSIONS EVENTUELLES	153
5.4. TEMPS DISPONIBLE POUR UN TRAVAIL SUR LA PHARMACOVIGILANCE	154
5.5. ATTENTES	154
6. INTERET POUR PARTICIPER AU RESEAU IRMG-SFTG	159
6.1. EN TANT QU'INVESTIGATEUR (CERCLE 2)	159
6.2. EN TANT QUE RECRUTEUR ET COORDONNATEUR (CERCLE 1)	159

<u>DISCUSSION</u>	161
1. ECHANTILLON SELECTIONNE	162
1.1. TAUX DE PARTICIPATION	162
1.2. RAISONS POSSIBLES DU FAIBLE TAUX DE REPONSE	162
1.2.1. L'utilisation de la voie électronique pour diffuser les messages initiaux	162
1.2.2. La présentation commune de 3 sujets d'étude dans le même e-mail	163
1.2.3. Le choix d'un pré-recrutement	163
1.2.4. Un éventuel manque d'intérêt pour la recherche en général ou la pharmacovigilance en particulier	164
1.2.5. D'autres raisons possibles	165
1.2.6. La confusion possible entre la volonté de participer à l'étude de motivation et celle de participer au réseau IRMG-SFTG	165
1.3. BIAIS DE RECRUTEMENT	167
1.4. PROFIL DES REpondANTS ET CONSEQUENCES DU BIAIS DE RECRUTEMENT	168
2. MOTIVATIONS, FREINS ET CONDITIONS	172
2.1. LIMITES DU QUESTIONNAIRE	172
2.2. MOTIVATIONS	173
2.3. FREINS	173
2.3.1. Surcharge de travail et charges administratives	173
2.3.2. Rémunération	174
2.3.3. Aspects techniques	177
2.4. ATTENTES	178
3. QUEL TYPE DE TRAVAIL SUR LA PHARMACOVIGILANCE ?	181
3.1. MISSIONS	181
3.2. UN PEU MOINS D'ENGOUEMENT POUR LE RESEAU	182
3.3. DISPONIBILITE	183
4. FAISABILITE DU RESEAU A LA SFTG : ELEMENTS DE REPONSE	184
4.1. OPPORTUNITE D'UN TEL RESEAU	184
4.2. QUELS ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DECLARER DE FACON EXHAUSTIVE ?	185
4.3. INTERET POUR LE RESEAU	186
4.4. ORGANISATION DU RESEAU	188
4.5. DES TACHES DESEQUILIBREES ENTRE CERCLE 1 ET CERCLE 2 ?	189
4.6. MOYENS A METTRE EN ŒUVRE	190
4.6.1. Retour d'information	190
4.6.2. Financement	190
4.6.3. Moyens techniques	191
4.6.4. Encore beaucoup d'inconnues	193
4.7. PERENITE DU RESEAU	194
4.7.1. Il faut que les missions du réseau persistent	194
4.7.2. Il faut qu'on continue à donner au réseau les moyens, notamment financiers, d'exécuter sa ou ses missions	194
4.7.3. Il faut que les volontaires pour participer au réseau en restent membres aussi longtemps que possible	195

4.7.4.	Il faut que les volontaires qui quittent le réseau soient remplacés (voire que le nombre de médecins y collaborant augmente)	195
4.7.5.	Il faut que les médecins démotivés abandonnent la mission de notification des évènements indésirables	196
4.8.	LE RESEAU THEORIQUE ET LA REALITE DE LA PRATIQUE MEDICALE	196
5.	FALLAIT-IL CHERCHER SI LES MOTIVATIONS AVAIENT CHANGE SUITE AU SCANDALE DU BENFLUOREX ET A LA REMISE EN CAUSE DE LA POLITIQUE DU MEDICAMENT ?	199
6.	LE RESEAU AURAIT-IL PU IDENTIFIER LA DANGEROUSITE DU MEDIATOR® ?	208
7.	PROPOSITIONS POUR AMELIORER LES OUTILS-METIER	210
7.1.	FORMULAIRE DE DECLARATION PRE-REMPLI	210
7.2.	AIDE A LA RECHERCHE D'EFFETS INDESIRABLES CONNUS	211
	<u>CONCLUSION</u>	212
	<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	215
	<u>ANNEXES</u>	227
1.	Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique – Les 57 propositions de Prescrire® (8 mars 2011) ¹	228
2.	Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R5121-150 ²	231
3.	Formulaire signalement-patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament ³ et son guide d'utilisation ⁴	233
4.	Formulaire de signalement d'un défaut de qualité sur un médicament ⁵	237
5.	Extraits des principaux textes réglementaires concernant l'organisation de la pharmacovigilance en France ^{6 7 8}	238
6.	Organigramme de l'ANSM ⁹	247
7.	Serment d'Hippocrate ¹⁰	248

SIGLES

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

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

CHU : Centre(s) Hospitalo-Universitaire(s)

CMDh : *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*, Groupe de coordination pour les procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisée

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPP : Comité(s) de Protection des Personnes

CRPV : Centre(s) Régional(aux) de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DPC : Développement Professionnel Continu

DSUR : *Development Safety Update Report*, rapport de sécurité pendant le développement

EMA : *European Medicines Agency*, Agence Européenne des Médicaments

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

FMC : Formation Médicale Continue

FMI : Formation Médicale Initiale

GPRD : *General Practice Research Database*

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

HAS : Haute Autorité de Santé

ICSR : *Individual Case Safety Report*, Observation Individuelle d'Effet Indésirable

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

IRMG : Institut de Recherche en Médecine Générale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

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

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

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFMG : Société Française de Médecine Générale

SFTG : Société de Formation Thérapeutique du Généraliste

SMR : Service Médical Rendu

SNIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.

UMEPI : Unité Méthodologie et Etudes Post-Inscriptions

WONCA : *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*. On abrège parfois en « *World Organization of Family Doctors* », Organisation mondiale des médecins de famille.

GLOSSAIRE

PHARMACOVIGILANCE :

« Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux. » (*Bonnes pratiques de pharmacovigilance*⁷)

« [...] il convient de déclarer aussi bien les évènements indésirables que les effets indésirables. [...] Elle a pour objectifs [...] d'étayer les connaissances acquises, de déceler rapidement des effets indésirables inconnus ou pas entièrement documentés, et de faire connaître les effets indésirables en vue de réduire leur survenue et celle d'erreurs médicamenteuses. [...] Une pharmacovigilance solide doit permettre d'estimer la fréquence des effets indésirables, d'établir la balance bénéfices/risques du médicament, de procéder à des comparaisons avec les effets indésirables d'autres traitements et de donner des conseils aux professionnels de santé et aux patients sur les traitements à leur disposition ». (*Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance*¹¹)

EVENEMENT INDESIRABLE :

« Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s) ». (*Bonnes pratiques de pharmacovigilance*⁷). Aux doses recommandées comme lors d'un mésusage ou d'un abus^{12 13}.

EFFET INDESIRABLE :

« Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » (*R5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

« Il faut considérer un évènement indésirable comme un effet indésirable lorsqu'on ne peut exclure un lien de causalité entre l'évènement et le médicament, ou lorsqu'une étude complémentaire sur les circonstances et la physiopathologie de l'évènement indésirable conclut au caractère plausible d'une relation de causalité ». (*Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance*¹¹)

La différence entre évènement indésirable et effet indésirable est surtout d'ordre conceptuel. En pratique, chacune des expressions est couramment utilisée au lieu de l'autre, y compris sur le formulaire cerfa n°10011*3 destiné aux professionnels de santé. On y parle en effet d'effet indésirable, alors que sur le formulaire « signalement-patient » il est bien fait mention des « évènement(s) indésirable(s) ».

MESUSAGE :

« Utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné [...] ». (*article R5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

ABUS :

« Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ». (*article R5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX GRAVE :

« Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». (*article L 5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX INATTENDU :

« Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit ». (*article L 5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE :

« Application des méthodes de l'épidémiologie pour étudier, dans des conditions aussi proches que possible de la réalité, l'usage, l'efficacité et le risque des médicaments commercialisés ». (*B. Bégaud*¹⁴)

SYSTEME DE SIGNALEMENT :

« Tout système permettant d'améliorer la sécurité des patients grâce aux enseignements tirés des défaillances du système de santé ». (*R. Amalberti et coll.*¹⁵). On peut y distinguer :

- des systèmes passifs reposant sur les déclarations des professionnels de santé,
- des systèmes passifs reposant sur les déclarations des patients,
- des systèmes actifs, fondés notamment sur l'analyse rétrospective de dossiers par des pairs, ou sur l'analyse automatisée de traces électroniques (dossiers électroniques, prescriptions, automates biologiques, documents administratifs...).

IMPUTABILITE :

« Analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population ». (*Bonnes pratiques de pharmacovigilance*⁷)

ETUDE DE SECURITE APRES AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

« Etude pharmaco-épidémiologique ou [...] essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé ». (*article R5121-153 du Code de la santé publique*⁶)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT :

« Résumé standard pour tout produit ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé. » (*Bonnes pratiques de pharmacovigilance*⁷)

RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHE / EXPLOITANT :

« Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou à titre gratuit, d'un médicament ou d'un produit. En pratique, il peut s'agir soit du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit d'un exploitant distinct du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas, aux termes de l'article R. 5124-2, une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit. » (*Bonnes pratiques de pharmacovigilance*⁷)

EFFET INDESIRABLE PAR MECANISME IDIOSYNCRASIQUE : effet indésirable qui « ne survient que chez des gens qui présentent une particularité qui s'avère, souvent, génétique, [...] il s'agit en général d'effets dose-dépendant »¹⁶.

ERREUR MEDICAMENTEUSE :

« L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu[e] au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient »¹⁷.

MEDICAMENT BIOSIMILAIRE :

« Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. »¹⁸

C'est en quelque sorte un générique de médicament biologique (type vaccin, facteur de croissance...).

MEDICAMENT DERIVE DU SANG :

« Les médicaments dérivés du sang sont des médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement. Il s'agit notamment de l'albumine, des facteurs de coagulation ou encore des immunoglobulines d'origine humaine. »¹⁹

RECHERCHE EN MEDECINE GENERALE :

Recherche menée auprès de la population faisant appel aux médecins généralistes. Il ne faut pas la confondre avec la recherche par les médecins généralistes, car la majorité des études en médecine générale ne sont pas réalisées par des médecins généralistes : la première se définit par les sujets étudiés, alors que la seconde l'est par la spécialité des investigateurs²⁰.

SYSTEME NATIONAL D'INFORMATIONS INTER-REGIMES DE L'ASSURANCE MALADIE (SNIIRAM) :

C'est une base de données nationale, anonyme, gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)^{21 22}. Elle réunit

- des informations concernant les patients : âge, sexe, département et région de résidence, couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), affections de longue durée diagnostiquées, date de décès,
- le détail des prestations remboursées en soins de ville, avec le codage, par date de soins et de remboursement,
- des informations sur la consommation de soins dans les établissements sanitaires (activité externe des hôpitaux, médicaments et dispositifs médicaux hors forfait, chaînage avec les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, ou PMSI),
- des données sur les pathologies traitées : codes CIM-10 pour les affections de longue durée (ALD) et pour les séjours hospitaliers.

Le SNIIRAM ne comporte pas de données cliniques ou paracliniques, pas d'informations sur les hébergements en établissements médico-sociaux ou en long séjour, pas d'information sur les hospitalisations en psychiatrie, pas d'information sociale en dehors de l'identification des bénéficiaires de la CMU-C.

Le SNIIRAM a fait l'objet d'un arrêté ministériel en juillet 2012²³, qui, notamment, augmente la durée de conservation des données de 2 à 3 ans (+ l'année en cours), les données étant ensuite archivées pendant 10 ans sauf pour les échantillons constitués (20 ans).

PRIMUM NON NOCERE,

AVANT-PROPOS

En 2011 étaient disponibles sur le marché français environ 3.000 substances actives médicamenteuses, soit 10.500 spécialités (en distinguant les différents conditionnements d'une même spécialité : 14.600 présentations), avec une consommation moyenne de 48 boîtes de médicaments par an et par habitant ²⁴. La consommation de ces médicaments a représenté une dépense moyenne de 532€/personne, soit une consommation totale de 34,7 milliards d'euros ²⁵. En France, les entreprises du médicament employaient au 1^{er} janvier 2011 103.900 personnes, sans compter les emplois induits ²⁶. Leur chiffre d'affaire pour les médicaments vendus dans le pays (27,6 milliards d'euros en 2011) a augmenté en moyenne de 4,7% par an de 2000 à 2010 ²⁷.

Toute substance active est susceptible d'induire des effets indésirables, de gravité variable, connus ou non, définitifs ou transitoires. La pharmacovigilance est l'activité qui consiste à identifier et évaluer les effets indésirables des médicaments, en mettant en balance les risques et les bénéfices. Bien que certains de ses concepts soient plus anciens, elle s'est réellement développée depuis une cinquantaine d'années, suite à la prise de conscience provoquée par la découverte des risques tératogènes du ²⁸ thalidomide (environ 12.000 enfants nés avec des malformations), médicament aux propriétés hypnotiques commercialisé dans une cinquantaine de pays à partir de 1957 pour traiter de nombreuses affections (anxiété, maladies infectieuses fébriles, nausées...) ^{12 13}. Dès 1962, soit un an après le premier retrait du marché du thalidomide, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fait la promotion d'une politique de surveillance des effets inattendus des médicaments ²⁹.

Depuis, un certain nombre de médicaments ont marqué les mémoires pour cause d'iatrogénie découverte après commercialisation : le diéthylstilbestrol (Distilbène®) (risque

tératogène) ; la dexfenfluramine (Isoméride®) et la fenfluramine (Pondéral®) (hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies) ; le rofécoxib (Vioxx®) (risque cardiovasculaire accru) ; le rimonabant (Acomplia®) (risque accru de dépression et conduites suicidaires) ; la pioglitazone (Actos®, Competact®) (risque accru de cancer de la vessie) et la rosiglitazone (Avandia®) (augmentation du risque cardiovasculaire) ; etc. En France, où le thalidomide n'avait pas été commercialisé, la mise en évidence de la toxicité du benfluorex (Mediator®) a entraîné en 2010-2011 une crise sanitaire sans précédent, remettant en cause l'efficacité et les modalités du système de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance utilise différentes méthodes pour identifier, confirmer et quantifier les risques médicamenteux. Les médecins généralistes ne participent pas suffisamment à cette mission de santé publique. Nous avons étudié, avant la médiatisation de l' « affaire Mediator® », un projet mêlant pharmacovigilance et recherche en médecine générale, dont l'objectif est de changer cet état de fait.

INTRODUCTION

1. LA RECHERCHE EN MEDECINE GENERALE

1.1. RETARD ET PERSPECTIVES

Une étude en médecine générale couvre une grande partie de la population générale, mais pas l'ensemble de la population, car de nombreux malades (et les non malades *a fortiori*) ne consultent pas de médecin généraliste. Cela marque la frontière entre la recherche en médecine générale et la santé publique, qui elle s'intéresse à l'ensemble de la population, malade ou en bonne santé ³⁰.

La recherche en médecine générale, qui n'est pas du tout l'exclusivité des médecins généralistes ³⁰, est encore peu développée en France par rapport à d'autres pays tels que les Etats-Unis, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Allemagne ²⁰. Les médecins généralistes sont par ailleurs probablement moins impliqués dans la recherche que leurs confrères d'autres spécialités. Les explications en sont nombreuses : création récente de la filière universitaire de médecine générale ³¹ (son statut de spécialité à part entière n'a été reconnu qu'en 2002 par une loi dont le décret d'application est paru en 2004), moindres moyens alloués par les facultés par rapport aux autres spécialités à nombre d'étudiants équivalent ³², nombre ridiculement bas des postes de chercheurs (professeurs de médecine générale, chefs de clinique assistants...) par rapport aux autres spécialités et au nombre d'étudiants ^{32 33 34}, soins ambulatoires souvent dispensés loin des Centres hospitalo-universitaires (CHU) et de façon isolée (d'où l'absence de cette coopération stimulante fréquemment observée dans les services des CHU en matière de recherche, et des difficultés techniques liées aux déplacements), formation insuffisante à l'épidémiologie et à la recherche...

Néanmoins, sous l'impulsion notamment des sociétés savantes de médecine générale et des départements de médecine générale des facultés (recherche par les médecins

généralistes), la recherche française en médecine générale se développe ²⁰. Des structures ont également été créées dans ce but, tel que, par exemple, l'Institut de Recherche en Médecine Générale (IRMG) ³⁵, l'Association Française des Jeunes Chercheurs en Médecine Générale (FAYR-GP), le Collège de la Médecine Générale, la SFTG^a Recherche... A côté des recherches en médecine générale financées et dirigées par l'industrie pharmaceutique se développe désormais une recherche institutionnelle, universitaire, au sein des sociétés savantes... et parfois mixte. Lors d'une conférence tenue du 8 au 12 mars 2003, la *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians* (WONCA) a affirmé la nécessité de la recherche en médecine générale comme moyen d'améliorer l'état de santé des populations, et a élaboré 9 recommandations ³⁶. Parmi elles, on trouve celle de développer dans chaque pays des systèmes de surveillance des pathologies ayant le plus d'impact sur l'état de santé et de bien-être de la population.

Le champ d'étude en médecine générale est vaste et probablement encore peu exploré jusqu'ici en regard des possibilités : une vaste population peut-être étudiée, dans ses conditions de vie réelle (médecine ambulatoire), et la médecine générale a des dimensions propres^b qui peuvent justifier de reprendre de nombreuses études réalisées en milieu hospitalier et/ou spécialisé pour vérifier si leurs conclusions peuvent s'appliquer à ce mode d'exercice de la médecine.

^a Société de Formation Thérapeutique du Généraliste

^b proximité avec la population, orientation vers les soins primaires, prise en charge du patient dans sa globalité, relation médecin-malade particulière s'inscrivant dans le long terme avec une approche centrée sur le patient dans ses dimensions individuelles, familiales, et communautaires, dimension psycho-sociale importante, probabilisme des diagnostics qui s'oppose à la technicité des autres spécialistes, importance de la prévention, rôle dans la coordination des soins, responsabilité spécifique de santé publique dans la communauté...³⁷

1.2. LES OBSTACLES A LA RECHERCHE PAR LES MEDECINS GENERALISTES

Pour beaucoup de médecins généralistes, seuls les soins délivrés aux patients et la formation médicale continue sont perçus comme indispensables, le reste étant accessoire, les enquêtes épidémiologiques y compris ³⁸. Les facteurs déterminant la participation d'un médecin généraliste à une étude (épidémiologique, marketing ou essai clinique) semblent être avant tout :

- sa pertinence pour la santé publique,
- l'intérêt scientifique de l'étude,
- l'adaptation de la clientèle à l'étude (critère discutable du point de vue des investigateurs car source de biais de sélection),
- les bonnes relations avec le promoteur de l'étude (image des promoteurs de l'étude auprès des médecins, communication personnalisée par téléphone ou lors de réunions...)
- l'existence d'une rétribution ainsi que son montant. Les médecins généralistes accordent moins d'importance à la rémunération dans le cas des enquêtes épidémiologiques que lorsqu'il s'agit d'essais cliniques ou d'études réalisées par l'industrie pharmaceutique ^{38 39}.

D'autres facteurs entrent en ligne de compte ³⁸ : les conditions pratiques de réalisation de l'étude (le remplissage de formulaires est associé à une tâche administrative et donc perçu de façon négative) ; le sentiment de dégradation des conditions de travail et la revendication d'une qualité de vie privée. La majorité des médecins généralistes participant à une étude épidémiologique, un essai clinique ou une étude de marketing pour un laboratoire pharmaceutique ont l'impression de n'être que des collecteurs de données ³⁸.

L'*European General Practice Research Workshop* (Atelier européen de recherche en médecine générale) a listé ce qu'il considère comme les principaux obstacles à la recherche en médecine générale (il s'agit en fait plutôt de la recherche par les médecins généralistes)⁴⁰. On y trouve entre autres le manque de moyens financiers, la difficulté à tenir des dossiers médicaux électroniques de qualité, le manque de reconnaissance de la médecine générale dans le système de santé, la compétition avec les spécialistes hospitaliers, le manque d'infrastructures ou de personnel dans les départements universitaires de médecine générale, le manque de postes académiques pour les médecins généralistes, le manque de temps, la priorité donnée aux soins, l'insuffisance des incitations financières à participer à des recherches, etc.

Les médecins ne répondant pas à un questionnaire qui leur a été envoyé se justifient en évoquant avant tout une charge de travail excessive (ils ont déjà trop de travail sans même répondre aux questionnaires, sont sollicités pour de trop nombreuses études, les questionnaires sont trop longs ou prennent trop de temps à remplir...) ^{41 42}, le manque de compensation financière (il est démontré qu'une incitation financière améliore le taux de réponse des médecins généralistes aux questionnaires postaux, et ce d'autant plus que la rémunération est élevée ⁴³) et le manque d'intérêt pour la recherche en question ou pour la recherche en général (dont certains pensent qu'elle n'est pas de leur ressort) ⁴¹. Par ailleurs, certains n'apprécient pas ce qu'ils voient comme de l'ingérence dans leurs activités de la part de chercheurs extérieurs. Parfois, c'est la méthodologie de l'étude qui les rebute (notamment lorsqu'ils s'inquiètent de la confidentialité des données les concernant ou concernant leurs patients), ou le manque d'information préalable au remplissage du questionnaire, ou le souvenir d'expériences antérieures où ils n'avaient pas reçu les résultats

de études auxquelles ils avaient participé) : cela nous ramène à la problématique des relations avec les promoteurs des études⁴¹. Le manque de temps est un obstacle démontré également pour la participation à un réseau de surveillance sanitaire³⁹.

On pourrait penser que la charge de travail excessive et le manque de compensation financière sont deux facettes du même problème : dans le cadre de l'exercice libéral, « le temps c'est de l'argent ». Pourtant, dans la plupart des études, les médecins interrogés sur leurs motivations à participer à des activités de recherche font bien la différence.

Par rapport à un échantillon de médecins généralistes tiré au sort, les médecins généralistes volontaires pour participer à des études de pharmaco-épidémiologie ou à des essais cliniques (et formés à cet exercice, qu'ils ont déjà pratiqué depuis la dite formation) exercent plus fréquemment en groupe (52,5% vs 38%), font moins de visites à domicile mais autant de consultations, sont plus impliqués dans la formation continue (41,5% vs 6%), la formation initiale (18,6% vs 1%), la maîtrise de stage (28,8% vs 13%) et leur formation personnelle (à une époque, 1994, où elle n'était pas obligatoire : 97,5% vs 68%)⁴⁴.

Les déterminants de la participation des médecins généralistes à des réseaux de surveillance sanitaire (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe, ou GROG, réseau Sentinelles, Observatoire de la médecine générale et réseau de la ville de Saint-Etienne) dans 4 régions françaises en 2008 ont été mis en évidence³⁹ : implication dans des activités de recherche et d'enseignement, lecture quotidienne des e-mails, formation en santé publique, considération de la santé publique en tant que mission de la médecine générale. Leurs principales motivations sont l'échange d'information au travers du réseau, le fait qu'ils

considèrent la surveillance sanitaire comme une mission de la médecine générale, l'amélioration des pratiques professionnelles médicales grâce au réseau et la valorisation de la médecine générale par sa contribution aux réseaux de veille sanitaire ³⁹. En termes d'obstacle à la participation à un réseau de veille sanitaire, la question de la rémunération est moins importante que celle du temps nécessaire ³⁹.

2. FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Les effets indésirables des médicaments diminuent la qualité de vie des patients, augmentent le nombre d'hospitalisations, prolongent les séjours hospitaliers et augmentent la mortalité ¹¹. Il en résulte par ailleurs de lourdes dépenses pour les systèmes de santé : consultations supplémentaires, hospitalisations ou prolongation d'hospitalisations, examens complémentaires, transports sanitaires, traitements pour contrecarrer les effets indésirables, arrêts maladie... Un effet indésirable même très rare peut poser un problème crucial de sécurité sanitaire si sa gravité est importante, et/ou si le nombre de patients traités est grand, et/ou si l'apport thérapeutique du médicament est minime (ce qui renvoie à la notion de rapport bénéfice/risque) ¹⁴.

On a estimé qu'en médecine générale, du fait des événements indésirables médicamenteux, 4,3% des patients interrompent leur traitement avant son terme, 1% doivent prendre un ou plusieurs médicaments complémentaires pour lutter contre les effets indésirables, 1,8% ne peuvent réaliser leurs activités usuelles ⁴⁵. En médecine générale, les classes pharmacologiques les plus pourvoyeuses d'effets indésirables sont les médicaments anticoagulants et antinéoplasiques, totalisant 53,8% des effets indésirables graves ⁴⁶.

Le taux d'hospitalisations provoquées par un effet indésirable est estimé par la plupart des études entre 1% et 8% ^{47 48 49 50 51 52}. Il varie notamment en fonction des services hospitaliers où ces études ont été menées : certains services sont très impliqués dans la prise en charge des effets indésirables médicamenteux (hépatogastroentérologie, dermatologie, réanimation...), alors que d'autres, comme les services de chirurgie, le sont beaucoup moins.

Quelques études renseignent sur la fréquence des évènements indésirables (graves ou non) en médecine générale en France :

- d'après l'expérience sur une année entière d'un médecin généraliste, il surviendrait environ 1 évènement indésirable pour 100 actes (visites ou consultations) ⁵³. Evidemment, ces données reposant sur la pratique d'un seul médecin à la fois prescripteur et investigateur, les biais sont nombreux. Une autre étude ⁵⁴, dont nous n'avons malheureusement pu lire que le résumé, réalisée sur 3 mois auprès de 3 autres médecins généralistes semble avoir trouvé un résultat concordant : 1% des actes (consultations et visites) également. Avec les mêmes réserves vis-à-vis du faible nombre de médecins participants.
- l'incidence des effets indésirables a été évaluée à 1,5% des consultations des médecins généralistes dans le Var et les Alpes-Maritimes ⁵⁵.
- sous réserve d'un certain nombre de biais de sélection, 2,5% des consultations auprès des médecins généralistes de Haute-Garonne donneraient lieu à la déclaration spontanée d'un ou plusieurs évènements indésirables médicamenteux par les patients ⁵⁶.
- la fréquence des évènements indésirables médicamenteux en médecine générale a été évaluée dans deux études aux méthodologies similaires ^{57 58}. En Aquitaine : 1,99 par jour et par praticien (voire plus, car il n'était comptabilisé qu'un évènement indésirable lorsqu'un même patient en rapportait plusieurs lors de la même consultation). Dans la région de Castille-et-Léon (Espagne) : 0,38 évènement indésirable médicamenteux par jour et par médecin généraliste.
- en médecine générale, 18,7% des prescriptions (pouvant comporter plusieurs médicaments) entraînent au moins un symptôme perçu comme un effet indésirable médicamenteux par les patients ⁴⁵, en premier lieu des troubles digestifs (3,4 à 4% des

prescriptions, 2,4% concernant les nausées et vomissements). 1,9% des prescriptions entraînent selon les patients une somnolence, 1,4% des érythèmes et eczémas, 0,8% des instabilités ou des vertiges. Mis à part un effet nocebo, il peut s'agir d'un effet indésirable attendu c'est-à-dire de type A^{59 60} (conforme à la pharmacologie connue du médicament administré à dose thérapeutique mais non recherché dans la pathologie traitée), ou inattendu c'est à dire de type B (effet non lié à l'activité pharmacologique connue propre au médicament mais lié au patient par un mécanisme en général idiosyncrasique ou allergique), mais aussi, et il ne s'agit alors plus d'effets indésirables, de symptômes liés non pas au médicament mais à la pathologie à l'origine du traitement, d'un goût désagréable du médicament, d'un effet attendu du médicament (comme l'augmentation de la diurèse sous diurétique), etc. Si l'on ne retient que les effets indésirables reconnus comme tels par le prescripteur, 12,8% des prescriptions (en médecine générale), soit 2,7% des médicaments prescrits (en médecine générale toujours), seraient à l'origine d'évènements indésirables^{45 61}.

Les effets indésirables graves en médecine générale sont quant à eux beaucoup plus rares⁴⁵ :

- leur taux d'incidence a été estimé à 2,6 effets indésirables graves par an et par médecin généraliste (soit 10,2 effets indésirables graves pour 1000 jours de pratique)⁴⁶ ou 3,8⁵⁵ effets indésirables graves par an et par médecin généraliste.
- d'après une autre étude, ils seraient un peu plus fréquents, survenant 0,1 fois par jour de pratique et par médecin généraliste⁵⁷, mais la définition d'un effet indésirable grave utilisée dans cette enquête était moins restrictive que la définition aujourd'hui usuelle :

basée sur une liste de termes proposée par l'OMS, elle ne tenait compte ni de l'intensité ni des conséquences des effets indésirables observés.

Les **médicaments** les plus souvent incriminés dans les notifications de pharmacovigilance françaises entre 1986 et 2001 ont été ceux agissant sur le système nerveux (23%), les médicaments cardiovasculaires (19%) et les anti-infectieux par voie générale (17% ; taux fortement majoré à partir de 1996 suite à la commercialisation des antirétroviraux ; aujourd'hui, il est probable que la part des anti-infectieux serait moindre, le profil d'effets indésirables des antirétroviraux étant mieux connu)⁶². Les **effets indésirables déclarés** étaient essentiellement cutanés (29%), neurologiques (19%), gastro-intestinaux (12%), hématologiques (12%), vasculaires (12%), généraux ou liés au mode d'administration (12%)⁶². Les **motifs de retrait** du marché français pour raison de pharmacovigilance de 1998 à 2011 ont été le plus souvent d'ordre cardiaque, neurologique ou hépatique^{62 63}.

3. METHODES EMPLOYEES EN PHARMACOVIGILANCE

3.1. LA PHARMACOVIGILANCE INDUSTRIELLE LORS DES ETUDES CLINIQUES : SUIVI DE TOLERANCE

Couramment – et ce sera le cas dans le présent document, sauf mention explicite – on parle de pharmacovigilance pour désigner la surveillance des risques des médicaments après leur commercialisation. En fait la pharmacovigilance débute dès les études précliniques et les études cliniques de phases I, II et III, pour se poursuivre à la phase IV : avant la commercialisation des nouveaux médicaments, les laboratoires pharmaceutiques réalisent des études chez l’animal et l’Homme pour en évaluer l’efficacité mais aussi, autant que possible, la tolérance (**tableau 1**).

Le promoteur d’un essai clinique réalisé en France doit signaler à l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et au Comité de Protection des Personnes (CPP) impliqué dans l’essai, dans les 7 à 15 jours, les effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux de sécurité (effet indésirable grave attendu mais d’évolution inattendue, effet indésirable grave dont la fréquence est accrue, efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital...). Si l’essai clinique dure plus d’un an, le promoteur doit aussi adresser à l’ANSM (Bureau des Essais cliniques) et au CPP un rapport annuel de sécurité, de préférence sous forme de *Development Safety Update Report* (DSUR), qui contient tous les effets indésirables graves, qu’ils soient attendus ou non, survenus depuis le début de l’essai^{64 65 66 67}.

	Sujets étudiés, objectifs	Modalités
Pharmacologie fondamentale	Conception d'une molécule	
Etudes animales	Utilité de la substance ? Danger tératogène ou autre prévisible chez l'Homme ? Détermination de la première dose à administrer chez l'Homme.	
Phase I	Tolérance , recherche de la dose maximale tolérée Pharmacocinétique +/- Pharmacodynamie	Le plus souvent sur des volontaires sains, parfois sur des malades (mais sans étudier l'éventuelle efficacité)
Phase II	Tolérance chez les malades Posologie optimale Pharmacodynamie et pharmacocinétique Premiers éléments sur l'efficacité (recherche d'indication et de dose efficace)	Sur des petits groupes de malades homogènes
Phase III	Preuve de l'efficacité Détermination des effets indésirables les plus fréquents +/- Interactions	Essais thérapeutiques sur des effectifs importants de malades hétérogènes, en principe aussi proches que possible des patients susceptibles d'être traités
Phase IV	Recherche de nouveaux effets indésirables, plus rares Observance Comparaison de plusieurs médicaments (supériorité ?) Facteurs de risque modifiant l'efficacité ou favorisant les effets indésirables	Etudes réalisées après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patients traités, dans les indications de cette AMM ^a

Tableau 1 : les étapes du développement d'un médicament^{11 68 69 70}.

Les effets indésirables graves des médicaments commercialisés sont généralement rares. En effet, un médicament dont on sait qu'il expose à des événements indésirables graves fréquents n'obtiendra pas d'AMM, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative et que la gravité de l'affection à traiter soit telle que le rapport bénéfice/risque soit malgré tout favorable à

^a Les études en vue d'une extension d'AMM n'en font pas partie : phase IIIb, par opposition aux IIIa qui sont pour les indications initialement prévues

l'utilisation du produit ⁷¹. Cependant, des effets indésirables graves peuvent se manifester après l'AMM plus fréquemment qu'on ne s'y attendait

- si la population traitée en pratique réelle diffère de celle étudiée dans les essais cliniques pré-AMM (prescription hors-AMM...), incluant par exemple des patients présentant une particularité enzymatique d'origine génétique (idiosyncrasie) qui conduit à l'accumulation d'un métabolite toxique ou immunogène ⁷¹,
- en cas d'effet indésirable se manifestant tardivement, après un délai supérieur à la durée des études pré-AMM.

3.2. LA PHARMACOVIGILANCE EN CONDITIONS REELLES D'UTILISATION

Après la mise sur le marché d'un nouveau médicament, un autre type de pharmacovigilance se met en place : c'est la surveillance des risques que fait courir ce médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Elle diffère du suivi de tolérance des essais cliniques, et c'est ce qui fait tout son intérêt, par le nombre de patients traités, par la durée d'utilisation et par les conditions d'utilisation ^{11 14 68 71 72 73}.

3.2.1. **Nombre de patients traités**

Sauf exception, le nombre de patients traités après commercialisation est très supérieur au nombre de personnes incluses dans les essais cliniques ¹¹, ce qui offre la possibilité de repérer les effets indésirables rares.

3.2.2. **Durée d'utilisation**

La durée des essais cliniques est souvent plus courte que l'utilisation qui sera faite du médicament en situation clinique réelle, du moins pour les traitements chroniques. Des

effets indésirables peuvent apparaître seulement après une durée d'exposition plus longue, ou se manifester des années après la fin de l'essai clinique, dans le cas de cancers par exemple ^{11 56}.

3.2.3. Conditions d'utilisation

Dans la pratique médicale usuelle, les conditions d'utilisation (caractéristiques des populations traitées, prescription, consommation...) sont généralement plus ou moins éloignées des conditions d'utilisation au cours des essais cliniques ¹¹. Or les conclusions d'un essai clinique, tant en termes d'efficacité que de sécurité, ne sont valides que dans les conditions de réalisation de l'essai, à savoir :

- un encadrement médical plus important (et donc généralement davantage d'information, davantage de suivi, moins de mésusage, moins de défaut d'observance...) ^{11 71}, souvent dans un environnement hospitalier ⁷¹. On peut imaginer qu'après l'AMM l'utilisation par les patients ou par les prescripteurs est plus souvent non conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) que l'utilisation lors des essais cliniques n'a été non conforme au protocole,
- une surveillance clinico-biologique renforcée, pouvant conduire à sous-estimer la gravité des effets indésirables, puisque l'administration du médicament sera arrêtée au moindre signe d'alerte dans l'essai clinique alors qu'elle se poursuivra plus longtemps en conditions réelles d'utilisation. Par exemple, un médicament peut être arrêté durant l'essai clinique devant une élévation des transaminases et le dossier de demande d'AMM ne mentionnera que des cas d'élévation des transaminases, alors qu'en situation réelle d'utilisation, avec une surveillance moindre, des cas d'authentiques hépatites médicamenteuses vont être identifiés par le système de pharmacovigilance ⁷¹,

- la surreprésentation des hommes, fréquente, par rapport aux populations traitées après AMM ⁷³,
- l'exclusion de patients à risque : la plupart des essais cliniques excluent les plus malades, les plus âgés, les plus fragiles, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques... ^{12 56}. Cette sélection des patients, qui homogénéise la population étudiée, est souvent nécessaire pour limiter les facteurs de confusion pouvant gêner l'évaluation de l'efficacité du médicament ⁵⁶, mais elle éloigne de l'utilisation réelle qui sera faite du médicament *in fine*,
- l'exclusion de patients poly-pathologiques / poly-médiqués : généralement, les études de phase 3 sélectionnent des patients ayant moins de comorbidités – voire aucune comorbidité – que la population générale des patients susceptibles de recevoir le médicament. De nombreux essais cliniques n'incluent même que des patients ne recevant aucun autre traitement que celui qui est testé. La recherche d'interactions médicamenteuses potentielles est donc limitée dans les essais cliniques ^{12 56}.

Les données sur les effets indésirables d'un médicament avant sa commercialisation sont donc incomplètes et biaisées : on aurait tort de croire qu'une AMM, qui repose entre autres sur ces données de sécurité, garantit la qualité d'un médicament. Il faut garder en mémoire que généralement seuls les effets indésirables les plus fréquents et certains effets indésirables dose-dépendants sont mis en évidence avant la commercialisation, alors que des effets indésirables rares ont pu passer inaperçus quelle que soit leur gravité ⁶⁸. Des effets indésirables fréquents peuvent même ne pas être identifiés par les essais cliniques, si la population traitée en conditions réelles y est nettement plus sensible que les volontaires inclus dans les essais cliniques. Par exemple en cas d'utilisation hors AMM, qu'elle soit

compassionnelle ou non, qui augmente le risque que se manifestent des effets indésirables plus ou moins graves, connus ou non¹¹. La balance bénéfice/risque est d'autant plus incertaine que, parallèlement à l'augmentation potentielle des risques, les bénéfices attendus sont très incertains faute d'étude ayant montré une efficacité dans ces indications.

Par ailleurs, ce n'est pas parce qu'un médicament est commercialisé depuis longtemps qu'il est sûr : la moitié des médicaments retirés du marché français pour raisons de pharmacovigilance entre 2005 et juin 2011 étaient commercialisés depuis plus de 22 ans, et pire encore ils l'étaient depuis plus de 33 ans pour la période 1998-2004^{59 63}. Et puisque le rapport bénéfice-risque d'un médicament est à interpréter en fonction des alternatives thérapeutiques, il est indispensable de réévaluer régulièrement tous les médicaments, même les plus anciens.

La pharmacovigilance est le moyen de réévaluer régulièrement pendant toute la commercialisation d'un médicament son rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation (**encadré 1**). Elle permet aussi d'étudier les effets secondaires des médicaments dans des populations non incluses dans les essais cliniques ou même auxquelles ils n'auraient pas dû être prescrits : en particulier les femmes exposées au médicament en début de grossesse avant qu'on ne sache qu'elles étaient enceintes.

La pharmacovigilance fournit des informations permettant une utilisation plus sûre des médicaments : cela consiste la plupart du temps à enrichir le RCP avec des restrictions d'utilisation, de nouvelles contre-indications, des précautions d'emploi supplémentaires... et à en informer les prescripteurs. Il est beaucoup plus rare que la pharmacovigilance aboutisse

au retrait d'une AMM, cas extrême qui n'arrive que si les nouvelles informations sur le médicament remettent en cause son rapport bénéfice/risque sans espoir qu'une modification du libellé de l'AMM suffise à garantir que les bénéfices soient supérieurs aux risques⁷⁴.

1. Détecter le plus tôt possible d'éventuels effets indésirables jusque là inconnus
2. Quantifier le risque correspondant
3. Comprendre le mécanisme de l'effet indésirable pour imaginer des mesures susceptibles de réduire le risque
4. Mettre en œuvre ces mesures
5. Vérifier l'efficacité de ces mesures

Encadré 1 : Les 5 objectifs principaux de la pharmacovigilance, d'après B. Bégaud¹⁴.

3.3. PRINCIPALES METHODES DE LA PHARMACOVIGILANCE

3.3.1. **Notification spontanée et pharmaco-épidémiologie : les 2 piliers de la pharmacovigilance**

La notification spontanée est la méthode la plus couramment utilisée dans la pharmacovigilance post-AMM, incontournable pour repérer des effets indésirables nouveaux ou rares⁵⁸ : on dit souvent qu'elle est la pierre angulaire de la pharmacovigilance. Cependant, d'autres méthodes sont ou seront utilisées pour identifier les médicaments dangereux après leur commercialisation (**tableau 2**).

Certains spécialistes de la pharmacovigilance considèrent que le suivi d'une cohorte de plusieurs milliers de patients traités, systématique et non ciblé, pour chaque nouveau médicament, n'est pas plus efficace que le recours aux notifications spontanées mais se révèle beaucoup plus coûteux en temps et en argent^{12 64}.

Mieux vaut donc, dans un souci de rentabilité et d'efficacité, cibler les études de pharmaco-épidémiologie (études cas-témoins et études de cohortes principalement) sur les signaux d'alerte. Ceux-ci proviennent essentiellement des notifications spontanées, qui assurent pour un coût modéré une surveillance permanente de tous les médicaments sur le marché et de tous les effets indésirables susceptibles de se produire (universalité), avec une sensibilité et une spécificité acceptables mais avec un faible niveau de preuve ^{14 75}. Au besoin, il revient ensuite aux études de pharmaco-épidémiologie de confirmer et quantifier le risque ⁶⁴. L'efficacité du système de pharmacovigilance repose sur la complémentarité des deux méthodes. Par exemple, dans le cas de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, des notifications spontanées ont alerté sur des cas d'hypertension artérielle pulmonaire, mais pour confirmer cette toxicité il a fallu réaliser une étude pharmaco-épidémiologique ^{74 76}.

Les études pharmaco-épidémiologiques fournissent des informations sur l'incidence des effets indésirables et sur les interactions médicamenteuses, dans les conditions réelles d'utilisation, y compris dans les groupes à risques (enfants, femmes enceintes ou allaitantes, patients âgés et/ou poly-médiqués...) ¹¹.

La notification spontanée des effets indésirables médicamenteux permet d'émettre des alertes de pharmacovigilance, mais elle a une autre fonction : elle est la première source de données conduisant à un arrêt de commercialisation pour des raisons de sécurité sanitaire. Cette décision s'appuie en effet dans 86-90% des cas sur des notifications spontanées (voire des série de cas), éventuellement associées à des essais contrôlés randomisés, des études de cohortes, des études cas-témoin, d'autres types d'études pharmaco-épidémiologiques ou

des études animales^{a 59 63}. Les notifications spontanées suffisent même parfois aux autorités de santé pour prendre la décision d'un retrait du marché, même si c'est de moins en moins souvent le cas^b. Si une décision peut être prise en s'appuyant sur les données de la notification spontanée (voire d'autres données existantes : essais cliniques par exemple) sans recourir à une étude de pharmaco-épidémiologie, il serait dommageable de réaliser une étude simplement pour retarder une décision parfois difficile à prendre : seuls 20% environ des décisions de retrait s'appuient sur une étude pharmaco-épidémiologique^{14 63}.

Donc moins les professionnels de santé notifient les effets indésirables qu'ils constatent, plus on prend de retard dans l'identification de nouveaux effets indésirables mais aussi dans l'accumulation de preuves de la balance bénéfices-risques défavorable de certains médicaments : les deux phénomènes concourent pour ralentir le retrait du marché des médicaments dangereux ou pour modifier leurs conditions d'utilisation.

3.3.2. Notification « encouragée » et notification « renforcée »⁷⁷

La notification « encouragée » et la notification « renforcée » sont des notifications ciblées sur un médicament ou une catégorie de médicaments précis, concernant éventuellement un ou plusieurs événements indésirables déterminés, effectuées par les professionnels de santé suite à une demande spécifique et exceptionnelle (plus ou moins exceptionnelle selon les pays) des autorités en charge de la pharmacovigilance. L'objectif est

^a Si les notifications spontanées, les données des études animales pré-AMM humaines et animales, la littérature existante et l'expérience avec des médicaments proche sont insuffisantes en nombre ou en qualité pour conclure, on envisage des investigations complémentaires pour mieux étudier la causalité et la fréquence de l'effet indésirable : pharmaco-épidémiologie, essais cliniques.

^b Les notifications spontanées (+/- des séries de cas) ont suffi pour justifier le retrait pour raisons de pharmacovigilance de 12 substances actives sur 21 (57,1%) entre 1998 et 2004⁵⁹ alors qu'entre 2005 et juin 2011 elles n'ont suffi que pour 5 retraits sur 22 (22,7%)⁶³.

de recueillir en peu de temps un nombre d'observations aussi élevé que possible, en partant du principe que du fait de la sous-notification de nombreux cas d'évènements indésirables déjà survenus n'attendent que d'être déclarés.

La notification « **encouragée** » consiste à demander à toute personne en rapport avec un (ou plusieurs) Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) s'il a observé un tel effet indésirable.

Dans la notification « **renforcée** », la demande est adressée aux professionnels de santé prescripteurs du ou des médicaments en question, préalablement identifiés grâce au concours de l'Assurance Maladie. Cela s'apparente d'une certaine manière à une étude de cohorte rétrospective, sans comparaison aux non-exposés : on ne fait là que repérer des cas.

Un exemple de notification « renforcée » : *Prescription-Event Monitoring (PEM)* ⁷⁸ :

Au Royaume-Uni, les médicaments les plus récents sont signalés par un triangle noir dont le sommet est dirigé vers le bas : tous les évènements indésirables liés à ces produits, quelle que soit leur gravité, qu'ils soient connus ou non, doivent être notifiés par les prescripteurs ; mais la sous-notification est majeure.

En parallèle de ces notifications spontanées, les prescripteurs d'un médicament nouveau, identifiés dans les registres de prescription, reçoivent un questionnaire (« *green form* ») plusieurs mois après la mise sur le marché et doivent y renseigner les évènements indésirables qu'ils ont constatés, en lien avec le médicament en question. C'est le PEM.

Le PEM produit davantage de déclarations que la notification spontanée (11 fois plus), y compris pour les évènements indésirables graves (2 fois plus). Il est mis en œuvre en début de commercialisation, période la plus à risque de découvrir de nouveaux effets indésirables.

Un projet de réseau de médecins généralistes interrogeables ponctuellement dans le cadre de la notification encouragée a été présenté en 1984. L'objectif était d'étudier rapidement si un effet indésirable suspecté était réel. Nous n'avons pas trouvé de donnée dans la littérature laissant imaginer que ce réseau ait été effectivement mis en place.⁷⁹

3.3.3. Utilisation de bases de données informatisées

Un système reposant sur la notification spontanée est mis à mal quand rien ne suggère que la pathologie observée puisse être iatrogène et si l'on incrimine une autre cause (infectieuse, inflammatoire, génétique, idiopathique...), *a fortiori* si l'étiologie évoquée à tort donne un tableau clinico-biologique proche ou identique : nombre de chirurgiens cardiaques attribuaient semble-t-il à un rhumatisme articulaire aigu les valvulopathies provoquées par le benfluorex (Mediator®)⁸⁰. De même, il est ardu, face à un évènement donné, de penser à la responsabilité d'un médicament administré depuis longtemps, voire qui ne l'est plus : il est difficile de détecter les effets indésirables retardés⁷¹. Or si l'on ne reconnaît pas la possibilité d'une origine iatrogène, il n'y aura pas de notification spontanée, et pas d'alerte de pharmacovigilance. D'où l'intérêt de multiplier les systèmes d'alerte, en utilisant aussi des méthodes d'identification du signal qui ne reposent pas sur la notification spontanée. Dans cette optique, l'utilisation d'outils informatiques peut être intéressante, avec l'analyse de bases de données, des recoupements de fichiers, etc.

Il existe déjà un certain nombre de bases de données informatisées, médicales voire médico-économiques, dans différents pays, comme par exemple :

- la **General Practice Research Database (GPRD)** britannique, largement utilisée en pharmaco-épidémiologie⁸¹, et des bases de données privées telles que les bases Thalès®

(CEGEDIM), Disease Analyser® (IMS) ou l'Observatoire de la Médecine Générale® (Société Française de Médecine Générale) (fermé le 31/12/2011 par manque de moyens financiers)⁸², qui comme la GPRD regroupent des informations rendues anonymes extraites des dossiers médicaux informatisés de médecins partenaires ainsi réunis en réseaux de recherche. Ces données comportent selon les bases des renseignements issus de l'examen clinique, des informations sur le mode de vie, les médicaments prescrits, les résultats d'examens complémentaires...⁸¹,

- **le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)**, qui a démontré son utilité dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie en 2010 pour confirmer et quantifier la morbi-mortalité induite par le benfluorex²¹ et en 2011 pour confirmer le lien entre cancer de la vessie et exposition à la pioglitazone²². Par rapport aux bases de données précédemment citées, le SNIIRAM est plus exhaustif en ce sens qu'il regroupe les informations concernant les remboursements de prestations de soins de tous les assurés sociaux français, mais il manque de données cliniques : seules sont connues les affections de longue durée (ALD), il n'y a aucune donnée concernant l'examen clinique, les antécédents personnels ou familiaux, le mode de vie, les résultats d'examens complémentaires, les diagnostics qui ne sont pas des ALD... Les données sociales se limitent à l'éventuelle Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C).

Ces bases de données sont pour l'instant plus adaptées à l'analyse des signaux d'alerte qu'à leur génération⁸¹. Un de leurs inconvénients est qu'on ne peut évidemment les interroger que dans la limite des données qu'elles contiennent : il est impossible de poser une question qui déborde le champ des paramètres relevés.

Le croisement de données sur la consommation des médicaments avec les données médicales de morbi-mortalité permet d'estimer la fréquence (prévalence et incidence) des effets indésirables médicamenteux⁷⁰.

	Principaux avantages	Principaux inconvénients
Notification spontanée	Faible coût. Surveillance de l'ensemble des médicaments pendant toute la durée de leur commercialisation, pour l'ensemble des patients traités. Peut identifier des effets indésirables quelle que soit leur fréquence : technique adaptée même aux effets indésirables rares. Peut identifier des effets indésirables ponctuels tels que ceux liés à un défaut de qualité dans un lot.	Ne renseigne pas sur la fréquence des effets indésirables. Délai avant l'émission d'une alerte. Nécessite le plus souvent une confirmation.
Notification « encouragée » et notification « renforcée »	Démarche rétrospective, pouvant porter, pour chaque praticien, sur des années de prescription et des milliers de patients. Peut produire rapidement un nombre important de notifications. La notification renforcée permet de calculer la fréquence des effets indésirables.	Plus coûteuses en temps et en logistique que la notification spontanée. Ne peuvent être utilisées que ponctuellement, dans le cadre d'une question précise, par exemple dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance ou la surveillance des nouveaux médicaments.
Analyse systématique de dossiers médicaux (alias recueil intensif des évènements indésirables)	Détection plus systématique qu'avec la notification spontanée.	Coût inadapté à une pratique régulière.
Etudes cas-témoins	Courtes (rétrospectives), assez simples et peu coûteuses. Raisonnables si l'effet indésirable n'apparaît que longtemps après le début de l'exposition. Permettent de confirmer des effets indésirables rares, à condition que la population traitée soit d'un volume suffisant. Permettent d'analyser l'impact de plusieurs médicaments sur un même évènement.	Ne peuvent servir qu'à confirmer une alerte et en aucun cas déclencher une alerte. Ne permettent pas de mesurer la fréquence de l'effet indésirable. Ne permettent d'analyser qu'un seul évènement. Conclusions moins fiables que celles des études de cohortes : on affirme l'association entre le traitement et l'évènement indésirable, pas un lien de causalité.
Etudes de cohortes	Fiabilité : permettent d'affirmer la relation causale entre exposition au médicament et survenue de l'effet indésirable, et non une simple association comme les études cas-témoins. Permettent de mesurer l'incidence et/ou la prévalence des effets indésirables fréquents. Permettent d'étudier plusieurs évènements à la fois.	Longues et coûteuses lorsqu'elles sont prospectives. Ne permettent généralement d'analyser l'impact que d'un seul médicament. Inefficaces pour déceler de nouvelles alertes. Non réalistes pour étudier des alertes quand l'effet indésirable semble rare.
Essais cliniques post-AMM (phase IV)	Utiles pour étudier des effets indésirables particuliers, éventuellement dans les conditions réelles d'utilisation (essais pragmatiques)	Coûteux.
Détection assistée par ordinateur	Champ d'action très étendu. Mise en évidence d'associations suspectes entre un médicament et un effet indésirable alors que la clinique est confondante (par exemple si l'effet indésirable se manifeste des années après l'arrêt du traitement).	Ils manquent de pertinence clinique : les signaux émis doivent être vérifiés, confirmés, et sont souvent de fausses alertes (confusion avec la maladie, effet indésirable déjà connu...). Cela nécessite finalement du personnel.
Analyse de bases de données informatisées	Permet à la fois la détection de signaux d'alerte et/ou leur confirmation.	Nécessite de créer les bases de données, de les alimenter, de les analyser.
Croisement de fichiers	Permet d'utiliser des données déjà existantes (PMSI, remboursements de prestations par la Sécurité Sociale, bases de données en médecine générale, etc.), concernant les mêmes patients, pour identifier des associations statistiquement significatives. Permet des études de cohortes rétrospectives.	Nécessite un cadre législatif et une sécurisation des données appropriés. Compatibilité des fichiers.
Méthodes de génération automatique du signal : pour exploiter une base de données de pharmacovigilance	Il s'agit d'interroger les bases de données de pharmacovigilance (recueil des notifications) non plus manuellement et donc subjectivement, mais en utilisant des méthodes statistiques génératrices de signaux d'alerte.	Coût du développement et de l'adaptation des bases de données.

Tableau 2 : Principales sources de données utilisées en pharmacovigilance 11 60 71 72 77

4. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE

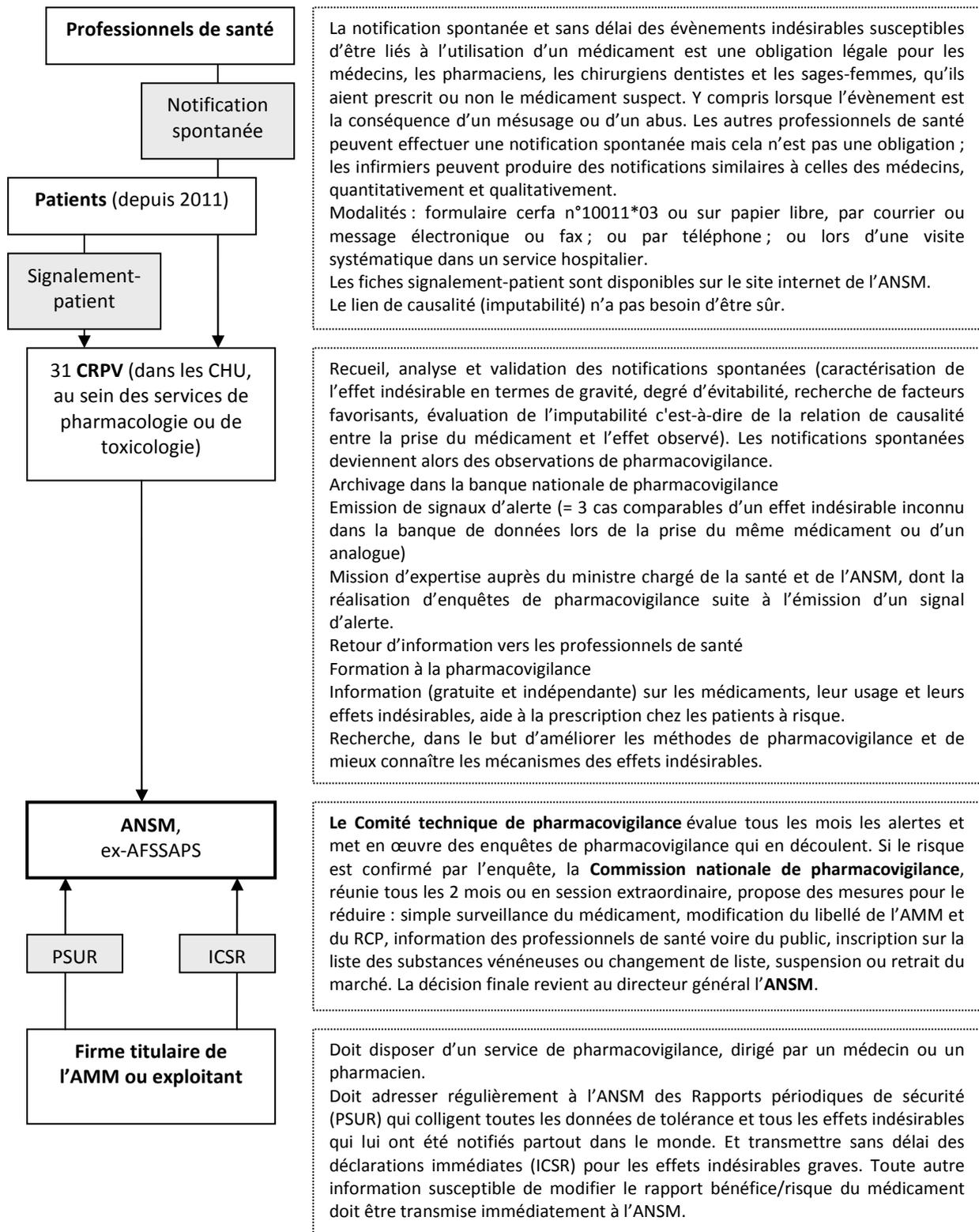


Figure 1 : Les acteurs de la pharmacovigilance en France ^{7 12 13 29 48 56 62 64 68 74 84 85 86 87 95}

Les effets indésirables des médicaments ne sont pas vendeurs : ils font peur aux patients qui risquent de refuser un traitement pour cette raison, ils font préférer aux médecins un traitement ayant moins d'effets secondaires, et ils risquent de faire refuser aux agences du médicament la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Les firmes pharmaceutiques ont donc intérêt à minimiser voire, pour les moins scrupuleuses, cacher les effets indésirables de leurs médicaments, alors que cela va à l'encontre de l'intérêt des patients : certains estiment que bien souvent elles fournissent (aux patients, aux professionnels de santé, aux agences du médicament dans les dossiers d'AMM) des informations qui surestiment l'efficacité de leurs produits et occultent ou minimisent les effets indésirables ¹¹.

Du fait de ces enjeux financiers, on ne peut laisser la pharmacovigilance aux seules mains de l'industrie pharmaceutique : elle serait juge et partie, position impossible à tenir même pour les laboratoires de bonne foi et attentifs à la santé publique. Il est nécessaire que la pharmacovigilance soit assurée de façon indépendante de l'industrie du médicament.

Le système français de pharmacovigilance (**figure 1**) a été créé en 1979, mais il existait déjà des CRPV auparavant ⁶². Il a évolué depuis. Les médecins et les exploitants ont l'obligation de lui notifier les événements indésirables depuis 1984, les pharmaciens depuis 1995 ⁶². Les informations sont recueillies de façon décentralisée dans les CRPV (une particularité par rapport à bien des pays, qui favorise les échanges), alors que les décisions sont centralisées au niveau de l'ANSM ¹³. La notification éventuelle au laboratoire pharmaceutique ne dispense pas de signaler l'évènement indésirable au CRPV ¹². Certains changements sont très récents, comme l'obligation pour les pharmaciens de signaler tout évènement indésirable médicamenteux porté à leur connaissance et non plus seulement

ceux relatifs aux médicaments qu'ils ont délivrés ⁹⁵. L'**annexe 5** réunit des extraits des principaux textes de lois régissant la pharmacovigilance nationale.

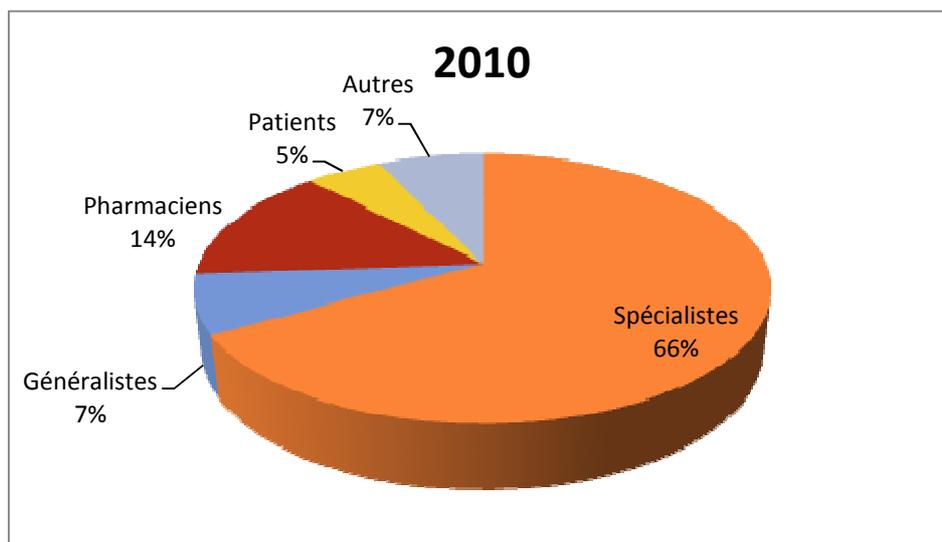
4.1. LA NOTIFICATION SPONTANEE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Le système de pharmacovigilance repose avant tout sur les notifications spontanées, et donc sur le sens clinique des professionnels de santé ^{12 74} : on ne peut déclarer que ce que l'on a observé. Parmi les médicaments responsables d'effets indésirables graves, 79% ne faisaient pas l'objet d'un suivi particulier (du type enquête nationale de suivi ou plan de gestion des risques), et donc la majorité des médicaments ne sont surveillés que grâce aux notifications spontanées ⁸⁸.

Une très faible proportion des notifications émane des médecins généralistes : ils produisent environ 10 fois moins de notifications que les spécialistes^a (**figure 2**). Cela n'est pas une fatalité car ce n'est pas le cas dans tous les pays : aux Pays-Bas, les notifications des spécialistes sont moins nombreuses que celles des généralistes, elles mêmes deux fois moins nombreuses que celles des pharmaciens ⁸⁹. Une méta-analyse a mis en évidence que le principal facteur personnel ou professionnel déterminant l'importance de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux par les médecins est la spécialité exercée ⁹⁰.

^a En 2003, environ 80% des notifications provenaient du secteur hospitalier (contre 20% en libéral), alors que 78% des notifications émanaient de spécialistes ¹³. Ces deux données sont possiblement en partie liées, en ce sens que :

- la proportion de spécialistes à l'hôpital est plus élevée qu'en libéral
- plus un effet indésirable est grave (et donc susceptible d'être déclaré) plus il risque d'entraîner une hospitalisation, au cours de laquelle le patient sera le plus souvent pris en charge par un spécialiste.



	2007	2010
Spécialistes	75%	66%
Généralistes ^a	7%	7%
Pharmaciens	14%	14%
Patients	-	5%
Autres (dentistes, sages-femmes, autres professionnels de santé)	4%	7%

Figure 2 : Origine des notifications reçues par les CRPV en 2007 et en 2010 (avec la possibilité en 2010 pour les patients de déclarer eux-mêmes des évènements indésirables semblant liés à la vaccination antigrippale A (H1N1) de la saison 2009-2010)^{91 92}.

La notification, généralement sur le formulaire cerfa n°10011*03 (**annexe 2**), peut être enrichie de copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'exams complémentaires, en veillant à l'anonymat du patient⁸⁴. Les formulaires cerfa sont en effet anonymes en ce qui concerne le patient (mais pas le professionnel de santé), encore qu'avec la date de naissance du patient, les trois premières lettres de son nom, la première lettre de son prénom, son sexe et l'adresse du professionnel de santé il ne doit pas être bien compliqué d'identifier certains patients...

^a Il n'est pas précisé dans les rapports de l'AFSSAPS si les spécialistes en médecine générale sont comptés parmi les spécialistes ou les généralistes, mais le plus probable est qu'ils soient comptabilisés comme généralistes (il est peu probable que la base française de pharmacovigilance distingue les généralistes des spécialistes en médecine générale, d'autant plus qu'il faudrait que cette information figure sur les formulaires de notification).

La notification spontanée d'un évènement indésirable ne peut être réellement considérée comme une étude de cas (case-report), bien que certaines études les considèrent comme tel ⁶³, parce qu'elle ne fait que décrire des faits sans les analyser, mais aussi parce que le sujet de l'observation n'est pas nécessairement original ⁹³.

Depuis peu, en application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ⁹⁵, l'obligation de déclaration concerne « tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article L. 5121-1 [du Code de la santé publique]», sans exclure les effets indésirables bénins ou connus. Auparavant, seuls les évènements indésirables graves et/ou inattendus susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament ou produit mentionnés à l'article 5121-1 devaient être obligatoirement déclarés.

Peuvent également être déclarés (cela est recommandé mais non obligatoire) : tout cas de surdosage, toute exposition lors de la grossesse ou de l'allaitement, toute observation de perte d'efficacité, tout défaut de qualité (il existe pour cela un formulaire spécifique, cf. **annexe 4**), toute interaction médicamenteuse (ou alimentaire), tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé, tout autre évènement indésirable considéré comme pertinent ^{7 13 84}.

Les substances psychoactives représentent un cas particulier : lorsque l'évènement indésirable survient dans un contexte d'abus ou de surdosage, c'est au système national de pharmacodépendance (addictovigilance) qu'il faut effectuer la déclaration, et non à celui de pharmacovigilance. ⁷.

Dans le cas des médicaments dérivés du sang, la nécessité d'assurer la traçabilité des produits et les risques infectieux sont à l'origine de deux particularités :

- tous les évènements indésirables sont à déclarer, et pas seulement depuis la loi du 29 décembre 2011,
- la déclaration est faite auprès du correspondant de pharmacovigilance nommé dans chaque établissement de santé, lequel relaie l'information au CRPV dont il dépend ⁹⁴.

Dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, ce correspondant est le pharmacien gérant cette pharmacie ⁸⁴.

Les erreurs médicamenteuses (avérées ou potentielles) ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une notification au CRPV, tandis que le signalement d'une erreur médicamenteuse (avérée, potentielle ou latente) n'ayant pas provoqué d'effet indésirable peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM ¹⁷.

Bien souvent, plusieurs évènements indésirables sont déclarés à la fois dans une même notification.

La conjonction d'au moins 3 notifications spontanées concordantes génère un signal d'alerte qui sera ensuite analysé et si besoin complété par des études de pharmaco-épidémiologie ^{12 13}.

4.2. LES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE

Les CRPV sont des structures hospitalo-universitaires, liées à l'ANSM par convention et agréées par arrêté ministériel, ce qui leur assure indépendance et impartialité⁸⁵.

A la réception d'une notification spontanée, un CRPV crée un dossier en vue d'instruire cette notification. Ce dossier est évolutif dans le temps : le CRPV peut en effet, et c'est souvent le cas, recontacter le déclarant pour obtenir des informations supplémentaires ou connaître l'évolution clinique ; de même, le déclarant peut contacter à tout moment le CRPV pour compléter sa déclaration initiale ; dans les deux cas, une mise à jour est rédigée⁸⁴.

Avant d'être regroupés dans une base de données nationale, les évènements indésirables déclarés sont analysés individuellement dans les CRPV, qui évaluent le lien de causalité entre le(s) médicament(s) et la(les) réaction(s) observée(s) (imputabilité), et la gravité et la nouveauté de l'évènement indésirable⁶². Cette évaluation par les CRPV a une conséquence pratique importante : les professionnels de santé ne doivent pas hésiter à déclarer un évènement indésirable sur la base d'une simple suspicion, car c'est ensuite le rôle d'un pharmacovigilant de déterminer le degré de pertinence de la notification. On pourrait dire qu'il vaut mieux trop notifier que pas assez, partant du principe qu'il est préférable de trier des informations que d'en ignorer. D'autant plus que des notifications dont l'imputabilité est jugée peu probable peuvent déboucher sur l'émission d'une alerte, si plusieurs concordent.

Partout en France, dans les CRPV comme dans les firmes pharmaceutiques, la même technique (méthode française d'imputabilité), imposée par décret, doit être utilisée pour l'analyse d'imputabilité⁶⁴ (**encadré 2**). C'est un algorithme tenant compte de critères

chronologiques, sémiologiques, paracliniques (résultats d'examens complémentaires) et bibliographiques. Il aboutit à attribuer à chaque observation de pharmacovigilance un score d'imputabilité : paraissant exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable^{13 74 64}.

Du seul fait de l'utilisation de cette méthode d'imputabilité, la qualité des informations recueillies est contrôlée avant qu'elles ne soient entrées dans la base de données de pharmacovigilance (de nombreuses notifications nécessitent d'être complétées avant d'être saisies dans la base de données de pharmacovigilance)⁷⁵.

La méthode française d'imputabilité privilégie volontairement la sensibilité par rapport à la spécificité, le but des notifications spontanées étant de générer des signaux d'alerte⁹⁶.

Une actualisation de la méthode française de pharmacovigilance a été proposée en 2011 pour moins sous-estimer la responsabilité du médicament et améliorer le pouvoir discriminant⁹⁷.

L'appréciation de l'imputabilité varie grandement entre les médecins déclarants et les pharmacovigilants des CRPV. G. Miremont et coll. ont réalisée une étude⁹⁸ au cours de laquelle des médecins ayant notifié des évènements indésirables ont estimé l'imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable pour 60% des médicaments ; le CRPV a lui déterminé, en utilisant la méthode officielle, que l'imputabilité n'était vraisemblable ou très vraisemblable que dans 9% des cas. Les médecins déclarants et le CRPV ont été à peu près d'accord ou totalement d'accord sur le score d'imputabilité dans seulement 49% des cas, et il n'y a eu concordance totale entre leurs avis que dans 6% des cas.

IMPUTABILITE INTRINSEQUE

Ne tient compte que du cas notifié.
Est établie de façon indépendante pour chaque médicament reçu par le patient.

Critères chronologiques :

- délai entre la prise du médicament et la survenue de l'évènement indésirable,
 - évolution de la réaction à l'arrêt du traitement,
 - éventuellement conséquences de la réadministration du médicament incriminé, volontaire ou fortuite.
- On en déduit un score chronologique intermédiaire C : chronologie incompatible (C0), douteuse (C1), plausible (C2), vraisemblable (C3).

Critères sémiologiques :

- signes cliniques et paracliniques, existence ou non de facteurs favorisants,
 - recherche des autres causes,
 - réalisation d'examens complémentaires spécifiques pour mettre en évidence la responsabilité du médicament.
- On en déduit un score sémiologique S : sémiologie douteuse (S1), plausible (S2), vraisemblable (S3).

On déduit des critères chronologiques et sémiologiques un score d'imputabilité intrinsèque I : imputabilité intrinsèque incompatible (I0), douteuse (I1), plausible (I2), vraisemblable (I3), très vraisemblable (I4).

IMPUTABILITE EXTRINSEQUE

Evalue le degré de nouveauté de l'évènement constaté, au moyen d'une analyse codifiée de la bibliographie.

Un score bibliographique B est attribué :

- B3 : effet indésirable bien connu : décrit dans les livres de référence / dans le RCP
- B2 : effet indésirable partiellement connu : quelques cas décrits dans la littérature
- B1 : effet indésirable non décrit
- B0 : effet indésirable jamais décrit, y compris chez l'animal et en faisant une recherche exhaustive dans toutes les bases de données bibliographiques

Encadré 2 : Méthode officielle d'imputabilité (causalité individuelle) utilisée en France, obligatoire dans les CRPV comme dans l'industrie pharmaceutique^{56 96 99}. Il n'est pas tenu compte ici des récentes propositions d'actualisation de la méthode⁹⁷, introduisant notamment un score bibliographique B4 correspondant aux effets indésirables mentionnés dans la monographie du médicament, et supprimant le score B0.

Les CRPV ont une autre mission que la pharmacovigilance : celle de répondre aux demandes ponctuelles d'information des professionnels de santé (le plus souvent par téléphone) ⁸⁵. D'ailleurs, le véritable nom d'un CRPV est « Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments », comme en témoignent les coordonnées postales des CRPV dans les premières pages du Vidal®. Cette mission d'information personnalisée est quasiment une originalité du système français de pharmacovigilance, ce rôle incombant généralement dans les autres pays à d'autres organismes que ceux en charge de la pharmacovigilance. Cela présente l'avantage d'alimenter dans une proportion non négligeable la mission de recueil des notifications, car sous l'impulsion des CRPV une demande d'information débouche souvent sur une notification d'évènement indésirable. Le plus souvent, les questions posées sont complexes, car généralement – sauf manque de temps ou nécessité d'une réponse sur mesure tant le cas est particulier – avant de contacter le CRPV dont ils dépendent les professionnels de santé cherchent la réponse à leur question dans la littérature (ouvrages de référence, articles...), ou consultent un confrère spécialiste. Globalement, environ la moitié des questions concerne les effets indésirables médicamenteux, un quart l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou l'allaitement, un quart le bon usage des médicaments (indications, précautions d'emploi, interactions). Les réponses s'appuient sur l'analyse de la littérature et de la base de données de pharmacovigilance. Dans le cas particulier des expositions médicamenteuses au cours de la grossesse, les réponses des CRPV ne doivent pas comporter d'avis sur l'opportunité d'une interruption médicale de grossesse lorsque c'est une option, la décision relevant de la patiente et du médecin traitant. Après la notification, les grossesses exposées à un risque médicamenteux sont suivies de façon

prospective afin d'en documenter au mieux l'issue, ce qui améliore au cours du temps la connaissance des effets des médicaments sur l'évolution des grossesses.

Parallèlement à cette activité de renseignement sur le médicament, les pharmacovigilants ont une activité clinique lorsque leur expertise en pharmacologie est requise pour aider à prendre une décision dans le cas particulier d'un patient : arrêt ou poursuite d'un ou plusieurs médicaments, choix d'une alternative thérapeutique, tentative de réintroduction, contre-indication définitive ⁸⁷.

Les CRPV ont accès, à distance, à la base de données de pharmacovigilance française.

4.3. LA BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE FRANCAISE

La base de données de pharmacovigilance française, hébergée dans les locaux de l'ANSM à Saint-Denis ¹³, comporte essentiellement 3 tables ⁶² : celle des notifications, celle des médicaments et celle des évènements indésirables ; une notification peut y être reliée à un ou plusieurs évènements indésirables (en moyenne 1,5 par notification) et à un ou plusieurs médicaments (en moyenne 2,5 médicaments – 2,9 substances actives – par notification, mais ces données sont à interpréter avec précaution car, avant la parution de règles de bonne pratique de pharmacovigilance en 2005, certains CRPV n'ont renseigné que les médicaments qu'ils jugeaient suspects alors que d'autres CRPV ont renseigné tous les médicaments pris par les patients ce qui est plus judicieux lorsque le lien de causalité est faible). Le fait qu'on puisse relier une notification à plusieurs médicaments à la fois implique qu'en cas de doute sur le médicament responsable il reste possible d'effectuer une notification : après analyse par les CRPV, un seul médicament est suspecté dans 43% des

déclarations, deux dans 19% des cas, trois dans 13% des cas, quatre dans 9% des cas, et 5 ou plus dans 16% des cas ⁶² ; le lien de causalité entre le médicament et l'évènement indésirable n'est certain que dans 1% des cas, il est probable dans 8% des cas, possible dans 17% des cas, douteux dans 74% des cas et exclus dans 1% des cas ⁶² ; cela n'empêche pas d'enrichir la base de données et c'est du regroupement d'informations plus ou moins certaines qu'on pourra déduire des conclusions solides aboutissant au déclenchement d'alertes.

De 1986 à 2001, 197.580 évènements indésirables déclarés par des professionnels de santé aux CRPV ont été intégrés dans la base de données de pharmacovigilance française ⁶² avec une augmentation quasi constante d'année en année et même un petit bond suite à la diffusion de règles de bonnes pratiques de pharmacovigilance en 1994. En 2004, la base de données comportait environ 240.000 observations ¹³. Sans compter les observations communiquées par les laboratoires pharmaceutiques.

En juin 2011, la base de données française ne transmettait plus aucune notification à la base de données de l'OMS depuis 2007 pour des raisons techniques et n'était toujours pas équipée d'un système de génération automatique de signal. Seulement 2 personnes étaient chargées de son administration (1 seule jusqu'en janvier 2011) ¹⁰⁰.

4.4. L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Suite au vote de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (**encadré 3**), l'ANSM a succédé le 1^{er} mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Sa nouvelle

- Remplacement de l'AFSSAPS par l'**ANSM**, avec modification des statuts.
- L'ANSM devra encourager la recherche, et piloter ou coordonner les études de suivi de patients ou de recueil de données d'efficacité et de tolérance.
- Le pouvoir de police sanitaire de l'ANSM est renforcé par rapport à celui de l'AFSSAPS : possibilité **d'amendes financières** pour punir les industriels le cas échéant.
- A condition d'en préserver la confidentialité, l'ANSM peut exiger **l'accès à toutes les données** relatives à un produit de santé sans que puisse lui être opposé le secret médical, professionnel ou industriel .
- L'ANSM peut exiger (sans que cela soit systématique néanmoins) de la part des industriels des **essais cliniques effectués contre comparateurs actifs** et contre placebo, tout refus devant être justifié.
- L'ANSM peut demander la réalisation d'études d'efficacité et de sécurité au plus près des **conditions réelles** de soins.
- Un groupement d'intérêt public réunissant l'Etat, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'ANSM, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), et la CNAMTS simplifie l'accès au **SNIIRAM** pour effectuer des études de pharmaco-épidémiologie ou de vigilance des produits de santé.
- Le ministre chargé de la santé, l'ANSM et l'InVS peuvent, pour des raisons de santé publique, accéder aux données anonymes relatives aux médicaments hébergées dans le **dossier pharmaceutique**.
- Les firmes pharmaceutiques constatant des prescriptions non conformes aux recommandations d'utilisation doivent en avvertir l'ANSM.
- Renforcement de **l'encadrement de la publicité** auprès des professionnels de santé : autorisation obligatoire par l'ANSM, réforme de la visite médicale à l'hôpital...
- Renforcement de l'encadrement de la publicité auprès du public pour les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.
- Renforcement de la prévention des **conflits d'intérêts** : déclaration publique d'intérêts obligatoire pour les experts participant aux évaluations, pour certains membres des ministères chargés de la santé et de la sécurité sociale, pour certains membres des Agences Régionales de Santé et pour certains membres d'autres instances et agences chargées de la sécurité sanitaire (ANSM, HAS, InVS, Institut National du Cancer, Agence de Biomédecine, Comités de Protection des Personnes...). Dans chaque agence, une commission d'éthique devra vérifier les déclarations d'intérêts. Les industriels produisant des produits entrant dans le champ de compétence de l'ANSM doivent par ailleurs publier toutes les conventions et avantages en nature ou en espèces qui les lient à des professionnels (ou organismes) de santé. Des sanctions sont prévues pour les contrevenants : amendes, interdiction de produire ou importer des médicaments, interdiction des droits civiques, interdiction d'exercer une fonction publique...
- Amélioration de la **transparence** de certaines réunions d'expertise au sein des agences sanitaires : les débats doivent être filmés, les enregistrements étant conservés et éventuellement diffusés en ligne ; un procès-verbal comportant l'ordre du jour, le compte rendu des débats, le détail et les explications des votes, y compris les opinions minoritaires, doit être diffusé en ligne.
- Création d'un site Internet (**base de données** administratives et scientifiques), gratuit, destiné à l'information des professionnels de santé et du public, sur les traitements et sur le bon usage des produits de santé, réunissant les informations disponibles sur les sites de l'ANSM, de la HAS et de l'Assurance Maladie.
- Réforme des critères d'octroi des autorisations temporaires d'utilisation (**ATU**) et renforcement de l'encadrement des **prescriptions hors-AMM** (via des recommandations temporaires d'utilisation rédigées par l'ANSM, avec mention sur l'ordonnance et information du patient) et des préparations magistrales.
- Obligation de notification spontanée étendue à **l'ensemble des évènements indésirables**.
- Prescription en dénomination commune internationale (**DCI**), obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2015.

Encadré 3 : Les principaux changements apportés par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ^{95 101}

organisation est effective depuis le 3 octobre 2012 : elle comporte notamment un conseil d'administration, un conseil scientifique, une direction générale chargée des ressources et une direction générale chargée des opérations ; au sein de la direction générale chargée des opérations collaborent 5 directions métiers (notamment une direction de la surveillance) et 8 directions produits (dont 5 pour les médicaments et 1 pour les thérapies innovantes/médicaments issus du corps humaine/vaccins)^{9 102} (**annexe 6**). L'indépendance de l'ANSM a été renforcée par l'adoption de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2012, entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2012 : alors que l'AFSSAPS était financée essentiellement par des taxes et redevances que lui versaient directement les laboratoires pharmaceutiques et l'industrie des dispositifs médicaux (la plaçant dans une sorte de conflit d'intérêts permanent), l'ANSM est désormais subventionnée par l'Etat, qui par ailleurs perçoit les taxes et redevances imposées aux industriels et en reverse le montant à la CNAMTS : l'ANSM est financièrement indépendante de l'industrie¹⁰³.

L'ANSM est l'autorité en charge, entre autres, de l'évaluation scientifique des médicaments, avant et après AMM. Et ce avant tout sous l'angle du rapport bénéfice/risque des médicaments, qui devrait toujours être comparé à celui d'une alternative thérapeutique et réévalué régulièrement (**encadré 4**)^{84 101}. Elle accorde les AMM nationales et leur renouvellement unique 5 ans plus tard. Elle coordonne le système français de pharmacovigilance, en lien avec la pharmacovigilance européenne. Elle dispose de pouvoirs de police sanitaire variés, tels que la suspension des essais cliniques, la suspension de la publicité pour un médicament, la suspension de la fabrication ou de la mise sur le marché des produits entrant dans son champ d'action... en cas de danger pour la santé humaine confirmé ou suspecté, ou en cas d'infraction aux lois ou règlements¹⁰⁴.

L'ANSM autorise et surveille d'autres produits de santé que les médicaments (**annexe 5**).

Le système de pharmacovigilance coopère avec les autres systèmes de vigilance, comme par exemple, dans le cas des médicaments dérivés du sang, avec le dispositif d'hémovigilance ⁸⁴.

L'ANSM est chargée de 8 systèmes de signalement des événements indésirables : pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance, réactovigilance, biovigilance, vigilance des produits de tatouage et pharmacodépendance). Il s'agit de systèmes de signalement passif. L'InVS surveille quant à lui les effets indésirables graves liés aux soins, tels que les infections nosocomiales, et s'occupe aussi de la toxicovigilance, alors que la radiovigilance incombe à l'Autorité de Sûreté Nucléaire. Toutes ces vigilances partagent certains points communs au niveau de leurs missions (recueil des signalements, prévention, enquêtes...), de leur organisation (un échelon local, un échelon national et un échelon intermédiaire), du principe de déclaration obligatoire des événements indésirables. Il existe une coordination, des échanges et un partage d'expérience entre les différents types de vigilances sanitaires. L'hémovigilance a un fonctionnement différent de la pharmacovigilance en ce sens que les risques sont pour la grande majorité déjà connus : on cherche moins à identifier un nouveau risque qu'à savoir pour un patient donné s'il a été exposé à un risque connu.

Encadré 4 : AMSM et vigilances sanitaires ^{15 94 105}

4.4.1. Le Comité technique de pharmacovigilance

Il réunit chaque mois à l'ANSM les 31 directeurs de CRPV et 6 membres de droit de la Commission nationale de pharmacovigilance. Il est présidé par le président de la Commission nationale de pharmacovigilance. Il a pour missions de préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance, de coordonner le recueil des données sur les effets indésirables des médicaments ou produits, d'évaluer les alertes, et de mettre en œuvre et coordonner des enquêtes visant à confirmer ou infirmer ces alertes ⁷. Chaque enquête est réalisée, sur décision du directeur de l'agence, par un CRPV dont le responsable est désigné comme rapporteur (d'autres responsables de CRPV pouvant être co-rapporteurs), en collaboration avec le responsable du service de pharmacovigilance de l'entreprise ou

organisme exploitant le médicament ou le produit concerné ⁵⁶. L'anonymat des patients et des déclarants doit être respecté.

Il existe deux types d' « enquêtes », dans le cadre de la pharmacovigilance ⁷ :

- Le suivi (renforcé) de pharmacovigilance :

Il est décidé par le directeur général de l'ANSM ou dans le cadre d'une enquête européenne. Il assure lorsqu'elle est jugée nécessaire une surveillance renforcée des risques liés à l'usage d'un médicament ou produit (ou d'un groupe de médicaments) éventuellement dès sa mise sur le marché, notamment dans le cadre de plans de gestion des risques (PGR). La liste des médicaments sous surveillance renforcée est actualisée chaque mois sur le site Internet de l'ANSM ¹⁰⁶. En septembre 2012, elle comporte 36 substances ou regroupements de substances d'une même catégorie.

- L'enquête de pharmacovigilance à proprement parler :

Elle est décidée par le directeur général de l'ANSM pour réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte ; elle peut aussi être menée dans le cadre d'une enquête européenne. Le niveau de preuve des enquêtes de pharmacovigilance est bien plus élevé que celui des notifications spontanées : elles consistent à analyser l'ensemble des notifications spontanées pertinentes faites aux CRPV (voire sur les bases de données européenne et de l'OMS) ou connues du laboratoire pharmaceutique, mais aussi les données de la littérature, les données des essais cliniques et précliniques (toxicologie animale, pharmacocinétique, pharmacodynamie...), les chiffres de vente... voire les résultats d'études de pharmaco-épidémiologie (études cas-témoins notamment, plus rarement études de cohortes). La gravité de l'effet indésirable et sa fréquence sont des éléments

importants pour évaluer le rapport bénéfice/ risque, de même que l'estimation de l'évitabilité (aurait-on pu éviter l'effet indésirable ?) ⁷⁵.

Contrairement à d'autres méthodes d'imputabilité, la méthode française ne tient pas compte de la pharmacologie (pharmacocinétique, pharmacodynamie...) connue du médicament. Par contre, lorsque plusieurs notifications débouchent sur une enquête de pharmacovigilance, l'étude de la pharmacologie fait partie de l'analyse.

4.4.2. La Commission nationale de pharmacovigilance

Elle réunit des représentants de toutes les disciplines et organismes concernés par la pharmacovigilance ^{7 84 107} :

- six membres de droit (ou leurs représentants) : le Directeur Général de la Santé (DGS), le directeur de l'ANSM, le directeur de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), le Directeur Général de l'Offre de Soins (DGOS), le président de la Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires et le président de la Commission des stupéfiants et des psychotropes (en charge de la pharmacodépendance au sein de l'ANSM),
- trente-trois membres nommés (de même que leurs suppléants) par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans (11 cliniciens dont au moins 3 généralistes, 10 toxicologues ou pharmacologues, 3 pharmaciens hospitaliers, 1 pharmacien d'officine, 2 personnalités choisies pour leurs compétences en pharmaco-épidémiologie, 1 médecin choisi parmi deux noms proposés par l'Académie nationale de médecine, 1 pharmacien choisi parmi deux noms proposés par l'Académie nationale de pharmacie, mais aussi 1 représentant des associations de malades et d'usagers du système de santé, 1

représentant des associations de consommateurs proposé par le ministre en charge de la consommation, 1 représentant de l'industrie pharmaceutique et 1 représentant du comité technique de toxicovigilance).

Le président et le vice-président sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission.

La Commission nationale de pharmacovigilance émet un avis sur les mesures à prendre pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments :

- en s'appuyant, sauf urgence, sur les conclusions des dossiers préparés par le Comité technique, notamment les enquêtes de pharmacovigilance présentées par leurs rapporteurs,
- en auditionnant toute personne qu'elle jugera utile d'interroger lors de l'instruction des dossiers afin de bénéficier de son expérience ou de ses compétences,
- après avoir entendu les représentants des entreprises ou organismes concernés.⁷

Dans le domaine de la pharmacovigilance, une décision s'impose si le risque suspecté n'est pas acceptable (par remise en question du rapport bénéfice/risque) dans l'absolu ou par rapport aux alternatives thérapeutiques, ou si on envisage des mesures susceptibles de diminuer le risque. Il faut toutefois envisager la possibilité d'effets pervers comme le report des prescriptions vers d'autres médicaments plus à risque ou la recrudescence de la maladie...¹⁴.

4.4.3. Positionnement de l'ANSM par rapport à la Haute Autorité de Santé (HAS)

Alors que l'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, la HAS est une « Autorité publique indépendante à caractère scientifique [...] »¹⁰⁸.

Ses missions comportent notamment :

- l'évaluation scientifique de l'intérêt médical des médicaments (et non en principe de leur efficacité, rôle dévolu à l'ANSM ou à l'Agence Européenne des Médicaments, EMA), des dispositifs médicaux et des actes professionnels,
- de proposer ou non le remboursement des produits de santé par l'Assurance Maladie,
- de veiller à la qualité de l'information médicale diffusée (rôle que partage dans une certaine mesure l'ANSM, qui doit valider les informations de pharmacovigilance adressées par les laboratoires aux professionnels de santé),
- l'amélioration de la qualité des soins,
- la promotion des bonnes pratiques et le bon usage des soins,
- l'information médicale des professionnels de santé et du public.

Contrairement à l'ANSM, la HAS ne dispose pas d'un pouvoir de police sanitaire : l'ANSM peut prendre la décision de retirer ou suspendre une AMM ou toute autre mesure coercitive, alors que la HAS ne peut que formuler des avis, conseiller les décideurs (ministre chargé de la Santé, Assurance Maladie...).

La Commission de la Transparence de la HAS :

- publie une information scientifique sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique pour en favoriser le bon usage^{109 110},
- évalue tout médicament ayant obtenu une AMM lorsque son exploitant souhaite qu'il soit inscrit ou réinscrit sur la liste des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale. Elle donne alors, en se basant sur le Service Médical Rendu (SMR) (ou attendu, pour les nouveaux médicaments) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), un avis sur l'inscription dans la liste des médicaments remboursables.

C'est la Commission de la Transparence qui détermine le SMR et l'ASMR, sur la base de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et sur des critères non cliniques en lien avec la santé publique, alors que le critère décisif de l'ANSM est le rapport bénéfice/risque. Cette répartition des rôles conduit parfois à dé-rembourser des médicaments sans les retirer du marché, éventuellement pour des raisons de sécurité sanitaire (comme dans le cas du nimésulide – Nexen® et génériques – pour lequel la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement en janvier 2011¹⁰⁰, alors que quelques mois plus tard l'EMA a seulement limité les indications tandis que l'AFSSAPS rappelait les règles de prescription¹¹¹) : l'efficacité d'un médicament peut être jugée insuffisante par la Commission de la Transparence de la HAS, cela ne retire pas l'AMM octroyée par l'ANSM ou au niveau européen ! On peut se demander s'il ne vaudrait pas mieux, à partir du moment où l'on estime qu'un médicament ne rend pas un service suffisant, ne plus du tout y exposer les patients... qu'il soit remboursé ou non. Et donc l'interdire, en lui retirant son AMM, parce que l'on a réévalué la balance bénéfice/risque au regard des nouvelles stratégies

thérapeutiques^a, indépendamment des intérêts industriels et sans remettre en cause le fait qu'au moment de l'octroi de l'AMM le médicament présentait de réels avantages. Car repérer les médicaments à rapport bénéfice/risque défavorable grâce à une pharmacovigilance aussi performante que possible ne sert à rien si *in fine* les décisions adéquates ne sont pas prises. D'autant plus que cela simplifierait l'arsenal thérapeutique dont on dit qu'il est encombré ¹⁰⁰, d'où une utilisation sans doute plus sûre des médicaments restant car on peut espérer qu'ils seraient mieux connus des prescripteurs : « des médicaments en nombre suffisant, bien connus, bien prescrits et bien utilisés », ont écrit les rapporteurs de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en évoquant la notion de liste de médicaments essentiels ¹⁰⁰.

De même que l'ANSM organise des études post-AMM pour préciser le rapport bénéfice/risque des médicaments en conditions réelles d'utilisation, la Commission de la Transparence de la HAS fait réaliser des études post-inscription en situation réelle d'utilisation, en particulier pour réévaluer le SMR ou l'ASMR et donc pour réexaminer potentiellement les conditions de remboursement par l'Assurance Maladie ¹¹³.

^a Il ne faut pas non plus ne garder dans l'arsenal thérapeutique que le médicament le plus efficace pour une pathologie donnée et interdire la commercialisation de tout autre traitement de la même pathologie si la balance bénéfice/risque de cet autre médicament est moins favorable malgré des risques inférieurs aux bénéfices : nous avons besoin d'alternatives thérapeutiques, en cas d'allergie par exemple, ou d'intolérance vis-à-vis du traitement ayant la meilleure balance bénéfice/risque, ou lorsqu'il s'avère inefficace.

Dans le même ordre d'idées, certes des essais cliniques obligatoires contre comparateurs actifs et notamment contre traitement de référence seraient extrêmement utiles, en conditionnant l'AMM à la démonstration d'un progrès thérapeutique, d'autant plus que cela pourrait réorienter la recherche vers des maladies négligées ¹¹², mais se passer totalement des essais contre placebo n'est peut-être pas souhaitable, pour peu que le bénéfice soit réel et que le nouveau médicament ne soit pas juste un n-ième « me-too ».

4.4.4. Les plans de gestion des risques

« Le plan de gestion de risque vise, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation »¹¹⁴. C'est une pharmacovigilance renforcée, active, orientée sur des risques précis, utilisant pour chaque risque des méthodes adaptées individuellement afin de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés¹¹⁵. Un PGR peut être national et/ou européen.

A titre d'exemple, en 2011, l'AFSSAPS a évalué 31 PGR lors d'une demande d'AMM ou d'extension d'AMM et 31 PGR en post-AMM.¹⁰¹

Depuis 2005, les PGR sont mis en place dans différentes circonstances^{101 114 115} :

- ils sont obligatoires pour tous les médicaments contenant une nouvelle substance active, pour les biosimilaires, et pour les génériques dont le médicament princeps pose des problèmes de sécurité d'emploi. Ils font alors partie intégrante des dossiers d'AMM et sont mis en œuvre dès la commercialisation ;
- ils peuvent être mis en place après la commercialisation en cas d'extension de l'AMM impliquant un changement significatif : nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication ;
- ils peuvent être mis en place après la commercialisation si un risque important a été mis en évidence après la mise sur le marché.

Un plan de gestion de risque est composé de deux parties ^{114 115} :

- la première décrit le profil de sécurité du médicament (données cliniques et non cliniques concernant les risques identifiés, les risques potentiels, les informations manquantes) et contient le plan d'action (avec un calendrier précis) envisagé pour tous les risques avérés ou potentiels (plan de pharmacovigilance). Dans ce cadre, des études de pharmaco-épidémiologie peuvent être prévues pour préciser certains risques identifiés dans le PGR.
- la seconde développe, si nécessaire, un plan de minimisation des risques relatifs à l'usage du médicament (information des professionnels de santé, communication destinée aux patients, programmes d'éducation...).

4.5. LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

Les titulaires d'une AMM sont tenus de recenser tous les évènements indésirables (graves ou non, attendus ou non, où qu'ils aient été constatés dans le monde) portés à leur connaissance (signalement par un patient, signalement par un professionnel de santé, observation lors d'une étude post-inscription), de les analyser, et de les signaler aux autorités en charge de la pharmacovigilance ¹¹⁶. Les modalités de cette déclaration, jusque là régies par les règles de bonne pratique de pharmacovigilance ⁷, ont changé en juillet 2012 ¹¹⁶ ¹¹⁷ : après une période de transition, les exploitants n'auront plus pour interlocuteur que l'EMA, alors que jusque là ils devaient transmettre les informations à chaque Etat membre.

Chaque effet indésirable grave est l'objet d'une ICSR (observation individuelle d'effet indésirable). Le nombre d'ICSR est considérable puisqu'elles proviennent du monde entier. Par exemple, en 2007, l'AFSSAPS en a reçu 147.551, soit 13 fois plus que les effets

indésirables graves signalés par les professionnels de santé aux CRPV la même année ⁹¹. Heureusement, ces signalements transmis par les exploitants sont déjà analysés, faute de quoi ils constitueraient un travail considérable pour l'ANSM. Les notifications spontanées des professionnels de santé et des patients peuvent être qualifiées d'ICSR, mais par souci de clarté nous réserverons ici ce terme aux observations transmises par les exploitants.

Les PSUR (rapports périodiques de sécurité ou rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) sont des rapports de mise à jour rédigés par les exploitants^a. Ils réunissent, pour une substance active donnée, l'ensemble des données de pharmacovigilance portées à la connaissance de l'exploitant dans le monde entier, sur une période donnée précisée dans l'AMM¹¹⁶ : généralement tous les 6 mois entre l'AMM et la mise sur le marché, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 3 ans ; ils doivent pouvoir être communiqués immédiatement, sur demande. A l'avenir, les PSUR devraient évoluer vers une véritable analyse du rapport bénéfice/risque et non de simples collections d'ICSR, en incluant toute information (études...) en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament, une évaluation du rapport bénéfice/risque et les informations relatives au volume des ventes, au volume de prescription, ainsi qu'une évaluation de la population exposée au médicament ^{7 116}.

Désormais, dans l'Union Européenne, l'évaluation des PSUR sera unique : un seul Etat membre analysera le (les) PSUR correspondant à une substance active ou à une combinaison de substances actives¹¹⁶.

^a Certains médicaments peuvent sous certaines conditions bénéficier d'une dérogation. Elle libère leurs exploitants de l'obligation de soumettre des PSUR systématiquement. Il s'agit des médicaments génériques, des médicaments dont l'usage médical bien établi est démontré, des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes enregistrés ¹¹⁵.

Si le processus de pharmacovigilance aboutit à une modification importante dans l'utilisation d'un médicament, ou en cas d'urgence, un courrier rédigé par l'exploitant sous le contrôle de l'ANSM est adressé aux prescripteurs. Puis les modifications sont apportées aux bases de données médicamenteuses telles que les bases Vidal®, Claude Bernard® ou Thériaque®⁷⁴.

4.6. PLACE DANS LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

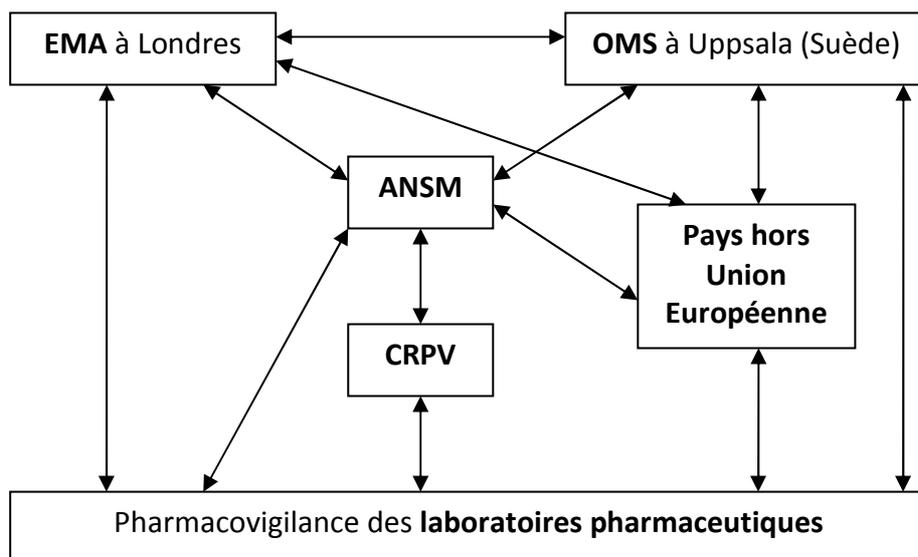
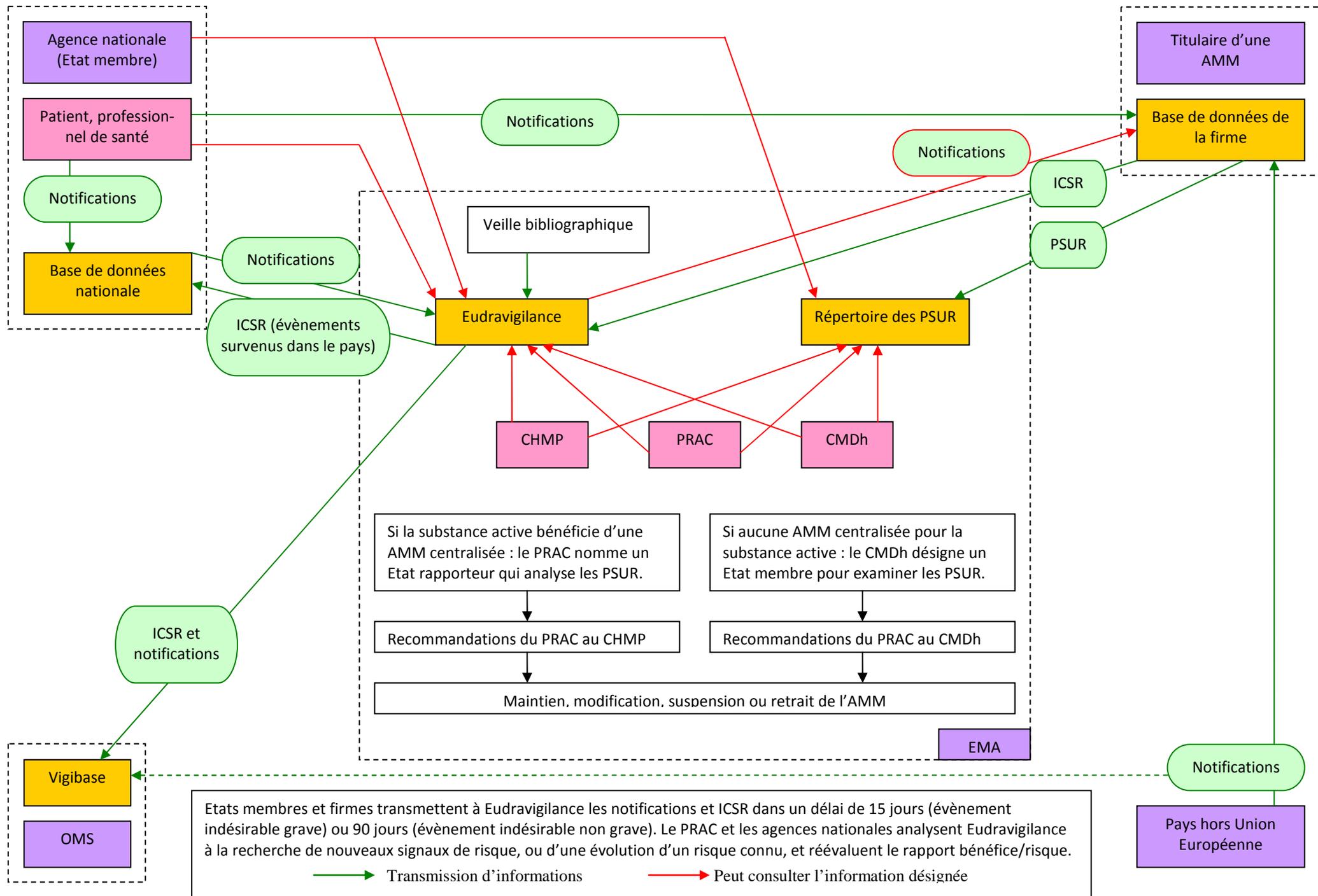


Figure 3 : Relations de la pharmacovigilance française avec les systèmes de pharmacovigilance internationaux

Page suivante : **Figure 4 :** Nouvelle organisation de la pharmacovigilance européenne sans tenir compte de la phase de transition progressive^{116 117 118}. Il n'a pas été représenté que les Etats membres et les Etats hors Union Européenne collaborant à Vigibase peuvent y accéder.



L'EMA évalue le rapport bénéfice/risque lors des procédures d'AMM centralisées, en reconnaissance mutuelle et décentralisées. Elle assure aussi la pharmacovigilance communautaire²⁹ (**figures 3 et 4**).

Il a fallu attendre 2009 pour que l'EMA ne dépende plus de la direction générale Entreprises mais de la direction générale Santé et Protection des consommateurs^{11 124}.

A l'EMA, la pharmacovigilance repose désormais sur 3 instances, une base de données et un répertoire^{116 117 118 119 120 121} :

- **Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)**, qui est notamment en charge d'instruire les demandes d'AMM centralisées et peut procéder à un arbitrage dans les AMM décentralisées et par reconnaissance mutuelle,
- **Le Groupe de coordination pour les procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh)**, en charge des AMM par reconnaissance mutuelle et décentralisées,
- **Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)**, qui a remplacé en juillet 2012 le *Pharmacovigilance Working Party*, organe du CHMP qui s'occupait de pharmacovigilance, avec un rôle renforcé. Ses membres sont choisis pour leurs compétences scientifiques en matière de pharmacovigilance et d'évaluation des risques et représentent tous les Etats membres. Il réalise des évaluations scientifiques dans le domaine de la pharmacovigilance et de la gestion du risque. Il émet des recommandations adressées au CHMP ou au CMDh en fonction du type d'AMM (centralisée, décentralisée...) : maintien, modification, suspension, retrait des AMM,
- **Eudravigilance**^{7 116 117 122 123}, base de données qui regroupe les ICSR provenant des firmes pharmaceutiques et les observations provenant des professionnels de santé et des patients

transmises par les Etats membres. Eudravigilance contient aussi les déclarations d'évènements indésirables médicamenteux survenus avant l'AMM. L'EMA et les autorités responsables de la pharmacovigilance dans chaque Etat membre analysent les données d'Eudravigilance pour identifier d'éventuels nouveaux risques et réévaluer les risques connus.

- **un répertoire des PSUR.**

A l'instar des autorisations de mise sur le marché, la pharmacovigilance en Europe s'organise de façon de plus en plus centralisée au niveau de l'EMA, comme en témoigne l'adoption fin 2010 du règlement N°1235/2010¹¹⁷ et de la directive 2010/84/UE¹¹⁶. Ces deux textes ont pour objectifs de réorganiser, harmoniser, renforcer la pharmacovigilance européenne, et de mieux coordonner les actions de pharmacovigilance des Etats membres, pour finalement rationaliser la prise de décision :

- harmonisation des modalités de notification des évènements indésirables entre les Etats membres de l'Union Européenne,
- centralisation des informations de pharmacovigilance dans Eudravigilance et dans un répertoire des PSUR,
- amélioration de la collaboration entre les Etats membres,
- création du PRAC,
- amélioration de la transparence des décisions de l'EMA, avec notamment la création d'un portail Internet européen d'information incluant des renseignements sur les médicaments, l'ordre du jour et les procès-verbaux de certaines réunions, les résumés des plans de gestion des risques, des conclusions d'évaluations et des recommandations... Par ailleurs, chaque Etat membre doit disposer d'un site Internet

regroupant les RCP et les notices des médicaments, des rapports d'évaluation, les synthèses de PGR, des informations sur la notification spontanée...,

- possibilité pour l'EMA d'imposer aux titulaires d'une AMM européenne des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation,
- intégration dans Eudravigilance d'informations pertinentes issues d'une veille bibliographique effectuée par l'EMA,
- publication d'une liste de médicaments sous le coup d'une surveillance supplémentaire (nouvelles substances actives, médicaments biologiques, médicaments inscrits à la demande du PRAC ou d'un Etat membre). Ces médicaments y sont inscrits pour au moins 5 ans. L'appartenance d'un médicament à cette liste devra être précisée sur son RCP et sa notice, la mention étant précédée d'un symbole qui reste à définir,
- un texte standard invitant les patients à signaler tout évènement indésirable à un professionnel de santé ou directement au système de pharmacovigilance doit figurer désormais sur tous les médicaments.

Au terme de l'actuelle période de transition (vers 2015 ?), les ICSR ne seront plus transmises par les titulaires d'AMM aux bases nationales de pharmacovigilance des Etats membres de l'Union Européenne : c'est Eudravigilance qui sera seule destinatrice des ICSR des laboratoires. Ensuite Eudravigilance communique(ra) à chaque Etat membre les ICSR correspondant à des évènements survenus sur son territoire^{116 117 125}. Les Etats membres (et à terme les professionnels de santé, le public, les chercheurs... sous certaines conditions) ont accès aux données contenues dans Eudravigilance qui présente l'avantage de centraliser les observations de pharmacovigilance de tous les Etats membres, en plus des ICSR¹¹⁷.

De même, pour les AMM obtenues respectivement par procédure centralisée, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle^a, les PSUR ne seront plus adressés systématiquement par les exploitants qu'à l'EMA, qui les transmettra à l'Agence nationale chargée de les évaluer^{117 116}.

Les observations de pharmacovigilance recueillies en France sont actuellement transmises par l'ANSM ou Eudravigilance (à terme uniquement par Eudravigilance) au centre de surveillance de l'OMS où elles sont réévaluées et saisies dans la base de données internationale de l'OMS (Vigibase). Les pays collaborateurs peuvent interroger cette base de données afin d'obtenir des informations de pharmacovigilance^{13 117 118}.

Le système français de pharmacovigilance collabore également avec les autorités sanitaires d'autres pays en dehors du cadre de l'OMS ou de celui de l'Union Européenne : Etats-Unis d'Amérique, Japon...⁷.

4.7. LA NOTIFICATION DIRECTE PAR LES PATIENTS

Alors qu'ils sont les seuls à les subir, les patients (ou leurs parents quand il s'agit d'enfants, ou leurs ayant-droits pour les patients décédés...) n'ont la possibilité de signaler les évènements indésirables médicamenteux que dans un nombre restreint de pays, le plus souvent depuis quelques années seulement^{11 126 127}. En 2006, seuls 7 pays offraient aux patients la possibilité de notifier directement un évènement indésirable aux autorités, sans passer par l'intermédiaire (le filtre) d'un professionnel de santé : Suède (depuis 1978, via un

^a Dans le cas de la procédure nationale d'AMM, les PSUR vont continuer à être adressés aux autorités compétentes des Etats membres où les médicaments sont commercialisés, alors que les ICSR seront transmises non pas aux Etats membres mais à Eudravigilance comme en cas de procédure centralisée, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle^{83 118}.

groupe de consommateurs nommé KILLEN), USA (1993), Pays-Bas (depuis 2003, voire 1990 pour une partie du pays avec un dispositif différent), Australie (2003), Danemark (2003), Canada (2003), Royaume-Uni (2005). En 2012, au moins 46 pays acceptent les notifications des patients ¹²⁸.

En France, avant d'être autorisé en 2011 ⁸ en application de la loi Hôpital Patients Santé Territoires votée en 2009, le signalement d'évènements indésirables médicamenteux par les patients a fait l'objet de quelques expérimentations : une étude sur la déclaration des effets indésirables des traitements anti-rétroviraux anti-HIV en 2002-2003, une étude pilote par l'AFSSAPS via des associations de malades touchant potentiellement 850.000 patients en 2006-2007 ¹²⁹, la possibilité de déclaration par les patients des évènements indésirables susceptibles d'être liés à la vaccination contre la grippe A(H1N1) en 2009-2010 ¹³⁰.

Le signalement s'effectue via un formulaire spécifique téléchargeable sur le site de l'ANSM (**annexe 3**). Il pourrait être avantageux de rendre ce formulaire plus facilement disponible en le mettant à la disposition des patients dans les pharmacies et/ou les cabinets médicaux voire dans d'autres lieux de soins (salles d'attente des hôpitaux, cabinets des chirurgiens-dentistes, infirmiers et sages-femmes ¹¹ ...).

Avec cette nouveauté, une différence notable par rapport à la notification par les professionnels de santé concerne l'anonymat du patient et donc la question de la confidentialité. En effet, contrairement à la notification par les professionnels de santé, « anonymisée », le signalement-patient doit comporter l'identité et les coordonnées du patient, et il est demandé de joindre « tous documents permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils

seront utilisés dans le respect de la confidentialité »⁸ : le constat de la réalité de l'évènement indésirable par un professionnel de santé simplifie la validation du signalement. De même, la possibilité offerte à un tiers de rédiger le signalement si le patient ne le fait pas lui-même occasionne des interrogations sur l'autonomie de choix des patients : certes le tiers peut se faire le porte-parole d'un patient décédé ou incapable d'effectuer la déclaration, mais on peut aussi imaginer que des évènements indésirables vont être signalés par des proches sans l'accord du patient, lequel risque d'exprimer son mécontentement si le CRPV le contacte pour obtenir des informations complémentaires...

L'ouverture des systèmes de pharmacovigilance aux patients a été longtemps un sujet de débat, la question centrale étant de savoir si cette ouverture présenterait un avantage qualitatif et/ou quantitatif¹³¹. La littérature est assez pauvre concernant l'évaluation de la notification directe par les patients¹²⁸. Néanmoins, il est probable ou établi que

- **les patients produisent des déclarations de qualité comparable à celle des déclarations des professionnels de santé**¹²⁶, tout aussi exploitables, avec l'aide éventuelle des associations de patients ou de victimes¹²⁹. Les deux systèmes peuvent s'avérer aussi efficaces pour détecter des effets indésirables inconnus jusque là¹³².
- **les patients déclarent aussi des évènements indésirables que les professionnels de santé ne déclarent pas, ou n'ont pas encore déclarés**^{126 127}. Cette différence qualitative est intéressante pour générer de nouveaux signaux et au final identifier de nouveaux effets indésirables. Une fois sur deux, c'est parce qu'il a le sentiment de n'avoir pas été entendu par un professionnel de santé qu'un patient déclare directement une suspicion

d'effet indésirable⁸⁹ : suspicion d'évènement indésirable non prise au sérieux, évènement jugé non pertinent, refus de déclarer l'évènement... Les médecins ayant tendance à surtout déclarer les effets indésirables qu'ils considèrent graves (45% des notifications⁶²) ou inconnus, ils délaissent les effets indésirables bénins à leurs yeux mais qui pourtant affectent la vie quotidienne de leurs patients, souvent au point que ceux-ci interrompent le traitement¹¹.

Il existe néanmoins des données contradictoires, puisque dans une étude pilote française¹²⁹ tous les évènements signalés par des patients et d'imputabilité vraisemblable étaient déjà connus et n'ont donc généré aucun signal d'alerte. Ce qui n'en fait pas moins des données intéressantes pour affiner l'évaluation des effets indésirables graves bien que bien connus. Et puis les auteurs de cette étude n'ont pas précisé si dans le même temps les déclarations des professionnels de santé avaient généré de nouveaux signaux d'alerte...

Les données sont contradictoires également concernant les types de médicaments faisant l'objet des déclarations des patients : tantôt la répartition des classes pharmaceutiques est sensiblement la même que dans les déclarations des professionnels de santé⁸⁹, tantôt elle en diffère de façon significative¹²⁷.

- **les patients ont tendance à rapporter plus rapidement les évènements indésirables que les professionnels de santé¹²⁶**. Aux Pays-Bas, un système de déclaration spontanée par les patients a permis, dans le cas particulier de la paroxétine, la détection d'autant d'effets indésirables inconnus qu'avec les déclarations des professionnels de santé, mais plus rapidement (de plus de 7 mois en moyenne) et avec un nombre plus important de

notifications ¹³². Il n'est pas prouvé que la notification directe par les patients puisse générer un « bruit de fond » gênant l'identification de signaux d'alerte ¹²⁶.

- **les patients signalent à peu près la même proportion d'évènements indésirables graves que les professionnels de santé ¹²⁸** : par contre, au sein des évènements indésirables graves, on retrouve dans les déclarations des patients davantage d'incapacités, mais moins de décès et d'hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation ^{89 128}. Au Danemark, par rapport aux professionnels de santé dans leur ensemble, les patients déclarent certes une proportion un peu plus faible d'évènements indésirables considérés comme graves, mais ils en déclarent la même proportion que le sous-groupe des médecins, soit 45% environ ¹²⁷.
- **les déclarations spontanées et directes des patients diffèrent sensiblement de celles des professionnels de santé sur la perception de leur évolution ⁸⁹**. Les patients ressentent plus souvent une persistance des symptômes... mais c'est peut-être justement la persistance de la gêne qui les motive à déclarer, d'où un possible biais. Et comme les patients déclarent plus tôt que les médecins, cela peut aussi expliquer que les symptômes ne soient pas encore totalement passés pour une partie d'entre eux.
- **les patients déclarent plus fréquemment que les professionnels de santé certaines catégories d'évènements indésirables, certaines étant souvent cachées aux professionnels de santé**. Les patients ne signalent pas à leur médecin généraliste tous les symptômes dont ils suspectent qu'ils pourraient être des évènements indésirables (ce qui accentue d'ailleurs le phénomène de sous-notification) ¹²⁶. Il est envisagé que les

patients aient du mal à parler aux professionnels de santé de problèmes intimes comme des troubles sexuels ou neuro-psychologiques imputables à la prise d'un traitement, et qu'ils seraient plus à l'aise en les déclarant eux-mêmes ^{89 127}. Par rapport aux notifications des professionnels, les signalements des patients concernent plus fréquemment des troubles neurologiques ou psychiques, des troubles de l'appareil reproducteur comme une diminution de la libido, une prise de poids, une asthénie... avec comme point commun fréquent un impact sur leur qualité de vie ^{127 89}. La déclaration directe par les patients pourrait aussi être utile dans les cas où le médecin n'intervient pas dans la prescription : médecines non conventionnelles, médicaments en vente libre, médicaments réputés de prescription mais achetés sans ordonnance sur Internet ^{131 11} ...

- **la description des évènements indésirables par les patients peut être plus proche de la réalité que l'interprétation qu'en fait un professionnel de santé dans une notification** ¹²⁶, avec notamment des données intéressantes en rapport avec le retentissement sur la qualité de vie mais qui ne sont pas prises en compte dans les dossiers de pharmacovigilance ¹²⁹. Par exemple, les utilisateurs de paroxétine ont semblé plus à même que les professionnels de santé de rapporter des troubles du comportement, des tendances suicidaires et des symptômes subjectifs de sevrage ^{133 134}. Ainsi, les déclarations par les patients, dans leurs propres termes et avec davantage de précision, peuvent attirer l'attention sur des faits négligés, mal interprétés ou mal analysés par les professionnels de santé et/ou par les autorités en charge de la pharmacovigilance. Il est vraisemblable en effet que le filtre du professionnel de santé (qui peut ne pas reconnaître qu'il s'agit d'un effet secondaire, ou le minimiser, ou le négliger, ou même rédiger une déclaration de pharmacovigilance mais en traduisant la plainte en des

termes médicaux inappropriés), puis l'analyse et le codage par le centre de pharmacovigilance, laissent peu de place à certaines subtilités... et par contre beaucoup plus de place aux erreurs d'interprétation : « Le filtrage et le traitement des rapports aide à la gestion des données mais a tendance à réduire la valeur des rapports »¹³⁴.

- **l'analyse et le traitement des notifications des patients peut être plus long** que celui des notifications des professionnels de santé, ne serait-ce que pour retranscrire en termes médicaux la description faite par les déclarants, mais aussi parce qu'un travail de filtrage plus important s'impose, par exemple pour distinguer un éventuel effet indésirable de ce qui est en fait à l'évidence un symptôme de la maladie^{11 126}.

Concernant l'impact quantitatif des déclarations directes par les patients, dans des pays où les données sont disponibles, 7 à 23% des déclarations d'événements indésirables proviennent des patients directement^{89 126 130}. Mais il est possible que cette proportion augmente au fil du temps, l'ouverture du système aux patients étant le plus souvent récente : par exemple au Danemark, cette proportion a augmenté de 7 à 11% entre la 2^e et la 4^e année suivant l'ouverture du système aux patients¹²⁷, reproduisant le phénomène déjà observé chez les professionnels de santé dont on sait que le nombre de leurs déclarations augmente d'année en année après la mise en place d'un système de déclaration spontanée. De 2004 à 2007, aux Pays-Bas, les patients ont effectué moins de déclarations de pharmacovigilance que les pharmaciens, mais autant que les médecins généralistes, et plus que les spécialistes⁸⁹.

La diffusion d'une émission de télévision présentant les effets indésirables d'un médicament ou d'une classe de médicaments peut augmenter significativement mais

ponctuellement le nombre de notifications par les patients pour le ou les médicaments en question ¹³⁵.

Il n'est pas prouvé que la notification directe par les patients puisse diminuer le nombre de notifications par les professionnels de santé ¹²⁶.

Il ressort de ces différentes analyses que la déclaration des évènements indésirables médicamenteux par les patients et celle par les professionnels de santé peuvent être complémentaires, tant qualitativement (en augmentant la diversité des évènements déclarés) que quantitativement (ce en quoi il pourrait s'agir d'une solution, parmi d'autres, au problème de la sous-notification).

4.8. L'ACTIVITE DU SYTEME DE PHARMACOVIGILANCE EN QUELQUES CHIFFRES

Le **tableau 3** donne un aperçu de l'activité de pharmacovigilance en France, sans compter les nombreuses ICSR provenant de l'étranger. L'activité augmente d'année en année, avec par exemple, en l'espace de 11 ans, la multiplication par 3 du nombre de notifications d'évènements indésirables graves par les professionnels de santé.

MN. Paludetto et coll ⁶³ ont recensé 43 molécules retirées du marché français pour raisons de pharmacovigilance entre 1998 et juin 2011 (soit 3,2 retraits par an en moyenne).

L. Sassi ¹³⁶ en a dénombré 40 entre 1999 et 2011 (soit 3,1 retraits par an en moyenne).

	2000	2004	2007	2009	2010	2011
Evènements indésirables signalés aux CRPV (cas initiaux uniquement, sans compter les mises à jour) (par année)	17.063	20.116	20.913	26.546	26.356	30.021
- dont graves	7.853	10.002	10.842	17.373	18.364	23.148
ICSR graves <u>survenues en France</u> (cas initiaux, comportant des doublons avec les déclarations reçues par les CRPV, et mises à jour)	13.845	16.790	22.097	23.339	20.620	23.140
PSUR	2.180	2.940	3674	4.456	4.046	^a
Suspension – Retrait – Arrêt de commercialisation de substances pour des raisons de pharmacovigilance	9	2	4	4	11	8

Tableau 3 : Aperçu de l'activité de pharmacovigilance avec quelques indicateurs ^{91 92 137}.

^a Donnée manquante

5. FORCES ET FAIBLESSES DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES

5.1. FAIBLESSES

Un système de vigilance sanitaire basé sur le signalement spontané des événements indésirables (médicamenteux ou autres) est exposé à différentes limitations¹³⁸ :

- la difficulté à reconnaître l'évènement indésirable (impossible de déclarer un éventuel effet indésirable si l'on n'a pas suspecté un problème d'iatrogénie),
- la sous-notification (les professionnels de santé ne déclarent pas au système de pharmacovigilance tous les événements indésirables qui devraient être signalés, pour diverses raisons parmi lesquelles la non reconnaissance de l'évènement indésirable),
- des biais, tels que l'ancienneté du médicament ou la qualité des données rapportées,
- la difficulté à estimer la taille de la population exposée, c'est-à-dire réellement traitée (en tenant compte des problèmes d'observance, d'automédication...), et susceptible de présenter l'effet indésirable (par exemple, parmi tous les patients ayant utilisé un médicament donné, les femmes ménopausées sont exclues de la population exposée à un éventuel risque tératogène), faute de disposer en France de registres et d'un cadre juridique adéquat^a. Cela oblige à faire des estimations plus ou moins exactes du nombre de patients traités à partir du nombre de boîtes vendues, ou alors à se contenter d'une estimation du taux d'effets indésirables par jour de traitement en tenant compte du nombre de boîtes vendues et de la posologie moyenne^{14 74 96}.
- la qualité des déclarations, avec le problème des données manquantes concernant le produit incriminé, les autres traitements suivis, les caractéristiques et antécédents du

- ^a La loi du 29 décembre 2011⁹⁵ a récemment ouvert la voie à l'utilisation de registres de l'Assurance Maladie obligatoire à des fins de croisement de fichiers : on peut en attendre de nets progrès dans l'estimation de la fréquence des effets indésirables.

patient, la réaction constatée, la chronologie des évènements, les examens complémentaires réalisés le cas échéant...

5.2. LA SOUS-NOTIFICATION, TALON D'ACHILLE DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES

5.2.1. **Une cause de retard dans le processus de pharmacovigilance**

Plus on notifie les évènements indésirables médicamenteux, plus vite on peut émettre une alerte de pharmacovigilance au vu de déclarations concordantes, plus vite on identifie les effets indésirables graves et plus vite on peut mettre les patients à l'abri de médicaments finalement dangereux pour eux, ou en améliorer la sécurité d'emploi.

Malheureusement, la sous-notification retarde l'émission de signaux d'alerte de pharmacovigilance, la réalisation d'études complémentaires quand elles sont nécessaires, et la prise de mesures préventives ou correctives telles que le retrait de médicaments à la balance bénéfice/risque défavorable.

5.2.2. **Un obstacle statistique**

Contrairement à une idée fréquemment répandue chez les médecins (63,9% selon une étude réalisée en 1997 en Italie ¹³⁹), la notification spontanée ne permet pas d'évaluer la fréquence des effets indésirables ⁵⁸.

En effet, la difficulté à estimer la taille de la population exposée (dénominateur dans les calculs d'incidence ou de prévalence) et la sous-notification (qui minimise dans une proportion inconnue le nombre réel d'effets indésirables imputables au médicament, c'est-à-dire le numérateur des calculs d'incidence ou de prévalence^a) conjuguent leurs effets : la notification spontanée est généralement incapable de renseigner précisément sur

^a D'un point de vue statistique, la sous-notification représente des faux-négatifs ¹⁴.

l'incidence et la prévalence des effets indésirables des médicaments, informations pourtant fondamentales pour évaluer l'impact des effets indésirables d'un médicament dans une population et décider des mesures à prendre^{14 48 64 74 96 138}. D'où l'intérêt de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie, pour quantifier le risque en plus de le confirmer et/ou d'en identifier les différents déterminants, selon le type d'études (cohorte ou cas-témoins)¹⁴.

Le taux de sous-notification est variable en fonction des médicaments^a, de l'ancienneté de leur mise sur le marché, de la gravité des événements indésirables constatés, du type d'évènements indésirables (plus ou moins faciles à reconnaître, par exemple selon qu'ils surviennent peu de temps après le début du traitement ou des années après l'arrêt du traitement), de l'intérêt des médias et de l'opinion publique pour la pharmacovigilance à un moment donné (scandale récent comme pour le Mediator®, traitement non consensuel comme la vaccination contre la grippe A(H1N1) en 2009...), etc. Il ne serait donc pas juste d'estimer le nombre d'effets indésirables imputables à un médicament en appliquant un taux de correction standard (basé sur l'estimation de la sous-notification des événements indésirables en général) au nombre d'évènements déclarés¹⁴⁰.

5.3. AVANTAGES

Malgré ses limitations, le système des notifications spontanées comporte des avantages considérables¹³⁸ :

^a Indépendamment du phénomène de sous-notification, la fréquence de déclaration des effets indésirables médicamenteux peut varier, d'un médicament à un autre, selon les spécialités des médecins et les modes d'exercice : les médecins généralistes déclarent par exemple assez peu les effets indésirables graves des anticoagulants, peut-être parce que du fait de leur gravité ils entraînent fréquemment une hospitalisation directe, sans consultation ambulatoire préalable⁸⁸.

- maintenir une surveillance continue de tous les patients et de tous les médicaments, pour un faible coût financier,
- surveiller tous les effets indésirables susceptibles de se produire, même les plus rares et ceux qui se manifestent tardivement,
- rationaliser l'utilisation des ressources en identifiant sur quels médicaments il est judicieux de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie beaucoup plus coûteuses en temps et en argent.

Certains cas particuliers très médiatisés peuvent parfois faire douter de l'efficacité du système de pharmacovigilance français. L'« affaire Mediator® »⁸⁰ évidemment (cf. paragraphe 5 de la discussion), mais d'autres retraits du marché ont depuis longtemps déclenché les passions, ce qui ne signifie pas qu'il y ait eu nécessairement négligence : une pharmacovigilance efficace conduit nécessairement à réévaluer les risques des médicaments commercialisés et il arrive que ces produits se révèlent plus dangereux que prévu ; c'est inévitable même en évaluant correctement les médicaments avant l'AMM ; si de telles révélations ne survenaient jamais, ce serait l'aveu soit que la pharmacovigilance est inutile, soit qu'elle ne fonctionne pas.

Ce qu'a révélé le scandale du benfluorex (Mediator®), ce sont surtout les dysfonctionnements de l'institution qu'était l'AFSSAPS : le principe de la notification spontanée n'a pas été remis en cause, même si des améliorations de ses modalités ont été proposées^{100 141 142}.

Indépendamment des critiques essuyées par la suite par l'AFSSAPS vis-à-vis de sa capacité à prendre certaines mesures en faveur de la santé publique, et malgré une sous-

notification quantitativement importante, certains spécialistes considèrent que le système français de pharmacovigilance fonctionne de façon plutôt satisfaisante^{12 14 74}, parce que

- la population surveillée est de très grande taille, ce qui compense en partie la sous-notification¹⁴. D'ailleurs, la sous-notification n'a pas que des inconvénients : elle donne du crédit aux alertes de pharmacovigilance générées par la notification spontanée, puisque « seules les associations fortes entre un médicament et un symptôme ont de bonnes chances de surmonter l'obstacle de la sous-notification »¹⁴,
- les informations provenant des notifications spontanées ne sont pas susceptibles d'être dénaturées comme dans un protocole d'étude : tout le système repose sur des observations inopinées et des déclarations spontanées¹⁴,
- ce sont les évènements indésirables les plus intéressants (graves et inconnus) qui sont déclarés en priorité¹⁴,
- les CRPV sont complémentaires et différents les uns des autres, de par leur taille, les relations qu'ils entretiennent avec les professionnels de santé de leur secteur, leur mode de fonctionnement... et aussi parce que chaque médicament ne pénètre pas le marché de la même façon d'une région à une autre : chaque CRPV est plus à même de recevoir des informations sur certains médicaments ou certains effets indésirables que sur d'autres¹⁴³. La décentralisation du recueil des notifications dans des CRPV non uniformes participe ainsi à la détection de signaux d'alerte plus nombreux et plus variés,
- malgré l'importance de la sous-notification, le taux de médecins (toutes spécialités confondues) ayant déjà notifié un effet indésirable médicamenteux à un CRPV ou à l'industrie pharmaceutique (74%) dépassait, en 1995 du moins, celui des autres pays européens ayant effectué la même enquête : Bulgarie, Danemark, Irlande, Italie, Hollande, Portugal, Espagne, Suède et Royaume-Uni¹⁴⁴.

Toutefois, suite au scandale du Mediator[®], des observateurs extérieurs ont fait le constat que le système de pharmacovigilance français a été l'un des pionniers de la discipline, créant de nombreux concepts appliqués ensuite à l'étranger, mais qu'après il n'a pas su évoluer suffisamment¹⁰⁰.

6. AMPLEUR DE LA SOUS-NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Au 1^{er} janvier 2010, 216.450 médecins actifs étaient inscrits au Tableau de l'Ordre des Médecins ¹⁴⁵. En 2010, sur les 26.356 notifications adressées aux CRPV, 73% (soit 19.240) provenaient de médecins ⁹². Donc il y a eu en moyenne 1 notification pour 11 médecins. Autrement dit, un médecin fait en moyenne une notification tous les 11 ans...

6.1. TAUX DE NOTIFICATION

Dans la littérature médicale internationale, les estimations de la sous-notification sont très variables, et leur analyse est compliquée par l'hétérogénéité des règles et modalités de notification d'un pays à un autre. Une revue de la littérature a recensé 37 articles de méthodologies variées, couvrant 12 pays, publiés en anglais et antérieurs à avril 2004 ⁴⁰ : d'après elle, la médiane du taux de notification serait de 6% (écart interquartile : 2-18%), sans différence significative entre les études menées auprès des médecins généralistes et celles conduites en milieu hospitalier. Du moins en termes de taux de notification, pas forcément en termes de nombre absolu d'évènements à déclarer (**tableau 4**).

	Médecins généralistes	Hôpitaux
Taux de notification global	6% (2-18%)	
Taux de notification de tous les évènements indésirables	5% (1-9%)	4% (2-8%)
Taux de notification des évènements indésirables graves	20% (1-23%)	5% (4-6%)
	Sans différence significative entre médecins généralistes et hôpitaux	

Tableau 4 : Taux de notification des évènements indésirables médicamenteux identifiés dans la revue de la littérature (médiane et écart interquartile)^{a 140}.

^a Des chiffres à extrapoler prudemment pour la France, car les études françaises incluses ou non retrouvent rarement des chiffres aussi élevés.

Concernant les effets indésirables médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation, 3 études françaises, incluses dans cette revue de la littérature ¹⁴⁰, ont retrouvé des taux de notification proches entre elles : respectivement 5,26% (IC_{95%} [3,08-9,88]), 4,16% (IC_{95%} [2,42-13,52]) et 4,75% (IC_{95%} [3,49-7,47]) ¹⁴⁶. Taux qui sont proches des médianes hospitalière et globale de la revue.

Les auteurs d'une étude réalisée en Aquitaine en 1993 (incluse dans la revue de la littérature ¹⁴⁰) ont estimé qu'un médecin généraliste rapportait moins de 0,02 événement indésirable médicamenteux par an au système de pharmacovigilance alors qu'il en observerait en moyenne 1,99 par jour (dont 5% considérés comme graves) ⁵⁷.

A titre d'exemple, pour donner une idée de l'ampleur de la sous-notification en médecine générale : le CRPV de Saint-Etienne a reçu en 3 ans (de 2008 à 2010) 1680 notifications spontanées ⁸⁸. Cette période comportant 910 jours ouvrables^a, le CRPV de Saint-Etienne a reçu 1,85 notification par jour ouvrable. 13,2% de ces notifications émanaient de médecins généralistes, donc le CRPV de Saint-Etienne ne reçoit de la part des médecins généralistes qu'une déclaration tous les 4 jours ouvrables. Cette fréquence très faible a peut-être même été surestimée car la période étudiée (2008-2010) comprend la campagne de vaccination antigrippale A(H1N1), durant laquelle la notification des effets indésirables de la vaccination a été d'autant plus encouragée que la vaccination et ses modalités (vaccins avec adjuvants...) ont été controversées et médiatisées, sans compter que les médecins généralistes se sont pour beaucoup sentis humiliés par les stratégies des

^a 759 jours ouvrés d'après le site Internet http://www.joursouvres.fr/joursouvres_joursferies_2010.htm, + 52x3 samedi - 5 samedi fériés = 910 jours ouvrables sur la période.

autorités en charge de la santé et ont pu manifester leur opposition à la vaccination en faisant l'effort de notifier des évènements qu'ils n'auraient pas signalés d'ordinaire.

La sous-notification concerne aussi les évènements indésirables touchant les enfants ¹⁴⁷.

6.2. VARIATIONS DU TAUX DE NOTIFICATION SELON LE TYPE D'ÉVÈNEMENT INDESIRABLE ET L'ANCIENNETÉ DU MÉDICAMENT

Diverses études françaises et européennes concernant des médecins généralistes et leurs confrères d'autres spécialités ^{57 58 62 99 140 148 149} ont montré que les effets indésirables ayant la plus forte probabilité d'être rapportés sont les effets indésirables graves et inconnus, a fortiori si le médicament en cause est récent.

La plupart des médecins généralistes minimisent une grande partie des effets indésirables des traitements de leurs patients ; le plus souvent, ils ne sont au courant que des effets indésirables nécessitant un nouvel avis médical et/ou une nouvelle prescription (les réactions allergiques par exemple) ; ils considèrent souvent les effets indésirables bénins comme de simples désagréments ⁴⁵, et par exemple, selon une étude effectuée en Haute-Garonne, plus de 97% des évènements indésirables spontanément déclarés par les patients à leur médecin généraliste ne seraient pas déclarés par ce dernier au CRPV, dans la grande majorité des cas parce qu'ils sont déjà connus ou bénins ⁵⁶.

C'est la première année de commercialisation d'un nouveau médicament que les notifications de pharmacovigilance sont les plus fréquentes (par quantité de médicament vendue), aussi bien pour les évènements indésirables en général que pour les évènements indésirables inconnus. Ensuite le taux de notification par quantité de médicament vendue

diminue progressivement (durant au moins 3 ans puisque l'étude qui l'a démontré n'a pas été poursuivie au-delà des 4 premières années de commercialisation)⁹⁹. De même, on a montré au Royaume-Uni que le taux de notification des effets secondaires médicamenteux en médecine générale est supérieur lorsqu'il s'agit de médicaments nouvellement mis sur le marché¹⁴⁸. Quelle que soit la gravité de l'effet indésirable, la fréquence des notifications est supérieure lorsque les effets indésirables sont inconnus¹⁴⁸.

Cette tendance à déclarer davantage les effets indésirables graves et/ou inconnus et/ou des nouveaux médicaments, n'est pas inconsciente : interrogés sur les raisons qui les ont poussés à déclarer un effet indésirable, des médecins et pharmaciens citent avant tout la gravité de la réaction, la nouveauté du médicament, le caractère inhabituel de la réaction, et le souhait d'améliorer la connaissance au sujet du médicament¹⁵⁰. Les mêmes raisons principales (à l'exclusion du désir de participer à l'amélioration de la connaissance du médicament) ont été évoquées cette fois dans un échantillon de médecins n'ayant pas forcément déclaré d'effet indésirable au préalable¹⁵¹. Les facteurs qui incitent les médecins français (sans distinguer spécialistes et généralistes), à notifier un effet indésirable médicamenteux sont avant tout la gravité de l'incident (81% des médecins interrogés), et le caractère inattendu de la réaction ou la nouveauté du médicament (60%)¹⁴⁴. Il en va exactement de même dans une étude italienne¹³⁹.

Etant donné le nombre élevé d'évènements indésirables survenant chaque jour, et sans justifier en quoi que ce soit la sous-notification, on peut s'interroger sur la faisabilité de la déclaration exhaustive de tous les effets indésirables. Le système de pharmacovigilance aurait-il les moyens d'analyser tous les effets indésirables médicamenteux si leur déclaration

était exhaustive ? N'est-il pas préférable que, comme c'est le cas actuellement, les effets indésirables graves et/ou inconnus soient davantage notifiés que les effets indésirables à la fois bénins et connus, ces derniers étant moins pertinents pour faire évoluer la connaissance sur les médicaments ?

6.3. LE PARADOXE DECLARATIF

Alors que la plupart des médecins français négligent leur obligation de notification, près de 80% d'entre eux attendent beaucoup du système de pharmacovigilance : selon eux, il devrait permettre de mesurer l'incidence de tous les effets indésirables des médicaments, d'identifier les facteurs prédisposant à leur survenue, d'identifier les médicaments « sans danger » (à supposer qu'ils existent), et de mettre en évidence les réactions inattendues ou encore méconnues¹⁴⁴. De la même façon, au Canada ou en Italie par exemple, les médecins attendent du système de pharmacovigilance des informations pertinentes pour leur pratique sans se donner la peine d'effectuer les notifications dont découleraient ces informations¹⁵²¹⁵³ : une étude italienne a montré que seuls 6,5% des médecins généralistes interrogés avaient effectué au moins une notification durant les 6 derniers mois alors que 94% estimaient que la notification spontanée des effets indésirables suspectés fait partie de leurs obligations professionnelles. De même, 98% estimaient qu'il serait utile à leur pratique de recevoir une information périodique en matière de pharmacovigilance¹⁵³.

7. CAUSES DE LA SOUS-NOTIFICATION

Il existe deux catégories d'explications à la sous-notification : l'échec de la reconnaissance d'un effet indésirable médicamenteux d'une part (notamment parce que l'effet indésirable imite les symptômes de la maladie traitée par le médicament ou d'une autre affection), et l'échec de la déclaration d'un effet indésirable reconnu d'autre part⁹⁰.

Dans cette seconde catégorie, le Pr William Inman^a a identifié un certain nombre d'attitudes des professionnels de santé, connues sous le nom de « 7 pêchés capitaux »^{96 90}. D'autres facteurs de sous-notification, non recensés par W. Inman, ont été mis en évidence : charge de travail excessive, manque de temps^{149 157}, existence d'autres priorités¹⁵⁷, relations entre les professionnels de santé, croyance en l'inefficacité des notifications⁸⁸, aspect trop bureaucratique de la tâche¹⁴⁹... Mais tous ces facteurs ne doivent pas faire oublier ceux qui sont le plus souvent incriminés pour expliquer la sous-notification des effets indésirables suspectés^{56 149 157} : effet indésirable déjà bien connu et évènement trop bénin pour mériter une déclaration.

7.1. LES 7 PECHES CAPITALS

La liste en a été dressée par W. Inman en 1976, puis complétée jusqu'à atteindre 10 items⁹⁰ :

- 1) **l'assurance excessive (on pourrait aussi bien dire la naïveté)**, c'est-à-dire penser que seuls des médicaments sans danger sont autorisés à la commercialisation,

^a William Howard Wallace « Bill » Inman était un médecin britannique (1929-2005). Il a démontré que la contraception oestroprogestative peut provoquer des thromboses, puis que la dose des hormones dans les pilules contraceptives pouvait être réduite pour en améliorer la sécurité sans en diminuer l'efficacité. Cela lui a valu le surnom de « père de la mini-pilule ». Il a développé le système de la « *yellow card* », sur lequel repose toujours aujourd'hui la notification spontanée au Royaume-Uni et dont se sont inspiré de nombreux pays. Constatant les limites des notifications spontanées, il a conçu le « *Prescription-Event Monitoring* ». Il a été le premier professeur de pharmaco-épidémiologie nommé dans le monde^{154 155 156}.

- 2) **la peur d'un litige avec les services de santé ou la justice, ou d'une enquête** sur le coût des prescriptions du médecin,
- 3) **la culpabilité** d'avoir prescrit un traitement qui pourrait avoir été néfaste au patient,
- 4) **l'ambition** d'accumuler les observations personnelles pour publier une série de cas. Le Dr Irène Frachon en rapporte un exemple savoureux, dans *Mediator 150mg*⁸⁰ p 87, 113 et 127,
- 5) **l'ignorance** des obligations de notification ou du type d'effets indésirables à déclarer,
- 6) **le manque d'assurance** : peur d'apparaître ridicule en déclarant un effet indésirable sans certitude quant à l'imputabilité,
- 7) **l'indifférence** d'un médecin vis-à-vis de son rôle essentiel de chercheur clinicien qui devrait participer à l'amélioration des connaissances médicales,
- 8) **la léthargie**, amalgame de temporisation, manque de temps ou d'intérêt pour chercher le document à remplir, et autres excuses. Les médecins non habitués à la procédure de pharmacovigilance peuvent être découragés par des difficultés techniques comme trouver le numéro de téléphone du CRPV ou son adresse, se procurer un formulaire de notification...^{90 144},
- 9) **les incitations financières à notifier** dans le sens où le professionnel de santé estime qu'en l'absence de rémunération pour cette tâche il n'a pas à prendre du temps pour notifier un effet indésirable¹⁴⁹,
- 10) **l'incertitude** quant à l'imputabilité d'un symptôme à un médicament, attitude fréquemment rapportée dans les enquêtes et non listée par Inman^{157 153 149}. En particulier quand l'effet indésirable imite une maladie courante survenant spontanément ou quand il peut être confondu avec les symptômes d'une maladie du patient¹¹. Les professionnels de santé constatant un événement indésirable médicamenteux pensent

souvent, à tort, qu'ils doivent prouver le lien de causalité entre le traitement et l'évènement indésirable.

Parmi ces attitudes, les plus fréquentes sont l'ignorance, le manque d'assurance, la léthargie, l'indifférence, l'incertitude et l'assurance excessive⁹⁰. Seul 1% des médecins environ pensent engager leur responsabilité légale en effectuant une déclaration^{144 149 158}. Aucun médecin (dans une enquête du moins¹⁴⁴) ne pense causer de tort à son patient en notifiant un effet indésirable médicamenteux.

Néanmoins, les médecins ne perçoivent pas ces « 7 pêchés capitaux » comme des causes importantes de sous-notification¹⁵¹.

Bien que l'absence de rémunération n'apparaisse pas parmi les principales raisons évoquées par les professionnels de santé pour expliquer la sous-notification^{90 55}, le nombre de déclarations est très supérieur si cette tâche est rétribuée : au cours d'une étude effectuée auprès d'internes des hôpitaux, évaluant l'effet d'une prime pour chaque notification, il y a eu presque autant de déclarations en 6 semaines que les 6 années précédentes, et 80% des internes ont reconnu que la prime les avait motivés¹⁵⁹.

Un paradoxe intéressant a été identifié¹⁵² : lorsqu'ils suspectent un effet indésirable médicamenteux, nombre de médecins et pharmaciens cherchent dans la littérature si celui-ci a déjà été décrit, auquel cas cela confirmerait à leurs yeux l'imputabilité de l'effet indésirable au médicament. Mais s'il est impossible de trouver un cas similaire dans la littérature, ils auront tendance à ne pas signaler l'effet indésirable médicamenteux suspecté,

ce qui est une traduction du « manque d'assurance » décrit par Inman, alors que ce serait une notification très instructive puisque correspondant à un évènement jamais décrit. Il faut bien que quelqu'un « se jette à l'eau » et publie ou déclare pour la première fois chaque effet indésirable médicamenteux, même si ce n'est qu'une suspicion : charge ensuite aux spécialistes de la pharmacovigilance d'établir l'imputabilité, en se basant si besoin sur un ensemble de cas. C'est là toute la force d'un système de vigilance national ou international : centraliser les informations pour en faire un faisceau d'arguments.

Un professionnel de santé va donc avoir tendance à ne pas déclarer un effet indésirable jamais décrit, de la même façon qu'il aura tendance à ne pas déclarer un effet indésirable très bien connu (ou dont il pense qu'il l'est, ce qui est particulièrement le cas pour les médicaments anciens ¹¹) : il y a semble-t-il entre les deux un niveau de connaissance préalable de l'effet indésirable constaté qui incite à déclarer sans perdre son temps (pour quelque chose de déjà connu) et sans craindre de risquer sa réputation en signalant un évènement dont on n'est pas certain.

7.2. LA CHARGE DE TRAVAIL

La sous-notification est d'autant plus importante que la charge de travail est grande ¹⁶⁰. Parfois les médecins ne notifient pas un effet indésirable par crainte de devoir fournir des renseignements complémentaires et que cela occasionne du travail supplémentaire ¹¹.

7.3. LES RELATIONS ENTRE LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les pharmaciens justifient souvent l'insuffisance de leurs notifications au système de pharmacovigilance par le fait qu'ils considèrent qu'il s'agit plutôt de la responsabilité des

médecins⁹⁰. Pourtant, le pharmacien est parfois le seul professionnel de santé à connaître la totalité des traitements pris par le patient, lorsque ce dernier lui présente plusieurs ordonnances provenant de médecins différents, ou en cas de vente de médicaments sans ordonnance, et il peut donc être le mieux placé pour suspecter un effet indésirable¹¹.

Les autres professionnels de santé ni médecins ni pharmaciens (sages-femmes, chirurgiens dentistes, infirmières et autres paramédicaux...) signalent peu les effets indésirables au système de pharmacovigilance alors qu'ils alertent fréquemment les médecins sur leur survenue¹¹. Selon certains, les infirmiers qui voudraient signaler un effet indésirable hésitent à le faire de peur que la survenue de l'effet indésirable soit assimilée à une faute ou une erreur du médecin prescripteur¹¹.

Certains médecins constatant un effet indésirable lié à un médicament prescrit par un confrère estiment que ce n'est pas à eux mais au prescripteur de le signaler¹⁴⁹. D'autres imaginent que l'évènement indésirable présenté par le patient a déjà été notifié par un confrère¹¹.

7.4. LE MANQUE D'HABITUDE, DE CULTURE DE SECURITE : BEAUCOUP DE PROFESSIONNELS DE SANTE NE PENSENT TOUT SIMPLEMENT PAS A NOTIFIER^{88 15 153}

De même que les scandales médiatiques autour des effets indésirables médicamenteux, les mesures de promotion de la pharmacovigilance (formation initiale, formation continue régulière...) ont pour effet d'augmenter le taux de notification. Par exemple, la réception régulière d'une lettre d'information électronique accompagnée d'un formulaire de déclaration augmente le nombre de notifications des médecins généralistes¹⁵³. On peut

faire plusieurs hypothèses pour expliquer l'efficacité de ces newsletters : aident-elles les médecins à moins oublier de déclarer ? les culpabilisent-elles de ne pas remplir une de leurs obligations ? les forment-elles à la technique de la notification ? est-ce juste l'effet de l'envoi conjoint d'un formulaire de déclaration, qui évite d'avoir à en chercher un exemplaire ? Il semblerait que les deux interventions (envoi de la newsletter et envoi d'un formulaire avec le bulletin) aient des effets positifs synergiques ¹⁶¹.

Le retour d'information du système de pharmacovigilance vers les médecins ayant effectué une notification (remerciements, information sur une éventuelle connaissance antérieure de l'effet indésirable signalé, estimation de l'imputabilité...) fait partie des moyens de stimuler les notifications. Il est apprécié par les médecins et favorise le fait qu'ils continuent à notifier à l'avenir : il importe aux médecins qui notifient un effet indésirable médicamenteux de savoir que l'autorité chargée de la pharmacovigilance a fait quelque chose de leur déclaration ¹⁶². De plus ce retour d'information influence fréquemment la pratique quotidienne des médecins en termes d'utilisation des médicaments, *a fortiori* pour les généralistes ¹⁶².

Les médecins notifient davantage d'effets indésirables médicamenteux s'ils sont stimulés, encouragés à signaler un effet indésirable médicamenteux précis (jusqu'à plus de 300 fois plus fréquemment dans le cadre de la notification « renforcée ») ⁷⁷.

7.5. AUTRES RAISONS

La consommation du médicament responsable n'est pas toujours connue du médecin, tout simplement ¹¹, souvent suite à une insuffisance dans la communication :

- prescription par un confrère,

- médicament conseil,
- automédication (éventuellement avec des médicaments « traditionnels » ou des compléments alimentaires pouvant présenter des problèmes de qualité, des médicaments achetés par correspondance, des médicaments de prescription restant d'un précédent traitement, des médicaments prescrits à un proche). D'autant plus que les médicaments disponibles sans ordonnances ont souvent l'image de médicaments non dangereux aux yeux du public. Le praticien peut oublier d'interroger son patient à ce sujet, le patient peut oublier consciemment ou non d'en parler, surtout si l'un et l'autre ne pensent pas à l'hypothèse de l'iatrogénie.

Les raisons de la sous-notification peuvent être sensiblement différentes selon la spécialité et le mode d'exercice. Par exemple, une enquête menée au Canada auprès de pharmaciens et médecins exerçant dans un hôpital mère-enfant ¹⁵² a identifié 4 obstacles majeurs à la déclaration des effets indésirables médicamenteux :

1. la pharmacovigilance est considérée comme un idéal irréaliste, une utopie
2. les autorités chargées de la pharmacovigilance paraissent virtuelles et lointaines
3. les professionnels de santé ne se sentent pas concernés par les risques associés aux médicaments qu'ils utilisent
4. les professionnels de santé doutent de leur capacité à rapporter les effets indésirables

Il y a néanmoins des freins universels, puisque, par exemple, dans cette même étude il a été mis en évidence comme dans tant d'autres que les médecins sont réticents à notifier les effets indésirables médicamenteux dont ils ne sont pas certains.

Deux autres explications potentielles ne sont pas évoquées dans la littérature que nous avons consultée (hormis récemment dans la littérature grise pour la seconde) et mériteraient pourtant peut-être d'être étudiées car elles semblent fréquentes dans la pratique :

- le conseil téléphonique : souvent, les patients nous appellent par téléphone pour signaler ce qui pourrait être un effet indésirable, et lorsque cela paraît plausible il est fréquent, lorsque la tolérance semble le permettre, que l'on dise simplement au patient d'arrêter le traitement et de nous recontacter en cas d'aggravation ou de persistance des symptômes, quitte à lui conseiller ou prescrire un traitement adapté sans forcément le revoir en consultation pour cela. L'évènement indésirable n'est alors pas signalé parce qu'on n'y pense pas sur le moment (ou parce qu'on est occupé par ailleurs), ou parce qu'on n'a pas constaté l'évènement de nos propres yeux,
- « on ne m'y reprendra pas... » : à plusieurs reprises, j'ai eu l'occasion d'entendre des médecins expliquer qu'ils avaient notifié un effet indésirable une fois, mais qu'ils avaient ensuite été recontactés pour un complément d'information par le CRPV ou le laboratoire pharmaceutique (selon la structure à laquelle ils avaient signalé l'évènement indésirable): pour eux, le problème n'est pas la durée de la notification, c'est le sentiment de mettre le doigt dans un engrenage qui va leur demander beaucoup de temps et de travail par la suite. Les commentaires de plusieurs médecins sont allés en ce sens dans des travaux de thèse récents^{136 164} : « J'ai fait une fois l'erreur d'appeler le CRPV et je ne le ferai plus. Les renseignements demandés après sont trop nombreux ça prend un temps monstre » ; « C'était tellement compliqué, j'ai perdu tellement de temps que je n'ai jamais recommencé et en plus il n'y a jamais eu de suite! » ; « Le gros problème, c'est que le dossier qu'ils envoient prend énormément de temps à remplir » ;

« Ca ne demande pas du temps au niveau de la déclaration initiale, mais comme vous l'aviez dit tout à l'heure, après on reçoit un courrier toutes les semaines pour savoir si... ».

8. LES MEDECINS GENERALISTES ET LA PHARMACOVIGILANCE

Sur la période 1986-2001, seuls 17% des évènements indésirables rapportés aux CRPV français émanaient de médecins généralistes, versus 74% pour les spécialistes (5% pour les pharmaciens, 3% pour les paramédicaux et 1% pour les autres rapporteurs, mais seuls les médecins avaient l'obligation de notification sur l'ensemble de la période de l'étude)⁶². Sur cette période, le taux de déclaration est passé de 28 à 18 notifications pour 1000 généralistes et par an, diminuant lentement, alors qu'à l'inverse il a augmenté, de 71 à 133 pour 1000 spécialistes et par an. La part des médecins généralistes (mais pas nécessairement le nombre absolu de leurs notifications, puisque le nombre total de notifications ne fait qu'augmenter) a encore diminué par la suite, puisqu'en 2010 elle était de 7%⁹².

Les médecins généralistes hollandais notifient eux aussi de moins en moins les évènements indésirables. Ceux qui effectuent le plus de notifications sont ceux qui sont le plus intéressés par la pharmacologie et qui ont une meilleure connaissance des modalités de notification¹⁵⁸. Par contre, les médecins généralistes volontaires pour participer à des études de pharmaco-épidémiologie ou à des essais thérapeutiques (et formés à cet exercice, qu'ils ont déjà pratiqué), dont on pourrait penser qu'ils sont plus investis dans les missions de recherche/santé publique, ne déclarent en fait pas d'avantage d'effets indésirables médicamenteux que la moyenne des médecins généralistes, et les types d'effets indésirables déclarés ne diffèrent pas dans les deux groupes⁴⁴.

Paradoxalement, plus le volume de prescription des médecins généralistes est grand, et moins ils notifient d'évènements indésirables¹⁶³.

Trois fois sur 4, les notifications d'effets indésirables par les médecins généralistes au CRPV se font initialement par téléphone⁸⁸. Rappelons que s'il existe un formulaire officiel de déclaration (cerfa n°10011*03), tout autre moyen est acceptable⁶². Le plus souvent (78% des cas), les médecins généralistes à l'origine des notifications ont contacté le CRPV initialement pour poser une question et non pour effectuer directement une déclaration (seuls 22% sont dans ce dernier cas)⁸⁸. Pour expliquer ce chiffre élevé, on rappellera que les CRPV, intégrés aux services de pharmacologie des CHU, ont également une mission d'information.

Selon un échantillon de médecins généralistes des Bouches-du-Rhône interrogés mi-2011, les principaux freins à la déclaration des événements indésirables médicamenteux sont la méconnaissance des modalités de déclaration et la longueur de la procédure¹⁶⁴. S'ils jugent qu'un événement indésirable qu'ils ont observé justifie une déclaration, ils ne sont que 49,5% à envisager de contacter le CRPV dont ils dépendent, contre 30,9% pour l'exploitant du médicament et 19,6% pour le centre antipoison. 53,8% estiment ne pas savoir comment déclarer un événement indésirable médicamenteux. 68,1% estiment que le temps nécessaire pour effectuer une notification ne devrait pas dépasser 5 minutes pour que cela soit applicable en pratique quotidienne.

Beaucoup de médecins généralistes connaissent mal les principes de base de la pharmacovigilance : méconnaissance de la raison d'être et des modalités de la notification spontanée, méconnaissance des événements à déclarer, croyance qu'il faut être sûr de l'imputabilité pour déclarer, etc.^{136 164 165}. Il faut poursuivre les efforts de formation et d'information, afin d'augmenter le nombre de notifications spontanées, en espérant que la pharmacovigilance fera ainsi partie un jour de la routine de la plupart des cliniciens.

PROJET ETUDIE

1. UNE PROPOSITION ORIGINALE POUR ENRICHIR LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE EN MEDECINE GENERALE

1.1. ORIGINE DU PROJET

L'Institut de Recherche en Médecine Générale (IRMG) effectue des recherches en s'appuyant sur un réseau de médecins généralistes français. Ce réseau est sous-employé parce que l'industrie pharmaceutique effectue de moins en moins d'études en France.

L'Unité Méthodologie et Etudes Post-Inscriptions (UMEPI), service la HAS, a fait part à l'IRMG

- de l'intérêt d'un réseau représentatif pour décrire et caractériser l'utilisation des médicaments en situation réelle de prescription, ainsi que les effets indésirables éventuels, de façon plus précise que les données fournies par les panels Cegedim ou IMS,
- des besoins des commissions du médicament, la Commission de la Transparence notamment, d'avoir un interlocuteur professionnel capable de répondre rapidement à des questions ponctuelles sur l'utilisation réelle des médicaments (qui peuvent se poser lors de l'examen d'un dossier), et qui pourrait également participer à des études de suivi post-AMM.

A l'AFSSAPS, au département Surveillance des risques et usages du médicament, s'est également posée la question de savoir si les associations de médecins sont capables de relayer rapidement des informations.

L'IRMG a alors eu l'idée de créer un réseau de surveillance post-inscription du médicament en médecine générale, complémentaire du système classique de pharmacovigilance (notifications spontanées, CRPV...), avec 3 axes de travail.

1.2. PREMIERE MISSION, LE VOLET NOTIFICATION : UN COMPROMIS ENTRE UTOPIE ET REALITE

On l'a vu, la sous-notification est l'inconvénient majeur du système des notifications spontanées, parce qu'elle retarde l'émission de signaux de pharmacovigilance, mais aussi parce qu'elle empêche d'utiliser les notifications spontanées pour calculer la fréquence des effets indésirables. D'où l'utilité d'autres méthodes utilisées en pharmacovigilance, en particulier les études de cohortes, pour les calculs de fréquence. Un autre moyen de contourner le problème serait tout simplement... qu'il n'y ait pas de sous-notification ! Dans cette hypothèse utopique, les alertes de pharmacovigilance seraient déclenchées plus tôt et on connaîtrait précisément le numérateur des calculs d'incidence et de prévalence.

Alors qu'on ne peut raisonnablement espérer la notification exhaustive de tout évènement indésirable nécessitant une déclaration, on peut imaginer qu'il soit possible d'atteindre cet objectif, ou de s'en approcher, au sein d'un groupe restreint de professionnels de santé volontaires. En l'occurrence des médecins généralistes. Des généralistes, parce qu'ils notifient beaucoup moins que les spécialistes, d'où l'espoir d'augmenter sensiblement le nombre des notifications, et parce qu'ils sont au cœur de la prise en charge médicale des patients : ils sont réputés connaître tous les traitements pris par leurs patients, suivent tous types de patients, coordonnent les soins spécialisés... Il faudrait néanmoins donner à ces volontaires motivés les moyens de s'acquitter de la tâche, faute de quoi ils n'effectueront pas plus de notifications qu'à l'heure actuelle.

Le premier objectif du projet consiste donc à créer un réseau de médecins généralistes particulièrement impliqués dans la déclaration des effets indésirables médicamenteux, à l'instar d'autres réseaux de surveillance (« réseaux sentinelles »), tels que par exemple :

- le réseau des GROG, qui renseignent, en se basant entre autres sur les notifications de médecins et pharmaciens volontaires, sur l'incidence hebdomadaire dans la population générale des infections respiratoires aiguës, de la grippe et de la bronchiolite, ainsi que sur les germes impliqués ¹⁶⁶,
- le réseau Sentinelles, coordonné par l'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), qui surveille, en 2012, l'incidence hebdomadaire de 7 maladies infectieuses (syndromes grippaux, urétrite masculine, oreillons, varicelle, zona, diarrhée aiguë, borréliose de Lyme) et des suicides et tentatives de suicide, en se basant sur les déclarations de 1300 médecins généralistes libéraux volontaires ¹⁶⁷. Le réseau Sentinelles réalise aussi des études ponctuelles épidémiologiques et cliniques.

Cela permettrait idéalement d'évaluer la fréquence des effets indésirables sans recourir à des études supplémentaires du type études de cohortes. L'idée n'est pas non plus de faire une base de recueil automatisée, telle que les bases CEGEDIM ou GPRD, du fait notamment que ces bases de données ne permettent pas les deux autres missions envisagées.

1.3. DEUXIEME MISSION, LE VOLET ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES ET NOTAMMENT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES

En plus de la mission de notification exhaustive, le réseau participerait à des études de pharmaco-épidémiologie en situation réelle de prescription et d'utilisation, dans le cadre par exemple de plans de gestion des risques.

1.4. TROISIEME MISSION, LE VOLET PANEL REPRESENTATIF SONDABLE A TOUT MOMENT

Il s'agirait de répondre de façon très réactive à des questions ponctuelles qui peuvent se poser sur l'utilisation réelle du médicament lors de l'examen d'un dossier au sein des agences de sécurité sanitaire, quand les réponses ne sont pas fournies par une étude déjà réalisée.

Ce serait une sorte de sondage, réalisé rapidement auprès d'un échantillon de médecins généralistes, quand la question ne mérite pas *a priori* qu'une véritable étude soit effectuée, ou pour prendre des mesures en attendant les résultats d'une étude qui sera conduite sur ce sujet. Par exemple pour évaluer le mésusage (savoir si un médicament est utilisé en dehors des indications de l'AMM, ou dans quelle mesure la surveillance clinique et/ou biologique recommandée est effectuée en pratique...), ou pour estimer l'importance du défaut d'observance...

1.5. PARTENARIAT IRMG - SFTG

La Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG), fondée en 1977, est l'une des quatre sociétés savantes françaises en médecine générale. Ses activités s'étendent dans les domaines de la formation médicale continue, de la recherche, des sciences humaines et de l'épidémiologie¹⁶⁸. Elle a posé dans sa charte le principe de l'indépendance vis-à-vis de l'industrie des produits de santé, pour son fonctionnement et dans ses interventions.

En 2009, l'IRMG a souhaité s'associer pour ce projet à la SFTG afin d'augmenter le nombre de médecins généralistes impliqués dans le réseau, ses effectifs ne semblant pas suffisants. De plus, les deux structures sont inégalement réparties sur le territoire français et

là où l'une est peu représentée, l'autre l'est généralement davantage, de sorte que leur association permettrait de couvrir le territoire de façon plus homogène.

Il a été envisagé de transférer dans un second temps la gouvernance de ce réseau au Collège de la Médecine Générale, qui en 2009 n'avait pas encore été constitué.

1.6. ORGANISATION DU RESEAU PROPOSE PAR L'IRMG

Le système français de pharmacovigilance est décentralisé et comporte 3 niveaux (professionnels de santé, CRPV, ANSM). Le système européen reproduit le même type d'architecture, avec la décentralisation du recueil d'informations et de l'analyse de certaines de ces données sur chaque Etat membre, alors que la prise de décision et une partie de l'évaluation sont centralisées au niveau de l'EMA ²⁹.

Le réseau de pharmacovigilance imaginé ici (**figure 5**) serait lui aussi décentralisé pour le recueil des informations, et centralisé pour l'interprétation des données, avec 3 niveaux :

- un groupe de médecins généralistes volontaires aussi représentatif que possible de l'ensemble des médecins généralistes, constituant ce que l'on a appelé le cercle 2, ayant pour missions de notifier de façon aussi exhaustive que possible les événements indésirables qu'ils observent (en se limitant éventuellement aux événements graves et inconnus) et de participer aux études post-AMM,
- des coordonnateurs (cercle 1), membres de la SFTG et de l'IRMG, chargés notamment de recruter dans leur entourage les médecins du cercle 2 et de faire le lien avec le 3^e niveau, mais affectés aussi à la mission consistant à répondre aux questions des agences sanitaires,
- une « direction », en lien avec les agences sanitaires, chargée de l'interprétation des données, du lancement des projets de recherche...

En termes d'effectifs, l'IRMG a envisagé un cercle 1 d'environ 300 médecins (dont éventuellement une quinzaine de responsables régionaux, ce qui pourrait constituer un troisième niveau), chacun coordonnant environ 5 médecins du cercle 2, avec au minimum 1000 médecins dans le cercle 2. La représentativité du cercle 2 serait à valider par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES). L'IRMG pense pouvoir recruter 250 de ses membres pour le cercle 1.

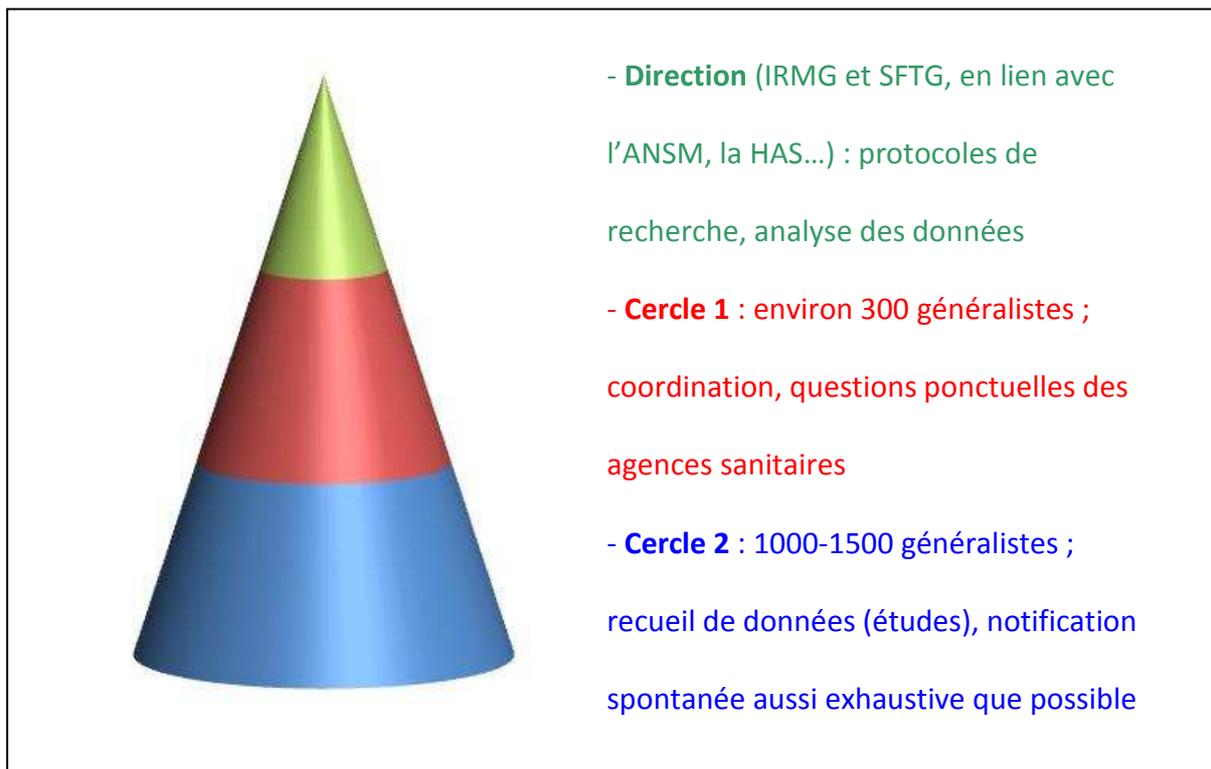


Figure 5 : le projet de réseau de pharmacovigilance IRMG-SFTG

2. QUELLE EST LA FAISABILITE D'UN TEL RESEAU ?

Intéressés par ce projet de réseau, les membres du groupe recherche de la SFTG ont proposé que le réseau pourrait participer également à des études réalisées en vue d'une extension d'AMM. Ils se sont néanmoins posé la question de la faisabilité du réseau, afin de savoir s'il était raisonnable de s'y impliquer. Deux questions principales ont été soulevées :

- **Y-a-t-il des médecins généralistes intéressés par ce projet ? Ne serait-ce que pour participer au cercle 1.** La sous-notification en matière de pharmacovigilance étant bien connue, on peut se demander si l'on parviendra à réunir un nombre conséquent de volontaires au sein de la SFTG,
- **Quel financement pour le réseau ? Quelle rémunération pour ses membres ?** Dès la présentation du projet au groupe recherche, certains médecins présents ont suggéré que sa réussite était probablement conditionnée à la rémunération des médecins volontaires, faute de quoi ces derniers seraient sans doute bien rares.

De là est née d'abord l'idée d'étudier la faisabilité du réseau de pharmacovigilance tel que l'a proposé l'IRMG, y compris la faisabilité de l'implication de la SFTG.

Le sujet de notre recherche a ensuite rapidement évolué vers une question moins vaste que la faisabilité dans toutes ses dimensions, et le cadre de cette recherche a lui évolué vers un contexte moins précis que celui de seul réseau IRMG-SFTG.

C'est ainsi qu'il a finalement été décidé de réaliser une étude auprès des médecins généralistes interlocuteurs de la SFTG, afin de déterminer quelles seraient les motivations, les réticences et les conditions des médecins généralistes quant à leur participation à un travail sur la pharmacovigilance quel qu'il soit (objectif principal) ; les objectifs secondaires étant d'identifier quelles missions ils seraient prêts à assumer dans un réseau tel que celui

imaginé par l'IRMG et de savoir si l'on peut espérer trouver des volontaires pour recruter et coordonner d'autres volontaires. Par le choix de ces objectifs secondaires, notre travail peut être considéré comme une étude pilote sur la faisabilité de la participation de la SFTG au réseau envisagé par l'IRMG.

METHODES

Pour répondre à la question posée, nous avons réalisé une étude transversale descriptive par envoi de questionnaires anonymes.

1. SELECTION DE L'ECHANTILLON

1.1. POPULATION ETUDIEE

Le but de notre travail était d'étudier les motivations des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance d'une manière générale, mais avec l'arrière-pensée tout de même du projet d'un réseau impliquant la SFTG. Il a donc été décidé d'interroger les médecins de la SFTG.

La définition de la population étudiée varie selon que l'on entend par « les médecins de la SFTG » : parle-t-on des adhérents de la SFTG ou de tous les médecins ayant participé aux activités qu'elle propose (séminaires de formation médicale continue, recherche, colloques...), l'adhésion n'étant pas obligatoire dans cette association.

Nous avons sollicité tous les médecins généralistes présents dans le carnet d'adresses de la SFTG et lui ayant communiqué une adresse e-mail. Parmi eux, certains adhèrent à la SFTG, d'autres non. Pour des raisons techniques et de mode de fonctionnement, il n'a pas été possible d'interroger les membres de l'IRMG.

1.2. PRE-RECRUTEMENT

Le département recherche de la SFTG a adressé début décembre 2009 un message électronique aux médecins précités. Ce message (que nous appelleront message de pré-recrutement) constituait une invitation à participer à une ou plusieurs études parmi 3 travaux de thèse de doctorat en médecine générale menés en collaboration avec la SFTG :

- un travail sur l'inertie thérapeutique des médecins généralistes en matière de traitement hypotenseur (par Salah Bencherif et Sébastien Khau, sous la direction du Dr François Bloede et du Pr Hector Falcoff),
- un travail sur la couverture vaccinale DTP-coqueluche-hépatite B des adultes âgés de 20 à 30 ans (par Zoé Thoux et Philippe Chauvel, sous la direction du Pr Serge Gilberg),
- notre travail sur la création d'un réseau de pharmacovigilance.

Les volontaires désireux de participer à un ou plusieurs de ces projets devaient se manifester par retour d'e-mail. Une relance a été effectuée, toujours par la voie électronique, deux semaines plus tard.

Notre projet était présenté de la façon suivante : « La pharmacovigilance repose en France sur la notification spontanée des effets indésirables des médicaments par les médecins généralistes. Bien qu'obligatoires, les déclarations se font de plus en plus rares. Les autorités de santé ont besoin pourtant d'informations précises sur l'utilisation des médicaments en pratique réelle. Seriez-vous intéressé(e) pour participer à un réseau de pharmacovigilance (sorte de réseau de médecins sentinelles sur le médicament) ? Quelles seraient les conditions de la faisabilité d'un tel réseau ? ».

Les messages des médecins volontaires pour participer à notre projet (ou à un ou plusieurs projets parmi lesquels figurait le nôtre), ou demandeurs d'éclaircissements, ou émettant des critiques vis-à-vis du projet de réseau, en somme tous ceux qui ont manifesté un intérêt quelconque pour le projet, nous ont été transmis. Par la suite, nous appelleront leurs auteurs médecins « pré-recrutés ».

1.3. RECRUTEMENT

Nous avons alors adressé à ces médecins « pré-recrutés » un nouveau message (que nous appelleront message de recrutement), qui comportait :

- une adresse mail et un numéro de téléphone où nous joindre directement en cas de besoin,
- le cas échéant, une réponse individualisée à leurs questions ou critiques,
- l'information que l'objectif de notre étude était d'étudier la faisabilité d'un réseau de pharmacovigilance dédié à la médecine générale,
- la confirmation qu'ils faisaient désormais partie d'un groupe de médecins de la SFTG potentiellement volontaires pour participer à un nouveau réseau de pharmacovigilance ; ou, s'ils ne s'étaient pas portés volontaires (hésitant entre plusieurs projets ou ayant uniquement formulé des critiques vis-à-vis du projet), une nouvelle invitation à se porter volontaires,
- la demande qu'ils renvoient leurs coordonnées postales et téléphoniques lorsqu'ils ne les avaient pas déjà fournies afin de pouvoir leur adresser un questionnaire après quelques semaines.

Cette étape de recrutement nous a semblé nécessaire du fait que de nombreux médecins hésitaient entre notre projet et l'un des deux autres.

Notre projet ne rencontrant au terme du pré-recrutement et du recrutement que peu de succès (cf. Résultats partie 2), nous avons décidé dans un second temps d'interroger tous les médecins qui avaient manifesté un intérêt initial pour notre projet, c'est-à-dire les « pré-recrutés ». Si bien que le pré-recrutement a tenu lieu de recrutement.

2. INTERVENTION

2.1. ELABORATION D'UN QUESTIONNAIRE

Le questionnaire était anonyme pour que les médecins interrogés ressentent une liberté de parole maximale.

Il s'inspirait en partie de données de la littérature sur la motivation des médecins à participer à des recherches ou à notifier les effets indésirables des médicaments.

2.2. TEST DU QUESTIONNAIRE

Au cours de deux nouvelles réunions en janvier et février 2010^a avec tout ou partie du groupe recherche de la SFTG (qui compte une quinzaine de membres), le contenu du questionnaire a été soumis à la critique, en même temps que la question de recherche évoluait. Une seconde version a ainsi été élaborée, plus courte, en s'attachant moins à la faisabilité du réseau de pharmacovigilance IRMG-SFTG (qui était le thème initialement retenu pour notre étude) qu'aux motivations et aux freins pour participer à un travail sur la pharmacovigilance en général.

Le questionnaire comportait quatre parties :

- caractérisation des médecins répondants,
- leur expérience en matière de pharmacovigilance,
- identification de leurs motivations et de leurs réticences à travailler sur la pharmacovigilance, et du type de travail qu'ils étaient prêts à assurer,
- désir de participer au réseau SFTG-IRMG.

^a Donc après le pré-recrutement et le recrutement.

Les trois premières parties concernaient l'objet de la question de recherche, en plaçant les médecins interrogés dans l'hypothèse générale d'un travail sur la pharmacovigilance et sur les médicaments. Sans aborder l'hypothèse du réseau imaginé par l'IRMG (ni même d'un réseau de pharmacovigilance d'ailleurs).

La dernière partie du questionnaire, sorte de « bonus », plaçait les médecins interrogés dans le cas particulier du projet IRMG-SFTG, qu'il a donc fallu leur présenter, ce qui a été fait à la fois dans le message électronique envoyé aux « pré-recrutés » et dans le questionnaire.

Pour améliorer cette seconde version et y ajouter des possibilités de réponses qui auraient pu être oubliées, deux médecins généralistes ont été interviewés, fin mars et début mai 2010. Ces interviews ont aussi été l'occasion d'obtenir des réponses plus détaillées et argumentées, plus qualitatives, que ne le permet un questionnaire. Leur synthèse figure à la partie 1 du chapitre Résultats. Les deux médecins en question ont été recommandés par des membres du groupe recherche de la SFTG :

- l'un a répondu favorablement au pré-recrutement et au recrutement. Il a été choisi en raison de sa qualité d'expert généraliste dans de multiples séminaires de formation médicale continue,
- l'autre a répondu favorablement au pré-recrutement sans préciser à quel(s) projet(s) il souhaitait participer. Comme il n'a pas donné suite au message de recrutement, nous avons considéré qu'il n'était *a priori* pas intéressé par notre projet, et son opinion était d'autant plus intéressante. Ce médecin a été choisi du fait de son expérience notoire dans le domaine de la pharmacovigilance.

Les entretiens se sont déroulés dans leurs cabinets de consultation respectifs. Ils ont acceptés d'être enregistrés avec un dictaphone. Ils se sont exprimés au sujet de la pharmacovigilance et d'un éventuel réseau de pharmacovigilance. Un guide d'entretien avait été rédigé, à partir de la deuxième version du questionnaire, afin que les principaux sujets soient abordés lors de la conversation ; les questions ont d'abord été posées de façon ouverte, sans proposition de réponse, et dans un second temps lorsqu'il était nécessaire de relancer la conversation des propositions de réponse présentes dans la deuxième version du questionnaire ont été soumises.

Une troisième et dernière version du questionnaire a été réalisée pour tenir compte des enseignements tirés des deux entretiens, avec l'ajout de plusieurs items. Cette version définitive est reproduite à la **figure 6**.

Questionnaire sur
La motivation des médecins généralistes à participer à un réseau de pharmacovigilance

1^{ère} partie : pour mieux vous connaître

Age : ___ ans. Sexe : féminin masculin Année de votre installation : _____

Votre spécialité : médecine générale autre (préciser) _____

Dans quel département exercez-vous ? _____

Votre type d'activité :

rural semi-rural urbain
 libéral mixte salarié

Avez-vous une ou plusieurs activités de soins particulières ? oui non

Si oui lesquelles ? homéopathie acupuncture mésothérapie médecine du sport
 autre(s) (préciser) _____

Quel pourcentage de vos soins cette ou ces activités représentent-elles environ ? ___%

Avez-vous d'autres activités professionnelles que les soins (formateur en formation médicale continue, formateur en formation médicale initiale, maître de stage accueillant des internes en médecine générale, conseiller de l'Ordre, syndicats, régulation...) ?

oui non. Si oui, lesquelles : _____

Faites-vous partie d'un ou plusieurs réseaux (réseaux de soins, réseaux sentinelles...) ?

oui non. Si oui, lesquels : _____

Participez-vous à des essais cliniques, des enquêtes épidémiologiques, des études de laboratoires ? jamais moins d'une fois par an au moins une fois par an

2^e partie : pour connaître votre expérience de la pharmacovigilance

Avez-vous déjà fait au moins une notification à un Centre Régional de Pharmacovigilance ? oui non

Avez-vous fait au moins une notification au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez en 2009 ? oui non

Ressentez-vous le besoin d'une formation à la pharmacovigilance ? oui non

3^e partie : pour connaître les motivations (et les freins) à votre éventuelle participation à un travail sur la pharmacovigilance

Qu'est-ce qui motiverait votre participation à un travail sur la pharmacovigilance ?
(plusieurs réponses possibles)

pertinence pour la santé publique intérêt scientifique bénéfique pour votre pratique
 patientèle adaptée aux études bonnes relations avec le promoteur des études
 rétribution satisfaisante autres (préciser) _____

Quels seraient au contraire les freins à votre participation à un tel travail ? (plusieurs réponses possibles)

- manque d'intérêt pour la recherche manque d'intérêt pour la pharmacovigilance
 surcharge de travail absence de rémunération autres (préciser) _____
-

Parmi les missions suivantes, lesquelles accepteriez-vous dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance ? (plusieurs réponses possibles) :

- répondre de façon réactive (quelques heures à quelques jours) à des questions ponctuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'utilisation des médicaments
 notifier de façon exhaustive les effets indésirables bénins et attendus des médicaments que prennent vos patients (même sans preuve de leur imputabilité)
 notifier de façon exhaustive les effets indésirables graves ou inattendus des médicaments que prennent vos patients (même sans preuve de leur imputabilité)
 recueillir des données dans le cadre d'études de pharmaco-épidémiologie
 en dehors du recueil de données, participer aux recherches (élaboration des protocoles, analyses des données, publications...)
 recruter et coordonner des médecins généralistes dont vous êtes proche (associés, amis, connaissances exerçant dans le même département...) pour qu'ils participent au même travail.
Le cas échéant, combien pensez-vous pouvoir en mobiliser ? _____
 participer à des recherches dépassant le cadre de la pharmacovigilance (en particulier des études d'extension d'Autorisation de Mise sur le Marché)

Combien d'heures seriez-vous prêt(e) à consacrer chaque mois à un travail sur la pharmacovigilance ? _____

Qu'attendez-vous en échange ? (plusieurs réponses possibles)

- rémunération du travail de notification des effets indésirables. Dans ce cas, quelle serait pour vous la juste rémunération ? __ €/heure.
 rémunération du travail de recherche (études de pharmaco-épidémiologie, d'extension d'AMM). Dans ce cas, quelle serait pour vous la juste rémunération ? _____ €/heure.
 validation d'une partie de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles
 retour d'information
 autres (préciser) _____

4^e partie : un réseau de pharmacovigilance réservé aux médecins généralistes est en train de voir le jour, résultat d'un partenariat entre la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) et l'Institut de Recherche en Médecine Générale (IRMG). Ce réseau aura plusieurs objectifs :

- **lutter contre la sous-notification des effets indésirables des médicaments, phénomène qui s'amplifie d'année en année, en particulier en médecine générale,**
- **participer à des études de pharmaco-épidémiologie, en lien avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS),**
- **répondre à des questions ponctuelles des commissions du médicament de la HAS.**

Etes-vous intéressé(e) par la participation à ce réseau en tant qu'investigateur ?

- oui non

Etes-vous intéressé(e) par la participation à ce réseau en tant que coordonnateur d'environ 5 investigateurs ?

- oui non

Merci beaucoup pour votre participation.

Figure 6 : Questionnaire utilisé pour notre enquête (pages 129 et 130)

2.3. ENVOI DU QUESTIONNAIRE

L'acheminement postal a été préféré à la voie électronique dans un souci de praticité pour les médecins interrogés, dans le but (espéré mais non démontré) d'améliorer le taux de réponses. Les adresses manquantes (celles des « pré-recrutés » n'ayant pas répondu au message de recrutement) ont été fournies par le secrétariat de la SFTG.

Les courriers ont été envoyés le 11 juin 2010. Avant la médiatisation de l'« affaire Mediator® » en novembre 2010.

Chaque médecin « recruté » a reçu un questionnaire de deux pages, un courrier d'accompagnement (différent pour les volontaires recrutés et pour les « pré-recrutés » n'ayant pas donné suite au message de recrutement) et une enveloppe réponse affranchie. Le questionnaire n'a naturellement pas été envoyé aux deux médecins interviewés.

2.4. NOUS N'AVONS PAS EFFECTUE DE RELANCE

Etant donné le bon taux de réponse (cf. paragraphe 2 du chapitre Résultats), l'anonymat qui aurait obligé à relancer tous les médecins, et la volonté de ne pas donner l'impression de harceler les médecins qui participent aux travaux de la SFTG en leur adressant des e-mails trop nombreux, nous n'avons pas procédé à une relance.

3. ANALYSE DES RESULTATS

Nous avons dans la mesure du possible essayé d'interpréter les réponses ambiguës ou incohérentes en fonction de l'ensemble des réponses des médecins en question. Lorsqu'il été impossible d'en déduire ce que le médecin souhaitait réellement exprimer, les réponses ont été enregistrées comme données manquantes. Les raisonnements suivis lorsqu'il a été nécessaire d'interpréter les réponses accompagnent les résultats.

Les données collectées au moyen du questionnaire ont été réunies dans un tableau Excel®, le logiciel Excel 2007® ayant été utilisé pour réaliser les graphiques. Les statistiques descriptives usuelles (pourcentages, moyennes, médianes...) ont été calculées en utilisant le logiciel R® version 2.11.1¹⁶⁹.

RESULTATS

1. SYNTHÈSE DES INTERVIEWS DE DEUX MÉDECINS GÉNÉRALISTES AU SUJET DE LA PHARMACOVIGILANCE ET D'UN ÉVENTUEL RÉSEAU DE PHARMACOVIGILANCE

1.1. PREMIER MÉDECIN

C'est une femme de 49 ans. Elle s'est installée à Paris en 1987. Elle a une activité mixte : libérale pour ce qui est des soins, et salariée en sa qualité de maître de stage et enseignante à la faculté. Elle n'a pas d'orientation particulière (type homéopathie, acupuncture, médecine du sport...). Outre la formation médicale initiale (FMI), elle participe à la formation médicale continue (FMC) au sein de la SFTG, et fait partie de groupes d'échange de pratique. Elle collabore à 2 réseaux de soins : un réseau diabète et un réseau de soins palliatifs. Elle ne participe pas à des études organisées par les laboratoires pharmaceutiques, mais elle prend part à des études par le biais de thèses ou par celui de la faculté.

Elle a une certaine expérience de la pharmacovigilance : elle a certes déjà fait des déclarations au centre régional de pharmacovigilance, et notamment au moins une fois l'an passé (en 2009), mais a également fait un stage de 6 mois dans un centre de pharmacovigilance durant son internat. Elle est intéressée par la pharmacologie et s'interroge sur les médicaments, leurs actions et leurs interactions.

Concernant le projet de réseau de pharmacovigilance, elle estime qu'un réseau serait une excellente chose pour améliorer le retour des notifications d'effets indésirables, notamment pour éduquer les médecins à notifier les effets indésirables. Elle serait également intéressée par un réseau participant à des études de pharmaco-épidémiologie. Par contre, pour ce qui est de répondre à des questions ponctuelles des commissions du médicament de la Haute Autorité de Santé, elle trouve que ce serait une lourde charge de travail supplémentaire.

A propos de l'organisation du réseau (gestion d'un petit groupe d'environ cinq investigateurs par un coordonnateur, sachant que les coordonnateurs référerait à des coordonnateurs régionaux eux-mêmes en relation avec les directions de la SFTG et de l'IRMG, eux-mêmes en relation avec l'AFSSAPS et la HAS), elle trouve que c'est une organisation très lourde et n'en voit *a priori* pas l'intérêt d'après les éléments que nous avons pu lui fournir, surtout vue la fréquence assez faible des évènements à notifier.

De son point de vue, ce qui motivera des médecins généralistes à participer à un réseau de pharmacovigilance, c'est avant tout le sentiment « que ça va leur apporter quelque chose dans leur pratique de tous les jours » : améliorer leur connaissance des médicaments, pouvoir apporter des réponses à leurs patients, réfléchir à leur façon de prescrire... La motivation principale serait donc la curiosité intellectuelle. Le retour d'information lui semble donc absolument indispensable, soit pour améliorer sa pratique soit pour pouvoir répondre au problème particulier du patient chez qui s'est manifesté un effet indésirable supposé médicamenteux. Elle estime que ce qui motivera un médecin généraliste à participer à un réseau de pharmacovigilance, c'est l'intérêt de ses propres patients, bien avant son propre intérêt ou l'intérêt pour la médecine en général. Pour elle, cela fait partie de notre métier de « se poser des questions sur les effets secondaires ou les complications des médicaments » et trouverait « pervers », « malsain », que l'on soit payé pour effectuer une notification d'effet indésirable. Elle pense néanmoins qu'une rémunération motiverait bon nombre de ses confrères. Par contre, concernant la participation à des enquêtes de pharmaco-épidémiologie ou d'autres recherches, il lui semble tout à fait normal que les médecins participant soient rémunérés. Le fait que la patientèle soit bien adaptée aux études est à ses yeux une mauvaise motivation, car cela introduit un biais de recrutement

dans les études. Avoir de bonnes relations avec les promoteurs de l'étude lui semble indispensable.

A l'inverse, le frein essentiel à la participation à ce genre de réseau serait de ne pas y voir d'intérêt pour les patients. Un autre frein serait « des contraintes trop importantes par rapport à un bénéfice négligeable », ce qui ramène au thème de la surcharge de travail.

A la question de savoir ce que les médecins volontaires pourraient demander en échange de leur participation, elle répond, outre la rémunération, « un bénéfice intellectuel sur [nos] prescriptions, sur [notre] pratique ». Et que cela pourrait aussi être des points de validation de l'évaluation des pratiques professionnelles.

Les erreurs de certains réseaux de soins ou de recherche sont à ses yeux la multiplication excessive des réseaux (« Trop de réseaux tue les réseaux, donc il faut savoir ne pas être trop lourd dans les exigences »), la lourdeur administrative du réseau et l'absence de réponse aux questions posées au réseau (ce qui renvoie à la problématique du retour d'information).

1.2. SECOND MEDECIN

C'est un homme de 63 ans, qui s'est installé en 1973. Il exerce la médecine générale, sans orientation particulière, en milieu urbain dans la Seine-et-Marne, sur un mode libéral exclusif. En dehors des soins, il a une activité d'expert généraliste dans des séminaires de formation médicale continue et de maître de stage à la faculté. Il a fait partie d'un réseau ville-hôpital pour les hépatites virales et le HIV, mais n'en ressent plus le besoin désormais. Il a déjà participé à des essais cliniques et à des études épidémiologiques, mais il ne le souhaite plus. Les essais cliniques en ville lui paraissent trop compliqués, et trop peu rigoureux. Il a déjà fait des notifications d'effet indésirable médicamenteux – dont deux en 2009 – mais il estime qu'on devrait en faire environ une cinquantaine par an et que, du fait

de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux, « la pharmacovigilance est nulle en France », notamment pour évaluer la fréquence des évènements indésirables.

Du fait de son activité d'expert généraliste, il lit beaucoup d'essais randomisés sur les médicaments et il estime que les effets indésirables sont très mal pris en compte dans ce genre d'études. « J'ai dû me former à la pharmacovigilance pour analyser toutes les faiblesses des essais randomisés pour identifier les effets secondaires des médicaments », dit-il. « Les essais randomisés sont faits de telle sorte que les gens qui y participent aient le moins d'effets secondaires possible. Quand on fait un essai avec les statines, si quelqu'un dit qu'il a eu des douleurs musculaires il est exclu ; s'il fait beaucoup de bicyclette il est exclu [...]. Tous les canards boiteux, c'est-à-dire les patients qu'on a, sont exclus des essais randomisés. Donc les essais randomisés, c'est pas bon ; la pharmacovigilance, c'est pas bon non plus ; donc la seule chose qui marche, c'est des études de cohorte où on a essayé de bien mettre en évidence les risques ». Mais il est bien conscient des difficultés qu'engendre une étude de cohorte. Interrogé sur l'opportunité d'un réseau de plusieurs centaines de médecins déclarant de façon exclusive les possibles effets indésirables médicamenteux survenus chez leurs patients, il a répondu que « c'est la seule solution », sous-entendu de déterminer la fréquence réelle des effets indésirables.

Il est tout à fait d'accord sur le principe d'un réseau de généralistes sur la pharmacovigilance, tant pour la notification des effets indésirables que pour participer à des études de pharmaco-épidémiologie. « Je pense que ça s'impose, ça c'est clair. C'est une initiative incontournable », dit-il. Interrogé sur l'éventuelle redondance avec le système de pharmacovigilance en place, il répond : « Pas du tout, il n'existe pas ! »

Concernant l'organisation proposée pour le réseau, il lui semble qu'il y a trop d'échelons (de la HAS/AFSSAPS aux investigateurs en passant par l'IRMG/la SFTG, les coordonnateurs régionaux, les coordonnateurs locaux).

De son point de vue, la motivation essentielle pour que les médecins généralistes participent à un réseau de pharmacovigilance est « que l'on est dans le flou le plus total, en matière de pharmacovigilance ». Mais il ne conçoit pas qu'un tel réseau puisse voir le jour sans que ceux qui y participeront soient rémunérés : « Pour que les gens soient motivés, il faudrait qu'ils aient une rémunération car c'est du boulot. D'ailleurs personne ne déclare parce que ce n'est pas rémunéré. Et en ville faire des choses en plus qui ne sont pas rémunérées... ».

Il revient sur le fait qu'à ses yeux, dans les essais randomisés, les patients sont sélectionnés de façon à avoir le moins d'effets indésirables possible. Il prend l'exemple d'essais cliniques sur les anticoagulants où les patients également sous aspirine sont exclus. Il pense qu'une patientèle de médecin généraliste standard serait plus représentative que les échantillons des essais cliniques et que des études sur cette population auraient une meilleure puissance statistique.

Parmi les freins à la participation à un réseau de pharmacovigilance, il note essentiellement l'absence de rémunération. Et comme corolaire, la surcharge de travail. Interrogé sur l'éventuel frein que pourrait représenter le manque d'intérêt pour la pharmacovigilance, il le reconnaît et le déplore, en estimant que c'est lié à la culture médicale : « Il y a une cécité par rapport à la iatrogénèse ». Quant à savoir si le manque d'intérêt pour la recherche pourrait constituer un frein à la participation au réseau, il répond : « Autant être épicier, si on ne s'intéresse pas à la recherche médicale » !

Outre la rémunération, il pense que les médecins participant au réseau pourraient bénéficier de points de formation médicale continue, dans la mesure où leur travail au sein du réseau participerait à leur formation.

De son point de vue, les reproches qui peuvent être formulés à l'encontre des réseaux de soins ou de recherche sont leur caractère chronophage et leur mauvaise rémunération. Il estime par ailleurs que les réseaux doivent être totalement indépendants de l'industrie pharmaceutique.

1.3. CONCLUSIONS

1.3.1. **Concernant leur vision de la pharmacovigilance**

Il est intéressant de constater que l'expérience des deux médecins interrogés influence leur vision des missions de la pharmacovigilance.

Le premier médecin, qui a travaillé dans un CRPV, semble voir dans la pharmacovigilance autant un outil pour améliorer la prise en charge de certains de ses patients qu'un moyen d'optimiser l'utilisation des médicaments.

Le second médecin, qui s'intéresse surtout à la pharmacovigilance en sa qualité d'expert et de lecteur d'essais cliniques, place plutôt le débat à l'échelon de la recherche scientifique : à ses yeux, l'objectif est d'améliorer la connaissance des médicaments. S'il a qualifié de « nulle » la pharmacovigilance actuelle, du fait qu'elle sous-estime grandement l'incidence des effets indésirables graves, il a reconnu que le but des notifications d'effets indésirables médicamenteux est de déclencher des alertes et non d'estimer précisément l'incidence des effets indésirables.

1.3.2. **Concernant les motivations à participer à un travail de pharmacovigilance**

Dans les deux cas, la motivation principale semble être l'intérêt pour la santé publique, qui se confond avec la curiosité scientifique.

La rémunération semble néanmoins indispensable au second médecin pour motiver ses confrères à participer. Alors que, de l'avis du premier médecin, la question de la rémunération est plus accessoire, du moins pour ce qui est des notifications d'effets indésirables médicamenteux. Tous deux conviennent que des études de pharmaco-épidémiologie mériteraient une rémunération. Et que l'octroi de points de formation médicale continue serait un moyen de récompenser les volontaires.

La charge de travail (temps passé, lourdeur administrative) représente aux yeux des deux médecins l'écueil principal du travail envisagé.

1.3.3. **Concernant le projet de réseau**

Les deux médecins ont semblé convaincus de l'intérêt d'un réseau de pharmacovigilance. Toutefois, son organisation, telle qu'elle a pu leur être présentée, leur a semblé comporter trop d'échelons hiérarchiques.

2. NOMBRE DE REPONSES

Le message de pré-recrutement envoyé le 2 décembre 2009 a été adressé aux 2288 médecins ayant communiqué à la SFTG une adresse e-mail en tant qu'adhérents ou en tant que participants à une ou plusieurs activités organisées par la SFTG. **34 médecins (1,5%) ont répondu à cet e-mail ou à la relance :**

- certains étaient volontaires pour participer au projet de recherche sur la pharmacovigilance,
- d'autres demandaient des explications supplémentaires sur le projet avant de se porter éventuellement volontaires,
- d'autres étaient prêts à participer au choix à ce projet ou à l'un des deux autres,
- enfin un médecin a écrit pour discuter l'intérêt du réseau. C'est le seul qui n'était pas éventuellement motivé par la participation à un réseau de pharmacovigilance ou par une étude sur sa faisabilité. Mais il ne faut pas croire que la pharmacovigilance ne l'intéresse pas, car son message était le suivant : « Pour la Pharmacovigilance je déclare déjà à *[nom de la ville]* au service de Pharmacovigilance en lien avec le Pr [...] et éventuellement sur le site de Prescrire®. Que peut nous apporter de plus une structure supplémentaire - pour ceux qui ne déclarent pas, le temps qu'il faut, non rémunéré, est le principal frein. En quoi le fait d'une autre structure propre au MG changerait-il quelque chose ? »

Les deux autres projets de thèse présentés dans l'e-mail ont donné lieu à un peu plus de réponses :

- celui sur la couverture vaccinale a intéressé 41 médecins (taux de réponse : 1,8%),
- celui sur l'inertie thérapeutique dans l'hypertension artérielle a enregistré 110 réponses (taux de réponse : 4,8%).

Seuls 18 médecins sur les 34 ont donné suite à l'e-mail qui présentait le projet plus en détail (message de recrutement). Finalement, le questionnaire a été adressé à tous les médecins qui avaient manifesté un intérêt initial pour le projet sur la pharmacovigilance, à l'exception des deux médecins interviewés, soit 32 médecins. **30 questionnaires ont été retournés remplis**, entre le 15/06/10 et le 07/07/10.

Avec un échantillon de seulement 30 personnes (et des réponses manquantes à la plupart des questions), il n'était pas raisonnable de faire une approximation par la loi normale. En conséquence, nous n'avons pas procédé à des tests d'hypothèses.

3. DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON

3.1. SPECIALITE, SEXE ET AGE

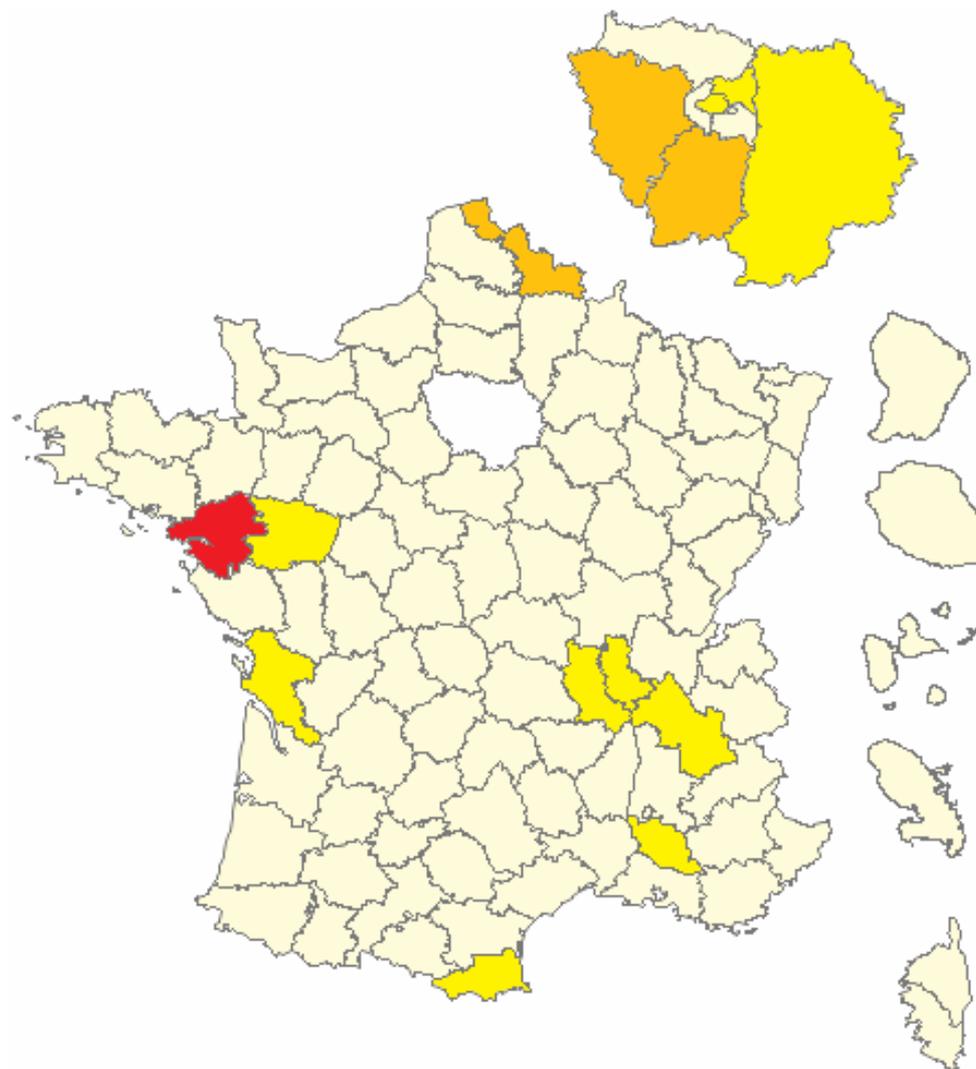
Tous les questionnaires provenaient de médecins généralistes, 15 femmes et 15 hommes. 29 médecins ont indiqué leur âge. L'âge moyen était de **49,8 ans** (médiane : 51 ans, 25^e percentile : 45 ans, 75^e percentile : 54 ans).

3.2. ANNEE D'INSTALLATION

2 médecins n'étaient pas installés : l'un était collaborateur libéral et l'autre remplaçante. Un autre médecin, probablement installé puisqu'il a indiqué être maître de stage, n'a pas renseigné la date de son installation. Parmi les autres réponses, l'année d'installation était en moyenne **1989** (médiane : 1988, 25^e percentile : 1983, 75^e percentile : 1997).

3.3. DEPARTEMENT D'EXERCICE (figure 7)

21 médecins ont répondu à cette question. Ils exerçaient tous en Métropole. Parmi eux, un médecin remplaçait dans 2 départements : le Val de Marne (94) et l'Aube (10). Il n'a pas été représenté sur la carte.



0 répondant par département	1 répondant par département	2 répondants par département	4 répondants par département
	17, 38, 42, 49, 66, 69, 75, 77, 84, 93	59, 78, 91	44

Figure 7 : Département d'exercice des répondants

3.4. MILIEU D'EXERCICE (figure 8)

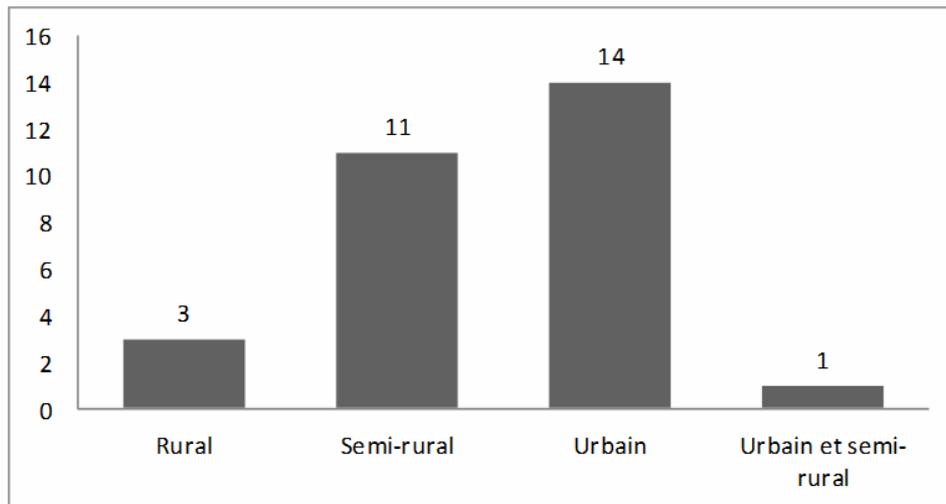


Figure 8 : Milieu d'exercice des répondants
(29 médecins sur 30 ont répondu à cette question)

3.5. MODE D'EXERCICE

14 médecins sur 30 n'ont pas répondu à cette question. Parmi les 16 autres, 10 (62,5%) ont déclaré un exercice libéral, 5 (31,3%) un exercice mixte et 1 (6,3%) un exercice salarié. Un médecin a déclaré un exercice libéral tout en ayant des activités dans la formation médicale initiale (en dehors de la maîtrise de stage puisque cette réponse était proposée également dans le questionnaire), il est donc possible que son exercice soit en fait mixte.

3.6. ACTIVITES DE SOINS PARTICULIERES (tableau 5)

10 médecins sur 29 répondants (34,5%) ont déclaré une ou plusieurs activités de soins particulières.

Un médecin a déclaré ne pas avoir d'activité de soins particulière mais a ajouté « médecine du sport et acupuncture < 1% ». Ce médecin a été comptabilisé parmi ceux n'ayant pas d'activité de soins particulière.

ACTIVITES DE SOINS PARTICULIERES	NOMBRE DE REPONSES
Protection Maternelle et Infantile	2
Centre d'Education et Planning Familial – Centre d'Interruption volontaire de grossesse	1
Soins palliatifs	1
Médecine du sport	2
Médecine du travail	1
Homéopathie	1
Acupuncture	2
Mésothérapie	1
Physiothérapie	1
Médecine manuelle	1
Aucune	19

Tableau 5 : Activités de soins particulières des répondants

Un médecin a indiqué ne pas avoir d'activités de soins particulières, mais il a écrit « Médecine du travail » à la question suivante sur les activités professionnelles autres que les soins. Nous avons considéré que cette activité de médecine du travail rentre plus dans le cadre des soins (le médecin du travail a un patient comme interlocuteur, comme en PMI, centre d'IVG, etc.) que dans les autres activités professionnelles. Nous avons donc, malgré sa réponse, compté ce médecin parmi ceux ayant une activité de soins particulière. Néanmoins, étant donné qu'il a signalé également des activités au sein du Conseil de l'Ordre, ce médecin a également été comptabilisé parmi ceux qui exercent des activités professionnelles autres que les soins.

Pour l'estimation du pourcentage de leurs soins que ces activités de soins représentaient, les réponses vont de 5% à 30% avec une moyenne de 13,6% et une médiane de 10%.

3.7. ACTIVITES PROFESSIONNELLES AUTRES QUE LES SOINS (figure 9)

29 médecins ont répondu à cette question, dont 21 (72,4%) ont déclaré avoir une ou plusieurs activités professionnelles en dehors des soins. Celles-ci se répartissaient de la façon suivante, en pourcentages par rapport aux 29 médecins répondants :

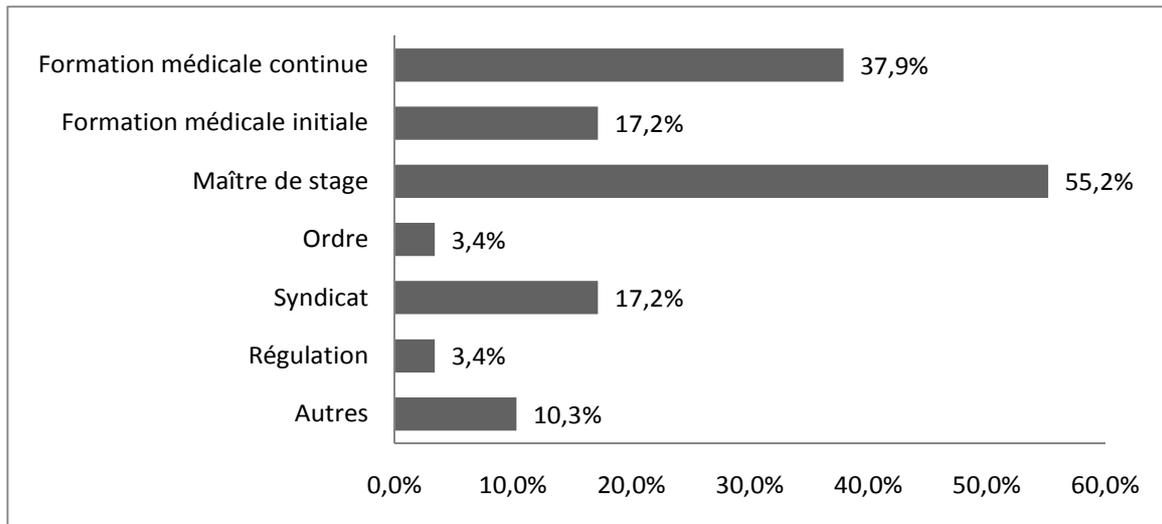


Figure 9 : *Activités professionnelles autres que les soins (plusieurs réponses possibles, total >100%)*

3 médecins ont donné des réponses différentes de celles proposées. Ces réponses ont été classées dans la catégorie « Autres », qui regroupe donc les réponses suivantes :

- « animateur de groupe Balint »,
- « coordination de dépistage [de masse] »,
- « module de formation sur la santé au travail » (nous n'avons pas pu savoir s'il s'agissait de FMI, de FMC, ou de formation d'un public non médical, d'où le classement dans la catégorie « Autres »).

Parmi les 21 médecins déclarant une activité professionnelle en dehors des soins, seul celui qui avait une activité de régulation médicale (activité qui s'apparente plus que les autres à du soin) n'avait aucune activité parmi la FMI, la maîtrise de stage, la FMC, l'animation de groupe Balint, une fonction ordinale ou syndicale. Ils étaient donc 20 sur 29 répondants (69,0%) à s'investir dans la vie de la profession.

3.8. PARTICIPATION A DES RESEAUX

Les médecins ont précisé le type de réseaux auxquels ils participaient (Santé mentale, Hépatites, etc.), parfois même en en donnant le nom (par exemple RSPN, ce qui doit correspondre au Réseau de Santé Paris Nord). Il a semblé inutile pour la question qui nous intéresse d'entrer dans le détail de ces réseaux, et nous avons simplement distingué les réseaux de soins et les réseaux de recherche pure (tout en sachant que certains réseaux de soins font également de la recherche).

17 médecins sur 29 répondants faisaient partie d'un ou plusieurs réseaux (58,6%). Pour 14 des 16 médecins ayant précisé le type de réseaux (87,5%) il s'agissait de réseaux de soins, alors que 2 (12,5%) faisaient partie à la fois d'un ou plusieurs réseaux de recherche et d'un ou plusieurs réseaux de soins. Aucun médecin ne faisait partie d'un réseau de recherche sans prendre part à un réseau de soins.

Un médecin a répondu, pour préciser les types de réseaux dont il faisait partie : « RVIH, RVH, RSPSS, SEP ». Nous avons estimé qu'il devait s'agir d'un réseau pour la prise en charge des infections par le VIH, d'un réseau pour la prise en charge des hépatites virales ou d'un réseau ville-hôpital (dans les deux cas il s'agissait de réseaux de soins), d'un réseau pour la

prise en charge de la sclérose en plaque, mais nous n'avons pas réussi à identifier de quel réseau il s'agissait pour l'acronyme RSPSS : un réseau de soins palliatifs peut-être ? Il n'a donc pas été tenu compte de ce dernier réseau, ce qui ne peut fausser les résultats que s'il s'agit d'un réseau de recherche.

3.9. FREQUENCE DES ACTIVITES DE RECHERCHE (tableau 6)

FREQUENCE	NOMBRE DE REPONSES
Jamais	12 (40%)
Moins d'une fois par an	9 (30%)
Au moins une fois par an	9 (30%)
Non renseigné	0

Tableau 6 : Fréquence des activités de recherche

4. EXPERIENCE EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE

Tous les médecins ont répondu aux 3 questions portant sur ce thème. 25 médecins **(83,3%)** ont déclaré avoir déjà fait une notification à un centre régional de pharmacovigilance au cours de leur carrière. Un autre médecin n'a jamais notifié d'effet secondaire au centre régional de pharmacovigilance, mais en a déjà déclaré à un laboratoire pharmaceutique. 12 médecins **(40%)** ont déclaré avoir fait en 2009 au moins une notification au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendaient.

21 **(70%)** ressentaient le besoin d'une formation à la pharmacovigilance ; parmi les 9 autres, un avait déjà suivi une formation à la pharmacovigilance et un en a même organisé.

5. MOTIVATIONS ET RETICENCES A TRAVAILLER SUR LA PHARMACOVIGILANCE

5.1. MOTIVATIONS (figure 10)

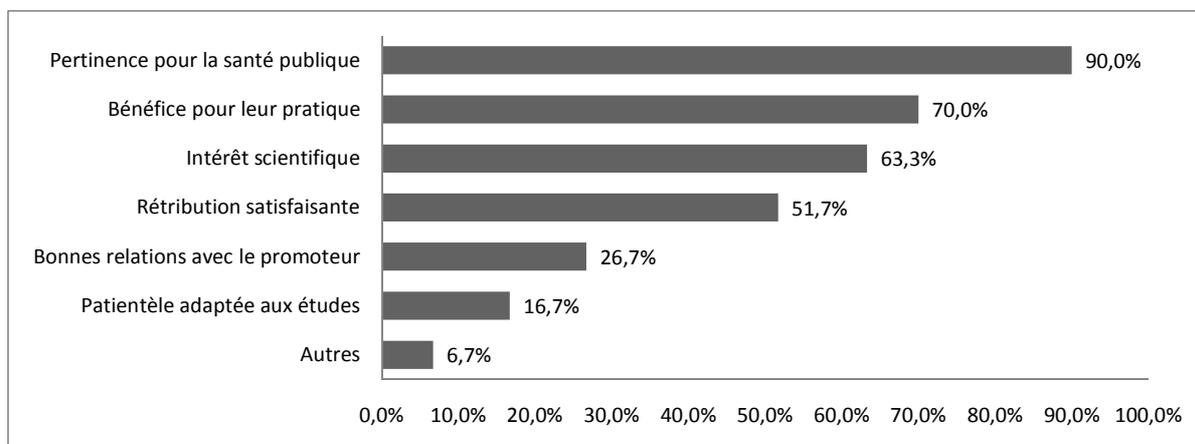


Figure 10 : Motivations des répondants à travailler sur la pharmacovigilance (les 30 médecins ont répondu) (plusieurs réponses possibles, total >100%)

Deux réponses ont été regroupées sous la dénomination « Autres » :

- « Faisabilité »
- « Logiciel adapté à une saisie informatisée voire automatique par rapport au mien »

Un médecin a répondu « Temps ». Cette réponse, ambiguë, n'a pas été prise en compte, d'autant plus qu'à la question suivante le même médecin a indiqué que la surcharge de travail pourrait représenter un frein à sa participation à un travail sur la pharmacovigilance.

Pour la réponse « Rétribution satisfaisante », un médecin a mis un point d'interrogation. Par ailleurs, ce médecin n'a pas considéré l'absence de rémunération comme un frein à sa participation, mais il attendait néanmoins en échange du travail de notification une rémunération (en précisant une valeur de 100€/h). Dans ce contexte qui ne permet pas d'interpréter sa réponse à la proposition « Rétribution satisfaisante », celle-ci a été traitée comme une donnée manquante.

5.2. FREINS (figure 11)

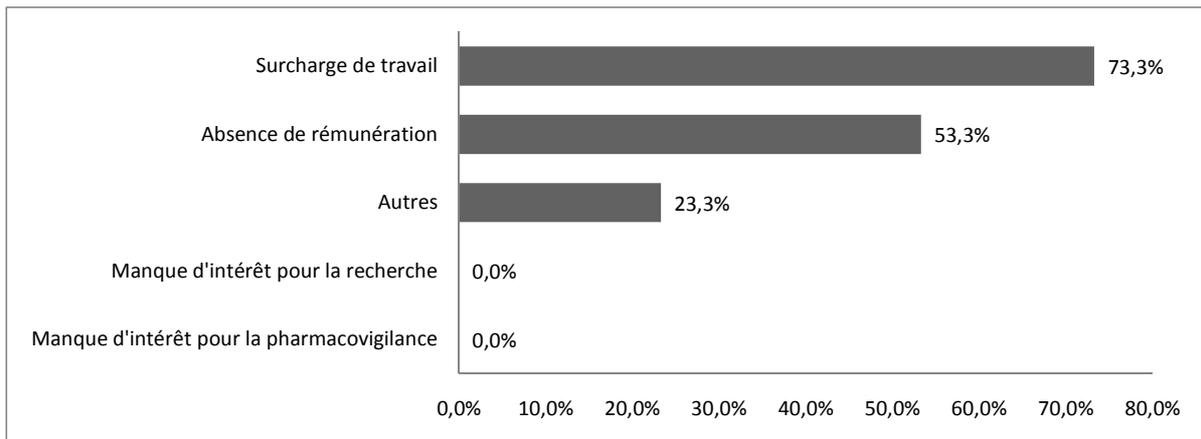


Figure 11 : Obstacles à la participation des répondants à un travail sur la pharmacovigilance (les 30 médecins ont répondu) (plusieurs réponses possibles, total >100%)

La question concernant les freins à la participation à un travail sur la pharmacovigilance est celle qui a enregistré le plus de réponses libres : 7 commentaires regroupés dans la rubrique « Autres », évoquant notamment des difficultés techniques, la charge de travail, les charges administratives :

- « Difficultés pratiques (sites non ergonomiques) »
- « Paperasse » (2 réponses)
- « Quel intérêt d'une pharmacovigilance pour la médecine générale ? La fragmentation n'a pas de sens »
- « Excès de charges en plus »
- « Etude financée par un laboratoire pharmaceutique »
- « Inadaptation à la médecine générale / questionnaire, saisies informatiques... »

5.3. MISSIONS EVENTUELLES (figure 12)

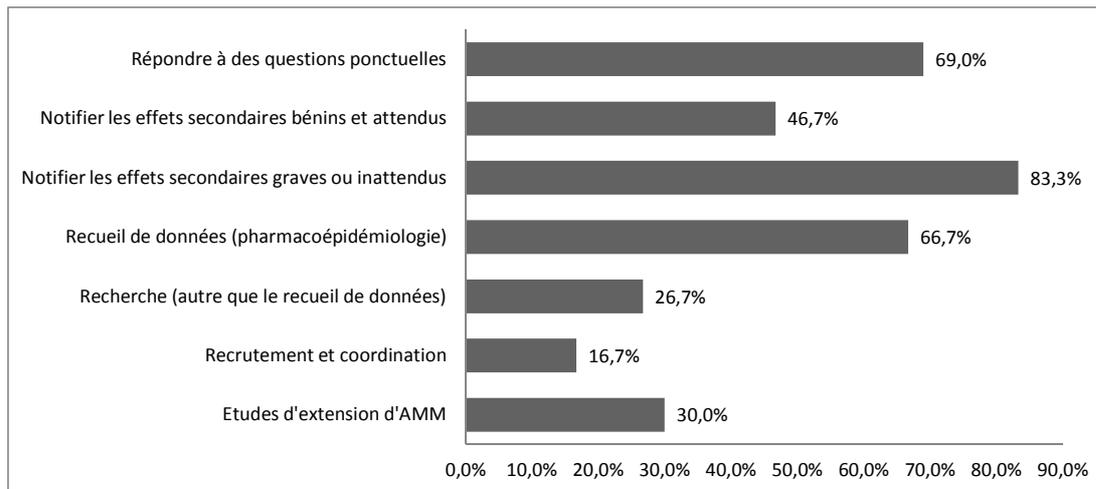


Figure 12 : Missions que les répondants accepteraient dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance et les médicaments (plusieurs réponses possibles, total >100%)

Un seul médecin sur les 30 n'était intéressé par aucune des missions proposées.

Un médecin a répondu à la question de savoir s'il accepterait de répondre à des questions ponctuelles sur l'utilisation des médicaments par « Eventuellement ». La question étant au conditionnel et vu qu'il ne s'agissait que de prospection, nous avons estimé que la réponse la plus proche était « oui » et l'avons comptée comme telle. Concernant la notification des effets secondaires bénins et attendus, le même médecin n'a pas coché la case (ce qui correspond à une réponse négative) mais a ajouté à côté : « Cela me paraît difficile d'être exhaustif, sauf pour une classe thérapeutique donnée sur une durée donnée ». Cette réponse a été comptabilisée comme une réponse négative.

Parmi les 5 médecins se disant prêts à recruter et coordonner des médecins généralistes de leur entourage pour participer ensemble à un travail sur la pharmacovigilance, 3 ont donné un ordre d'idée du nombre de médecins qu'ils pensaient pouvoir mobiliser dans ce cadre. Leurs réponses étaient « 10 », « 10 » et « 4 à 5 ».

5.4. TEMPS DISPONIBLE POUR UN TRAVAIL SUR LA PHARMACOVIGILANCE

23 médecins ont répondu à cette question (un autre a répondu « ? » et sa réponse a été considérée comme une donnée manquante). Pour les réponses « 2 à 5 », « 5 à 10 » et « 4 à 5 » (heures par mois), nous avons retenu comme valeur la moyenne des extrêmes soit 2,5 ; 7,5 et 4,5. En moyenne, ils étaient prêts à consacrer **3,0 heures par mois** à un travail sur la pharmacovigilance (médiane : 2 heures par mois ; 25^e percentile : 2 heures par mois ; 75^e percentile : 4 heures par mois).

En ne tenant compte que des médecins volontaires pour être investigateurs et/ou coordonnateurs, la moyenne augmentait à **3,4 heures par mois** (médiane : 3 heures par mois).

5.5. ATTENTES (figure 13)

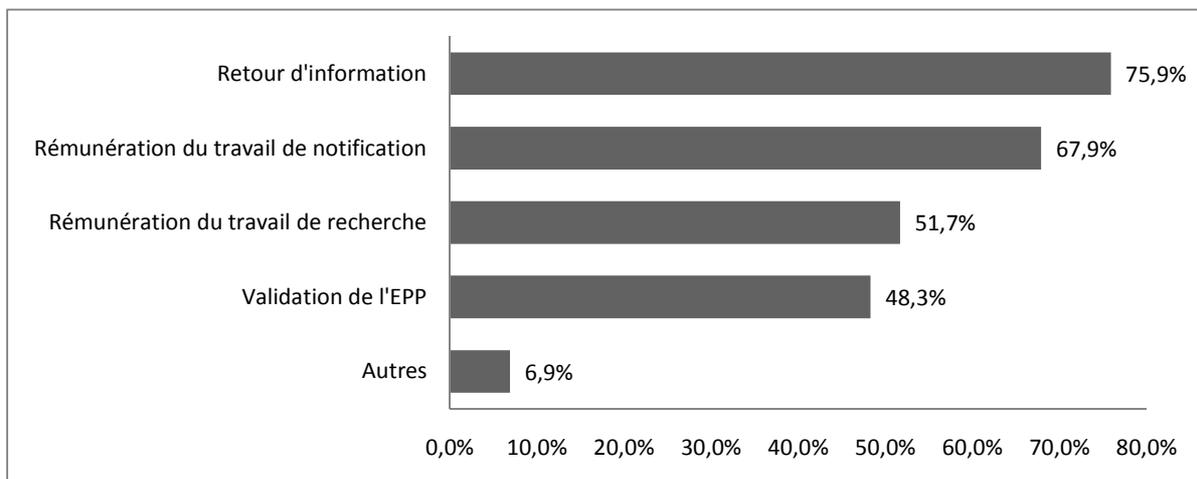


Figure 13 : Attentes des répondants en échange d'un travail sur la pharmacovigilance (plusieurs réponses possibles, total >100%)

A la question « Parmi les missions suivantes, lesquelles accepteriez-vous dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance ? », un seul médecin n'a coché aucune réponse. A la question « Combien d'heures seriez-vous prêt(e) à consacrer chaque mois à un travail sur la

pharmacovigilance ? », il n'a pas répondu. Et il n'a souhaité participer au réseau SFTG-IRMG ni comme investigateur ni comme coordonnateur. Puisqu'il ne souhaitait participer à aucun des travaux proposés, il a semblé incongru de lui demander ce qu'il attendait en échange de sa participation. Nous avons donc pris le parti d'interpréter ses réponses à la question « Qu'attendez-vous en échange ? » (cases non cochées) comme des données manquantes et non comme des réponses négatives. Les 29 autres médecins ont répondu à cette question sur leurs attentes et les pourcentages ont donc été calculés sur la base de 29 réponses.

Deux réponses libres ont été regroupées dans la catégorie « Autres » :

- « Intérêt intellectuel »
- « Intégration épidémio / logiciel patient / DMP », DMP signifiant probablement Dossier Médical Personnel. C'était donc une demande sur les aspects techniques du travail, plus qu'une attente en termes de récompense pour le travail fourni. Ce n'était pas tout à fait dans l'esprit de la question, cela rejoignait plus la question des motivations et des freins.

Nous n'avons pas compté dans cette catégorie la réponse d'un autre médecin, qui a répondu « Rémunération pour toute sollicitation > 15 min. Problème des réunions ? sur Paris ? ». Ce médecin n'a pas coché la case indiquant qu'il attendait une rémunération pour le travail de notification ou de recherche. Par ailleurs, il était prêt à participer au travail de notification des effets secondaires graves et inattendus, mais pas aux travaux de recherche. Compte tenu de ces réponses et de l'ambiguïté qu'elles ont créée, nous avons convenu pour ce médecin et la question « Qu'attendez-vous en échange ? » :

- que la proposition « rémunération du travail de notification des effets indésirables » enregistrait une donnée manquante (et non une réponse positive car la notification

ponctuelle d'un effet indésirable peut prendre moins de 15 min, pas non plus une réponse négative puisque le médecin souhaiterait être rémunéré pour un travail de plus de 15 minutes),

- que la réponse à la proposition « rémunération du travail de recherche » était négative.

Un médecin n'a pas coché la case signifiant qu'il attendait en échange de son travail une validation de son Evaluation des pratiques professionnelles (EPP), mais a écrit à côté « Pourquoi pas » : en fait, ce médecin a semble-t-il répondu ainsi parce qu'étant retraité (mais toujours en exercice) il ne se sentait plus concerné par l'EPP. Sa réponse a donc finalement été considérée comme positive.

Trois médecins ont renseigné ce qui serait selon eux la juste rémunération du travail de recherche, sans cocher la case indiquant qu'ils attendaient une rémunération du travail de recherche. Tous trois ont cependant indiqué qu'ils pourraient accepter de participer à des missions de recherche dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance. Dans ce contexte, ces trois médecins ont été comptabilisés parmi ceux qui ont répondu attendre une rémunération pour le travail de recherche.

La rémunération attendue pour le travail de notification (**figure 14**) était en moyenne de **69,9 €/h** (médiane : 66 €/h ; 25^e percentile : 57,5 €/h ; 75^e percentile : 91 €/h). En 2010. Un médecin a indiqué attendre une rémunération en échange du travail de notification, sans en indiquer le montant mais en ajoutant « A définir selon l'importance du questionnaire ». Un autre médecin a répondu « Ne se prononce pas, selon l'usage, au moins autant que l'exercice libéral ».

La rémunération attendue pour le travail de recherche (**figure 15**) était en moyenne de 115 €/h, avec une médiane plus informative de **80 €/h** (25^e percentile : 69 €/h ; 75^e percentile : 100 €/h) : 11 médecins sur les 12 ayant répondu escomptaient entre 50 et 100€/h. Le 12^e médecin, qui a renseigné « 500€ », a répondu « 100€ » pour la rémunération du travail de notification. Un médecin a répondu à la question sur la valeur de la juste rémunération du travail de recherche, comme il l'avait fait pour la rémunération du travail de notification : « Ne se prononce pas, selon l'usage, au moins autant que l'exercice libéral ».

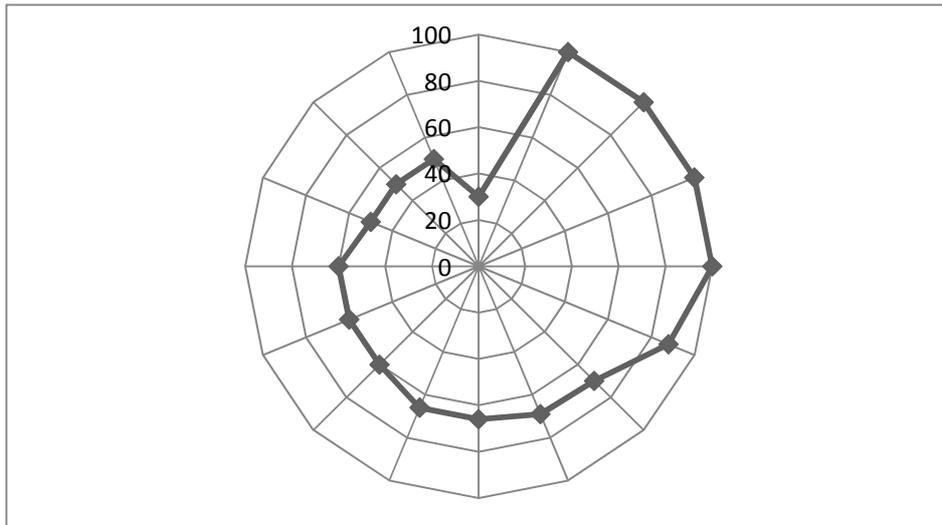


Figure 14 : Rémunérations horaires (en euros) attendues pour les notifications (renseignées par 16 médecins)

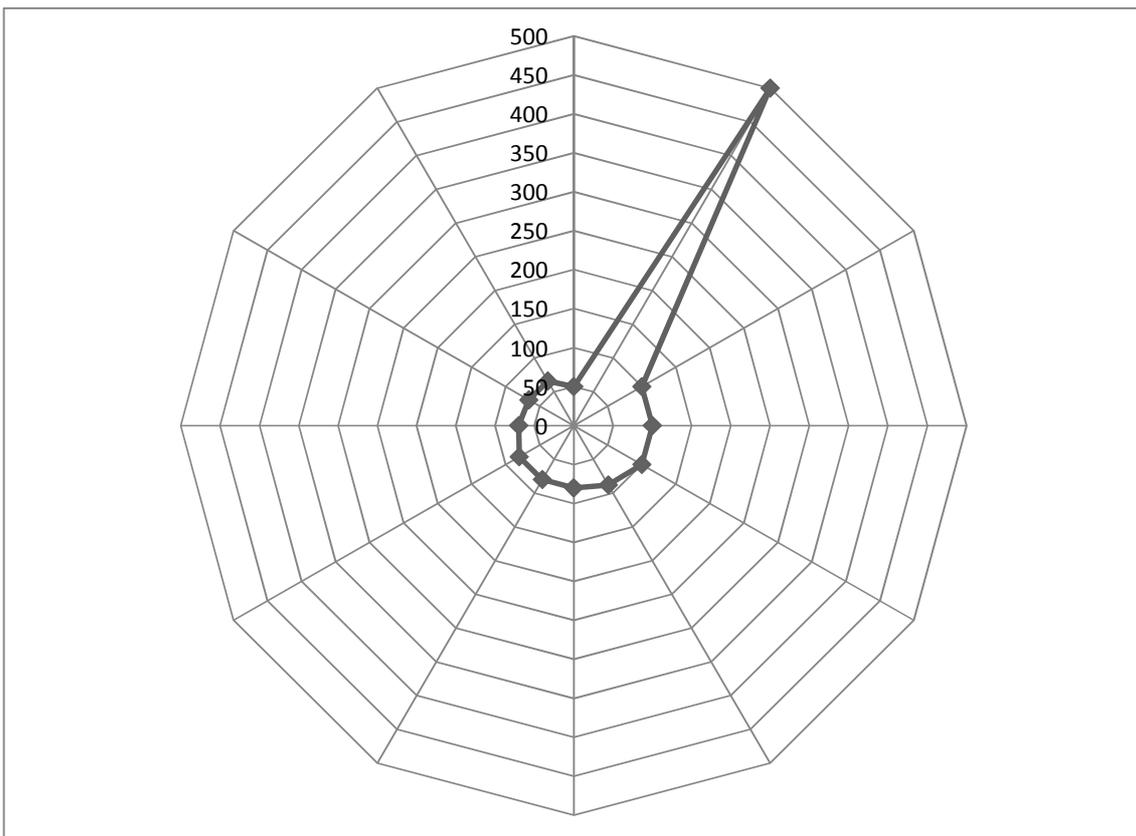


Figure 15 : Rémunérations horaires (en euros) attendues pour les travaux de recherche (renseignées par 12 médecins)

6. INTERET POUR PARTICIPER AU RESEAU IRMG-SFTG

6.1. EN TANT QU'INVESTIGATEUR (CERCLE 2)

Sur 29 médecins ayant répondu à cette question, 21 (**72,4%**) étaient intéressés par une participation au réseau SFTG-IRMG en tant qu'investigateur. Parmi eux, un médecin a ajouté « Bien que je considère que ce qui existe actuellement (le centre régional de pharmacovigilance, le site « Prescrire® ») est performant. Le problème majeur reste celui de la motivation à déclarer ». Un médecin a répondu « non » en précisant que « La réponse pourrait évoluer sous 1 ou 2 ans ». Un autre a répondu « non » mais a ajouté « car surchargée et OUI par courrier et non par informatique » ; cette réponse un peu ambiguë a été enregistrée comme une réponse négative.

6.2. EN TANT QUE RECRUTEUR ET COORDONNATEUR (CERCLE 1)

Sur 27 médecins ayant répondu à cette question, 5 (**18,5%**) étaient intéressés par une participation au réseau SFTG-IRMG en tant que coordonnateur.

Parmi ces cinq réponses positives, l'une était incohérente avec la réponse donnée par le même médecin à la question « Parmi les missions suivantes, lesquelles accepteriez-vous dans le cadre d'un travail sur la pharmacovigilance ? » puisqu'il n'avait pas coché la réponse « recruter et coordonner des médecins généralistes dont vous êtes proche [...] pour qu'ils participent au même travail ».

Un médecin a répondu en marge des réponses proposées : « ? en quoi cela consiste-t-il ? ». Nous n'avons pas voulu créer une nouvelle réponse (telle que « Peut-être ») car cela aurait pu fausser l'interprétation des réponses à cette question. En effet, si tous les médecins avaient eu le choix de cette nouvelle réponse, il est probable que plus d'un médecin aurait choisi cette réponse, et les proportions des différentes réponses auraient pu

être très différentes. Finalement, la réponse de ce médecin a été considérée comme donnée manquante, ce qui était finalement le cas puisqu'il n'avait coché aucune des deux réponses proposées.

Un médecin a répondu non en précisant que « La réponse pourrait évoluer sous 1 ou 2 ans ».

7 médecins n'ont été intéressés ni par la fonction d'investigateur ni par celle de coordonnateur. 3 ont été intéressés par les 2 missions.

DISCUSSION

1. ECHANTILLON SELECTIONNE

1.1. TAUX DE PARTICIPATION

En comptant les deux médecins interviewés, 32 médecins se sont exprimés sur leurs motivations et leurs attentes vis-à-vis d'un travail sur la pharmacovigilance, soit 1,4% des médecins qui avaient l'opportunité de s'exprimer. Cela est peu et pose des problèmes de représentativité de l'échantillon et de puissance statistique.

Cela étant, dans le cadre des objectifs secondaires de notre étude (éléments pour évaluer la faisabilité d'un réseau de pharmacovigilance impliquant la SFTG), ce sont surtout les médecins susceptibles de prendre part au réseau que nous cherchions à atteindre, c'est-à-dire parmi les 2288 destinataires du message de pré-recrutement les plus motivés par le projet. Or 21 répondants sur 30 étaient éventuellement motivés pour participer au réseau^a, et même la quasi-totalité (29/30) étaient disposés à participer à un travail sur la pharmacovigilance.

1.2. RAISONS POSSIBLES DU FAIBLE TAUX DE REPONSE

1.2.1. L'utilisation de la voie électronique pour diffuser les messages initiaux

Certes cela a permis de toucher un large public, mais avec un taux de lecture peut être inférieur à l'envoi de courriers postaux. Les messages ont pu être assimilés à des messages indésirables (publicités, spams) par leurs destinataires ou les anti-virus de leurs ordinateurs, ils ont pu être classés ou effacés sans avoir été lus en raison de sollicitations multiples, l'adresse internet pouvait ne plus être valide, certains médecins ont pu communiquer à la SFTG une adresse e-mail sans relever régulièrement leurs messages...

^a Il était attendu que tous les répondants ne soient pas volontaires pour participer au réseau, puisque nous avons adressé le questionnaire à tous les médecins « pré-recrutés » (à l'exception des médecins interviewés) : nous n'avons pas interrogé que la population des médecins motivés pour participer au réseau.

Toutefois, le pré-recrutement par message électronique était indispensable, à l'échelle de thèses d'exercice, dans le cadre de l'envoi de questionnaires par courrier postal : il n'était pas matériellement envisageable d'envoyer plusieurs milliers de courriers.

1.2.2. La présentation commune de 3 sujets d'étude dans le même e-mail

Cela a pu inciter certains médecins à choisir entre les 3 projets. Clairement, à la lecture de leurs réponses, certains mettaient 2 ou 3 projets en concurrence, avec des formules telles que « Je suis intéressé pour participer à l'un des trois projets au choix ». En ce qui concerne notre étude, cela n'a eu que peu d'incidence puisque nous avons finalement adressé le questionnaire à tous, et que seulement deux médecins sur 32 n'y ont pas répondu.

1.2.3. Le choix d'un pré-recrutement

Le pré-recrutement commun aux 3 projets présentait les avantages suivants :

- ne pas saturer les interlocuteurs de la SFTG de multiples messages les invitant à participer à des projets de recherche,
- attirer l'attention des destinataires du message sur des projets ayant le soutien de la SFTG,
- cibler dans un premier temps l'étude de la faisabilité du réseau sur les médecins les plus motivés par ce projet,
- déterminer le mode de communication le plus adapté en fonction du nombre de questionnaires à envoyer : questionnaire électronique en cas de gros effectif, ou questionnaire postal que nous jugeons plus pratique pour les répondants en cas d'effectif limité.

Au regard des faibles taux de réponse pour les 3 sujets (au mieux 4,8%), on peut se demander s'il est opportun de demander aux médecins de faire la démarche de se porter volontaires pour participer aux travaux de recherche de la SFTG. Ne serait-il pas plus efficace d'adresser directement à tous les médecins du listing une invitation à remplir un questionnaire informatique en ligne, tout en se plaçant sous l'égide de la SFTG dans le message accompagnant le questionnaire ? Le fait que, parmi les 32 médecins ayant répondu au message de pré-recrutement (en excluant les deux interviewés), seuls 18 aient répondu au message de recrutement alors que 30 ont ensuite renvoyé le questionnaire va en ce sens : ne pas répondre à un message demandant si on est d'accord pour participer à une étude ne signifie pas qu'on ne répondra pas au questionnaire si on le reçoit... Par contre, les destinataires des messages risqueraient de se sentir harcelés par un grand nombre de questionnaires (ce qui est déjà le cas pour bon nombre d'entre eux semble-t-il) avec un retentissement négatif sur l'image de la SFTG.

1.2.4. Un éventuel manque d'intérêt pour la recherche en général ou la pharmacovigilance en particulier

Un tel manque d'intérêt n'a semblé concerner aucun des médecins qui ont répondu au questionnaire. Mais il serait surprenant que les 2256 médecins qui ne se sont pas exprimés soient tous désireux de participer, sinon à la recherche, du moins à un travail sur la pharmacovigilance, quand on sait le peu d'enthousiasme des médecins à notifier les événements indésirables des médicaments. Un autre argument va en ce sens : des 3 projets, le nôtre est celui qui a obtenu le moins de réponses.

On pourrait faire l'hypothèse que les médecins qui n'ont pas manifesté leur désir de participer à notre travail étaient les moins motivés par la participation à un réseau de pharmacovigilance, mais elle n'est pas vérifiable d'après notre travail. En effet, certains, médecins actuellement non volontaires pourraient l'être si on les contactait directement par téléphone plutôt que via un e-mail collectif, ou pourraient le devenir une fois le réseau en place, plus concret. De plus, certains médecins pourraient être volontaires pour participer à un réseau de pharmacovigilance sans vouloir prendre part à l'étude sur leurs motivations.

1.2.5. D'autres raisons possibles

D'autres raisons sont évidemment possibles, moins spécifiques de notre travail : la sollicitation trop fréquente des médecins généralistes pour des thèses d'exercice et autres études (laboratoires pharmaceutiques, institutions gouvernementales...), le manque de temps... Les deux autres sujets présentés dans le message de pré-recrutement ont pu paraître plus concrets, avec des implications possibles dans la pratique quotidienne des destinataires du message.

1.2.6. La confusion possible entre la volonté de participer à l'étude de motivation et celle de participer au réseau IRMG-SFTG

Le message de pré-recrutement présentait clairement qu'il s'agissait de thèses de médecine générale. Cependant, lors de la présentation de notre étude, il indiquait « [...] Seriez-vous intéressé(e) pour participer à un réseau de pharmacovigilance (sorte de réseau de médecins sentinelles sur le médicament) ? Quelles seraient les conditions de la faisabilité d'un tel réseau ? » : autant la seconde question correspondait bien au sujet d'une enquête de motivation, autant la première question laissait penser que seuls les plus motivés par

l'éventuel réseau étaient concernés. De même, le message de recrutement tendait à ne sélectionner que les médecins les plus motivés pour participer à l'éventuel réseau IRMG-SFTG : « La première étape de notre travail, à laquelle vous avez déjà participé en répondant au message [de pré-recrutement], est la constitution d'un groupe de médecins de la SFTG qui pourraient être volontaires pour participer à un nouveau réseau de pharmacovigilance ». Finalement, cette formulation ambiguë du message de recrutement n'a pas eu d'incidence sur le taux de participation puisque tous les « pré-recrutés » ont été soit interviewés soit destinataires du questionnaire.

A notre décharge, ce n'est qu'après l'envoi de ces deux messages que le sujet de la thèse a évolué de la faisabilité du réseau de pharmacovigilance imaginé par l'IRMG à l'étude des motivations des médecins généralistes pour participer à un travail sur la pharmacovigilance d'une façon générale.

Par ailleurs, certains médecins ont pu craindre que manifester leur volonté de participer à l'étude de faisabilité les engageait d'une certaine façon à prendre part au futur réseau IRMG-SFTG, ce qui a pu les en dissuader.

En tout état de cause, il ne faudra pas oublier que les résultats de notre enquête ne concernent que les médecins les plus motivés, non pas par la pharmacovigilance, mais par un projet de réseau de pharmacovigilance impliquant la SFTG, et que les motivations d'autres médecins susceptibles de travailler sur la pharmacovigilance dans d'autres conditions que celles présentées dans le mail de pré-recrutement pourraient être différentes mais n'ont pas été identifiées dans notre travail. Si d'autres travaux étaient réalisés sur le

même sujet, il faudrait veiller à ne pas reproduire cette ambiguïté qui non seulement a pu diminuer le taux de participation mais aussi a constitué un biais de recrutement.

En conclusion, les volontaires pourraient être bien plus nombreux pour participer au réseau lorsqu'il ne s'agira plus d'un projet ou d'un travail de thèse mais d'une structure bien concrète.

1.3. BIAIS DE RECRUTEMENT

Nous avons déjà envisagé la possible confusion entre la volonté de participer à l'étude de motivation et celle de participer au réseau IRMG-SFTG. D'autre part, le but initial de notre travail était de fournir des éléments de réponse sur la faisabilité du réseau de pharmacovigilance proposé par l'IRMG à la SFTG. Dans cette optique, notre étude a porté sur les médecins adhérents à la SFTG ou ayant suivi ses formations (et lui ayant communiqué une adresse e-mail). Le choix de contacter les médecins par e-mail a exclu ceux qui n'utilisent pas régulièrement une messagerie électronique. Les médecins qui ont été interrogés n'ont pas été tirés au sort, ils étaient volontaires et potentiellement disposés à participer à un réseau de pharmacovigilance (sauf un qui est néanmoins déjà bien investi dans la notification des évènements indésirables).

La population étudiée n'est donc pas l'ensemble des médecins généralistes comme pourrait le suggérer le titre de notre étude. C'est un problème car le cercle 2 du réseau est censé être représentatif de l'ensemble des médecins généralistes (et idéalement le cercle 1 aussi si possible, pour répondre aux questions ponctuelles sur l'utilisation réelle des médicaments).

A défaut de pouvoir évaluer l'impact des biais de recrutement, on aurait aimé évaluer la représentativité de l'échantillon, mais la taille de celui-ci était trop petite pour réaliser raisonnablement les tests d'hypothèses qui auraient été nécessaires pour comparer l'échantillon à l'ensemble des médecins généralistes. Cela n'empêche pas d'identifier ou suspecter dans le profil des répondants un certain nombre de conséquences des biais de recrutement. Pour les mêmes raisons de puissance statistique insuffisante, nous n'avons pas comparé le profil et les réponses (motivations, réticences, attentes...) des répondants motivés pour participer au cercle 1 à ceux des volontaires pour appartenir au cercle 2, d'autant plus que 3 volontaires sur les 5 pour la coordination l'étaient aussi pour investiguer : une analyse en sous-groupes n'était pas raisonnable.

1.4. PROFIL DES REpondants ET CONSEQUENCES DU BIAIS DE RECRUTEMENT

La plupart des répondants étaient installés et ce en moyenne depuis plus de 20 ans. La moyenne d'âge de quasiment 50 ans était proche de l'âge moyen que l'on peut calculer pour l'ensemble des médecins généralistes et des spécialistes en médecine générale dans l'Atlas de la démographie médicale en France au 1^{er} janvier 2010¹⁴⁵, à savoir 51 ans. Par contre les femmes semblaient surreprésentées dans notre étude puisqu'autant de femmes que d'hommes y ont participé alors que d'après l'atlas de la démographie seulement 39% des généralistes étaient des femmes au 1^{er} janvier 2010.

La proportion de médecins libéraux a semblé être la même que celle constatée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en 2010 : 62,5% dans l'étude contre 62,4% au niveau national, médecins généralistes et spécialistes de médecine générale confondus¹⁴⁵. Par contre, il semblait y avoir moins de salariés parmi les répondants (6,3%) qu'au niveau

national (30,8%) alors que les médecins à exercice mixte libéral-salarié semblaient plus nombreux (31,3% versus 7,1%) : la SFTG entretient certainement davantage de rapports avec les libéraux qu'avec les médecins uniquement salariés, notamment du fait de ses activités de FMC.

Alors qu'il n'a pas semblé se dégager de profil particulier au niveau des activités de soins, on est frappé par les proportions de répondants investis dans la FMC (plus du tiers) et/ou maîtres de stage (un peu plus de la moitié). Il faut rester prudent dans l'interprétation de ce résultat : la proportion des maîtres de stage dans le carnet d'adresses de la SFTG est-elle plus élevée que dans la population globale des généralistes ? Les maîtres de stage sont-ils plus disposés que les autres médecins généralistes à aider les internes à réaliser leur travail de thèse ? Ou bien les maîtres de stage sont-ils effectivement plus enthousiastes que les autres médecins généralistes pour participer à un travail sur la pharmacovigilance ?

Au total, 69% des répondants s'investissaient d'une façon ou d'une autre dans la vie de la profession, à commencer par son enseignement. D. Van Cauteren et coll.³⁹ ont montré pour leur part la même tendance chez les médecins généralistes participant à la veille sanitaire dans 4 régions françaises : davantage d'implication dans des activités de recherche et d'enseignement et dans les mouvements associatifs, politiques ou syndicaux.

Moins d'un tiers des répondants participaient régulièrement (au moins une fois par an) à des recherches, mais c'est peut-être une proportion élevée dans une spécialité comme la médecine générale.

D'après F. Thiessard et coll.⁶², les CRPV ont reçu en 2001 en moyenne 18 notifications pour 1000 généralistes : c'est-à-dire qu'en admettant l'hypothèse volontairement optimiste qu'aucun de ces médecins n'ait effectué plus d'une déclaration, 1,8% des généralistes auraient notifié un évènement indésirable cette année-là. Et comme il est probable qu'un certain nombre d'entre eux aient en fait effectué plusieurs notifications dans l'année, c'est moins de 1,8% des généralistes qui ont effectué au moins une déclaration en 2001. Alors que dans notre étude 40% des répondants ont déclaré avoir fait au moins une notification de pharmacovigilance en 2009.

S. Beoletto a trouvé, dans l'échantillon (tiré au sort) des médecins généralistes du Val d'Oise qu'elle a interrogés¹⁶⁵, que 23,4% avaient déjà effectué une déclaration à un CRPV. Dans un échantillon (tiré au sort) de médecins généralistes des Bouches-du-Rhône, P. Geneau de Lamarlière a conclu que 40,4% avaient déjà contacté le CRPV pour effectuer une déclaration, sachant que 15 autres pourcents ont contacté le CRPV pour une autre raison et que ces contacts ont pu dans certains cas déboucher sur une notification¹⁶⁴. L. Sassi a pour sa part analysé les réponses de 45 médecins généralistes franciliens, tous maîtres de stage : 53,3% avaient déjà notifié au moins un évènement indésirable à un CRPV¹³⁶. Dans une autre thèse¹⁷⁰, J. Chouilly, a interrogé via un questionnaire en ligne 845 médecins généralistes sur environ 10.000 invités à participer, membres de la Société Française de Médecine Générale (SFMG) ou du Collège des Généralistes Enseignants et Maîtres de Stage de Poitou-Charentes : 40,8% des répondants avaient déjà fait au moins une déclaration à un CRPV dont 12,5% au cours des 12 mois précédents. A comparer aux 83,3% et 40% de notre étude : nos répondants semblaient participer d'avantage à la pharmacovigilance que les répondants à ces quatre travaux de thèses.

Donc notre échantillon n'était certainement pas représentatif des médecins généralistes, mais cela était attendu puisque l'on a volontairement pré-recruté des médecins motivés par un travail sur la pharmacovigilance.

La majorité des médecins ayant répondu au questionnaire n'étaient pas pour autant des experts de la notification spontanée : moins de la moitié des répondants ont fait une notification l'année précédant l'étude et plus que 70% ne se sentaient pas suffisamment formés dans ce domaine. Leurs déclarations, quoique vraisemblablement plus fréquentes que celles de leurs confrères généralistes, ne constituent probablement pas une démarche routinière pour la plupart d'entre eux. Leur participation à notre étude dénote donc plutôt un intérêt pour un sujet dont la plupart ne sont pas experts mais qui les intéresse dans leur démarche de scientifiques et de soignants. En témoignent d'une part leurs trois principales motivations à participer à un travail sur la pharmacovigilance (pertinence pour la santé publique, bénéfice pour leur pratique et intérêt scientifique) et d'autre part le fait qu'à la question sur les freins aucun des répondants n'a signifié un manque d'intérêt pour la recherche ou pour la pharmacovigilance.

2. MOTIVATIONS, FREINS ET CONDITIONS

2.1. LIMITES DU QUESTIONNAIRE

Lorsqu'on demandait quelle semblait être la juste rémunération pour les notifications et pour le travail de recherche, il aurait été judicieux de préciser si l'on parlait de rémunération nette ou brute, d'un salaire ou d'indemnités dans le cadre, en l'occurrence majoritaire, de l'exercice libéral.

Nous avons choisi de créer un questionnaire avec des questions assez fermées, pour qu'il soit rapide à remplir et à analyser. Etant donné le faible nombre de destinataires, il aurait été possible d'ajouter d'avantage de champs d'expression libre, ou d'accorder davantage d'espace aux champs existants, *a fortiori* dans une étude de motivation. Voire, pourquoi pas, de procéder finalement à des entretiens téléphoniques plutôt que d'envoyer des questionnaires.

Du fait de l'anonymat des questionnaires, il a été impossible de différencier

- les réponses des médecins éventuellement motivés pour participer au projet de celles du médecin qui avait dès sa réponse au pré-recrutement émis un avis critique,
- les réponses des médecins « recrutés » de celles des « pré-recrutés » n'ayant pas répondu au message de recrutement.

Pour cela, il aurait fallu marquer différemment les questionnaires avant de les envoyer, ce qui n'a pas été fait. De toute façon, on se serait de nouveau heurté, pour la recherche de différences significatives entre les groupes, au problème de la taille de l'échantillon.

2.2. MOTIVATIONS

La rémunération n'est apparue qu'en 4^e position dans le classement des motivations à participer à un travail sur la pharmacovigilance (51,7% des médecins interrogés). Les répondants ont semblé en effet d'abord motivés par leur mission de santé publique, par leur rôle de scientifique et par l'amélioration de leur pratique médicale quotidienne dans l'intérêt de leurs patients, plus que par leur intérêt financier : ils voulaient avant tout améliorer la prise en charge des patients en général et de leurs patients en particulier. Il est tentant de faire le rapprochement entre ces motivations que l'on pourrait qualifier d'altruistes et la forte proportion de répondants impliqués dans la vie de la profession.

2.3. FREINS

2.3.1. **Surcharge de travail et charges administratives**

La surcharge de travail représente le principal frein à la participation à un travail sur la pharmacovigilance (près de trois quart des répondants ont exprimé cette opinion). On peut en rapprocher les réponses libres concernant la « paperasse » et l'« excès de charges en plus », et l'on retrouve ainsi deux des difficultés auxquelles les médecins se disent souvent confrontés : la surcharge de travail et l'excès de charges administratives. Un moyen de rendre le réseau attractif pourrait être que la participation à cette activité différente n'augmente pas le volume de travail des volontaires, donc de compenser les désagréments qu'entraînerait une diminution du volume de leurs autres activités professionnelles. Et il faudrait également faire en sorte que ce travail ne soit pas assimilé à du travail administratif supplémentaire.

2.3.2. Rémunération

Une rétribution satisfaisante a été citée comme motivation par 51,7% des médecins interrogés, et l'absence de rémunération constituerait un frein pour à peu près autant (53,3%). Cependant, il ne s'agit pas tout à fait des mêmes médecins :

- 4 médecins ont indiqué que l'absence de rémunération serait un frein à leur participation alors qu'une rétribution satisfaisante ne constituait pas pour eux une motivation,
- pour 3 médecins, une rétribution satisfaisante serait une motivation mais l'absence de rémunération ne serait pas un frein à leur participation. Pour un quatrième médecin, dont la réponse à la question de la rémunération comme motivation a été considérée comme donnée manquante, l'absence de rémunération ne serait pas un frein mais il attendait néanmoins en échange de son travail de notification une rémunération,
- 10 médecins considéraient que la rémunération n'était pas une motivation et que son absence n'était pas un frein,
- 12 seraient motivés par une rémunération et considéreraient son absence comme un frein.

Donc un tiers des médecins (10 sur 30) estiment que la question de la rémunération n'interviendrait pas dans leur décision de participer à un travail sur la pharmacovigilance, alors qu'une rémunération serait pour les deux autres tiers incitative sinon indispensable : malgré une démarche relativement « altruiste », nous l'avons vu, les répondants sont rattrapés par la réalité économique de l'exercice libéral (qui concerne la plupart d'entre eux). De même, dans la littérature que nous avons consultée^{39 90 55}, les médecins semblent généralement considérer la rémunération d'un travail de recherche ou de veille sanitaire comme une motivation secondaire, mais dans les faits leur participation à une étude ou à la

notification des évènements indésirables médicamenteux est bien meilleure quand ils sont rémunérés pour cela ¹⁵⁹. Comme si la question de la rémunération d'un travail de recherche ou de santé publique était taboue.

Le montant de la rémunération attendue en échange du travail de notification (69,9 €/h en moyenne, avec une médiane à 66 €/h) était très proche de la rémunération de 3 consultations de médecin générale en secteur 1 à l'époque (soit 66€), qui était également généralement la rémunération des médecins généralistes assurant des missions de régulation médicale. D'ailleurs, plusieurs médecins ont ajouté à côté de « 66 euros » ou « 69 euros » (ce qui renvoie à la question alors débattue du passage de la lettre-clé C de 22 à 23€) : « 3C ». On peut faire l'hypothèse que les médecins interrogés ne considéraient pas le travail en rapport avec la pharmacovigilance comme le moyen de s'enrichir, mais qu'une rémunération minimale serait nécessaire pour couvrir le manque à gagner pendant le temps passé à cette activité, tant que la rémunération à l'acte restera le modèle dominant.

On a vu que, pour près de trois quart des médecins interrogés, la surcharge de travail constituerait un frein à leur participation à un travail sur la pharmacovigilance. Et que le volume horaire que les médecins interrogés étaient prêts à accorder à ce travail était assez faible (environ 3h par mois). Dès lors, on pourrait imaginer que pour rendre le travail de pharmacovigilance attractif il faille

- soit solliciter très peu les médecins volontaires, ce qui est difficilement envisageable vu le nombre d'évènements indésirables qu'on leur demandera de notifier de façon exhaustive,

- soit rémunérer leur travail sur la pharmacovigilance au même niveau que leurs autres activités professionnelles, pour qu'ils puissent limiter le volume de celles-ci afin que leur charge de travail global n'augmente pas, tout en compensant le manque à gagner.

Nous avons constaté, en regardant le détail des réponses, que parmi les 8 médecins qui ne considéraient pas une surcharge de travail comme un frein, une rétribution satisfaisante serait une motivation pour 5 d'entre eux alors que l'absence de rémunération serait un frein pour 5 d'entre eux, et que 7 attendaient une rémunération pour le travail de notification.

Donc finalement, qu'ils estiment être surchargés de travail ou non, la rémunération serait un puissant levier pour motiver les médecins à prendre part à un travail sur la pharmacovigilance. On peut imaginer qu'elle le serait davantage encore pour des médecins moins motivés par la pharmacovigilance que ne l'étaient nos répondants.

Actuellement, les professionnels de santé ne touchent pas de rémunération supplémentaire s'ils participent au système de pharmacovigilance en notifiant des événements indésirables. On considère que, à l'instar d'autres missions de santé publique (signalement des maladies à déclaration obligatoire par exemple), cela fait partie du travail pour lequel ils sont déjà rémunérés.

La question de la rémunération est liée à celle de l'organisation des soins : la pharmacovigilance est-elle une fonction des médecins ou un acte médical ? Si c'est une fonction, ne devrait-elle pas alors être rémunérée à la fonction (forfaits) ? Si c'est un acte médical, justifie-t-il une rétribution pour chaque acte effectué (honoraires dans le cadre de l'exercice libéral) ? Considère-t-on que les forfaits que touchent les médecins traitants et les

honoraires des consultations incluent déjà la rémunération de la pharmacovigilance ? Sans envisager la rémunération des notifications dans le cadre général, peut-on l'imaginer dans le cadre du réseau IRMG-SFTG ? et si oui, faut-il rémunérer l'acte ou la fonction ? Si ces questions méritent d'être posées, il serait bien hasardeux d'y répondre ici...

La rémunération de la recherche est moins sujette à controverse que celle des activités de pharmacovigilance. Selon la directive européenne 2010/84/UE ¹¹⁶ « les professionnels de santé participant aux études de sécurité post-autorisation non interventionnelles ne sont rétribués qu'à hauteur du temps qu'ils y ont consacré et des dépenses qu'ils ont engagées à cet effet ». Autrement dit, ils doivent être rémunérés pour le temps consacré à ce travail, mais pas au-delà. La médiane de 80€/h pour le travail de recherche semble cohérente avec cette partie de la directive, puisque 80€ représentent la rémunération de 3,6 consultations à 22€ et qu'il est fréquent, d'après notre expérience, que les médecins généralistes effectuent 3 à 4 consultations par heure.

2.3.3. Aspects techniques

Parmi les commentaires libres, on trouve celui d'un médecin qui a mis dans ses attentes en échange d'un travail sur la pharmacovigilance et les médicaments « Autres : intégration épidémio / logiciel patient / DMP », et un autre médecin a indiqué comme motivation : « Logiciel adapté à une saisie informatisée voire automatique par rapport au mien ». A l'inverse, un médecin a ajouté, après avoir répondu à la question sur son désir de participer au réseau IRMG-SFTG « oui par courrier et non par informatique », et un autre médecin a indiqué comme frein « saisies informatiques ». Bref, l'utilisation d'un support papier ou

électronique pourrait représenter, selon les médecins, un frein ou une motivation supplémentaire.

Un autre médecin a signalé comme frein « difficultés pratiques, sites non ergonomiques ».

Enfin, un médecin a indiqué comme motivation « Faisabilité ». Voulait-il dire que le travail qui lui sera demandé devra être une charge raisonnable pour qu'il soit motivé pour l'effectuer ? Que les questionnaires qu'il lui sera demandé de remplir devront être courts et intuitifs, afin que leur remplissage ne perturbe pas ses autres activités ?

Le questionnaire ne fournit pas plus de données sur les aspects techniques (hormis la répulsion de certains pour la « paperasse ») car nous avons fait le choix de ne pas aborder cette question dans notre travail, les questions techniques nous paraissant secondaires tant que l'on ne serait pas fixé sur la faisabilité du réseau envisagé : nous n'en sommes qu'au stade de savoir s'il est raisonnable de se lancer dans la création d'un réseau de pharmacovigilance.

2.4. ATTENTES

Il est assez surprenant de constater que seulement 51,7% des médecins interrogés via le questionnaire attendaient en échange du travail de recherche une rémunération. C'est d'autant plus étonnant que davantage (67,9%) attendaient une rémunération pour le travail de notification, alors qu'actuellement tout médecin est censé notifier les événements indésirables graves et inattendus qu'il a constaté sans prétendre à une rémunération spécifique, et qu'il est habituel que les médecins participant à des travaux de recherches soient rémunérés. Il est possible que ce résultat s'explique par une ambiguïté du

questionnaire. En effet, parmi les médecins qui n'ont pas coché la case indiquant qu'ils attendaient une rémunération pour le travail de recherche, il y a ceux qui n'attendaient pas de rémunération pour ce travail, mais aussi ceux qui ne souhaitent pas participer aux recherches et n'attendaient donc rien en échange. Il aurait été plus judicieux de poser la question « Si vous souhaitez participer aux travaux de recherche, souhaitez-vous être rémunéré pour cela ? Oui/non. Si oui, quelle vous semblerait être la juste rémunération ? ».

Pour tenter de savoir si cette ambiguïté du questionnaire est effectivement à l'origine du résultat, nous avons recalculé la proportion des médecins qui attendent une rémunération pour les travaux de recherche, mais exclusivement parmi ceux qui étaient prêts à y participer : 23 médecins sur 30 étaient prêts à participer aux travaux de recherche proposés dans le cadre du réseau envisagé par l'IRMG et la SFTG (c'est-à-dire le recueil de données dans le cadre d'études de pharmaco-épidémiologie, et/ou l'élaboration de protocoles, et/ou l'analyse de résultats, et/ou la participation aux études hors pharmacovigilance sur les médicament telles que les études en vue d'une extension d'AMM), et parmi eux 14 (60,9%) ont coché la case indiquant qu'ils attendaient une rémunération pour le travail de recherche. C'est légèrement plus que les 51,7% calculés précédemment, mais il semble malgré tout que près de 40% des médecins interrogés étaient disposés à participer à des travaux de recherche bénévolement, ce qui reste étonnant : considéraient-ils que la recherche fait partie d'un travail pour lequel ils sont déjà rémunérés (enseignement, soins...) ? Etaient-ils à ce point passionnés par la recherche qu'ils la voyaient comme un hobby ? C'est peu probable car, en relisant les réponses, on s'aperçoit que l'absence de rémunération ne serait pas un frein pour seulement 3 des 9 médecins participant à des recherches au moins une fois par an.

Concernant le montant de la rémunération du travail de recherche, une réponse est sortie du lot : 500€/h, alors que les 11 autres réponses ne dépassaient pas 100€/h. Etait-ce une revendication sérieuse du répondant ? Etait-ce la rémunération qu'il attendait pour les seules études rémunérées par l'industrie pharmaceutique, ou bien ce qu'il attendait pour tout travail de recherche indépendamment de son financement ? L'utilisation de questionnaires anonymes ne nous a pas donné la possibilité d'expliquer cette réponse extrême.

Si le questionnaire était ambigu concernant la rémunération du travail de recherche, il l'était de la même façon pour la rémunération du travail de notification. En suivant le même raisonnement, on constate que sur 26 médecins prêts à participer aux notifications d'effets indésirables médicamenteux, 17 attendaient en échange une rémunération. Soit 65,4%, ce qui est très proche des 67,9% qui avaient été calculés.

3. QUEL TYPE DE TRAVAIL SUR LA PHARMACOVIGILANCE ?

3.1. MISSIONS

Chacune des trois missions (notification, réponse aux questions ponctuelles sur l'utilisation réelle des médicaments et participation à des études pharmaco-épidémiologiques) a motivé au moins deux tiers des répondants. Par contre, la participation aux études d'extension d'AMM a rencontré nettement moins d'intérêt que les autres activités : seuls 30% des médecins interrogés étaient d'accord pour y participer. Cela incite, dans le cadre du projet de réseau, à se concentrer sur les missions initialement envisagées par l'IRMG, sans chercher à étendre le réseau à un autre champ que celui de la pharmacovigilance.

La mission qui intéressait le plus les médecins ayant répondu au questionnaire était la déclaration des évènements indésirables médicamenteux, du moins ceux qui sont graves et/ou inattendus (83,3%, contre 46,7% pour les évènements indésirables attendus ou bénins^a) : il s'agit de la mission de pharmacovigilance qu'ils étaient, en 2010, déjà censés accomplir. Or on a vu qu'ils n'arrivaient sans doute pas à assumer cette fonction de santé publique puisque seuls 40% des médecins interrogés avaient déclaré au moins un effet indésirable médicamenteux en 2009.

Malgré la charge de travail que cela représenterait (mais dont les répondants n'avaient peut-être pas conscience), près de la moitié des médecins interrogés étaient prêts à déclarer de façon exhaustive les évènements indésirables médicamenteux attendus et bénins.

^a Vu les données de la littérature, il était attendu que les médecins interrogés soient plus motivés pour déclarer les évènements indésirables graves ou inattendus que les évènements indésirables bénins et attendus.

2 médecins sur 3 étaient disposés à recueillir des données de pharmaco-épidémiologie, ce qui paraît assez encourageant pour la mise en place du réseau. De même, 1 médecin sur 4 s'est dit prêt à participer aux recherches en dehors du recueil de données, proportion qui paraît assez satisfaisante pour ce travail puisqu'il faut évidemment moins de chercheurs que de médecins chargés de recueillir les données qu'ils exploiteront.

3.2. UN PEU MOINS D'ENGOUEMENT POUR LE RESEAU

La proportion de médecins intéressés par chacune des missions laisse à penser que le réseau envisagé est réalisable dans toutes les missions qu'il est prévu qu'il remplisse, à condition bien sûr que l'on réussisse à recruter davantage de volontaires et que les proportions observées dans notre étude restent proches dans cette nouvelle population.

Alors que presque tous les répondants (29 sur 30) seraient disposés à participer à un travail de pharmacovigilance, 1 répondant sur 6 serait volontaire pour recruter et coordonner une équipe de médecins investigateurs (cf. **figure 12**). Cela laisse imaginer que la constitution de petites équipes d'environ 5 investigateurs et 1 coordonnateur (lui-même éventuellement investigateur) est possible. On peut donc considérer le taux de volontaires pour cette fonction de coordination comme tout à fait satisfaisant, ce qui n'était pas évident puisque ce rôle de coordonnateur pouvait être considéré comme une charge administrative supplémentaire. Il est intéressant de remarquer que le rapport de 5 pour 1 est exactement ce qu'avait envisagé l'IRMG.

Toutefois, alors que 29 médecins sur 30 accepteraient d'assurer au moins une des missions du réseau, ils n'étaient plus que 23 à envisager de participer au réseau. Ils étaient

donc moins motivés par le réseau que par un travail sur la pharmacovigilance. Est-ce l'organisation du réseau qui a rebuté certains médecins ? Est-ce le signe que les médecins ont l'impression d'être sollicités par un trop grand nombre de réseaux ?

Dans le cadre du réseau IRMG-SFTG, le rapport entre les volontaires pour le cercle 2 et les volontaires pour le cercle 1 passait à 21 pour 5 soit environ 4 pour 1.

3.3. DISPONIBILITE

Le but de la question sur le temps disponible pour travailler sur la pharmacovigilance était de déterminer ce qu'il serait raisonnable de demander comme travail aux volontaires. Les médecins qui ont répondu à cette question ont dû le faire sans savoir exactement que l'on attendrait effectivement d'eux. La moyenne de quasiment 3 heures par mois n'est donc qu'une indication pour la mise en place d'un éventuel réseau, et si celui-ci voit le jour il est possible que les médecins soient prêts à y consacrer plus de temps.

A raison de 2 évènements indésirables médicamenteux par jour et par médecin généraliste⁵⁷, soit une quarantaine pour 20 jours de travail par mois, il n'est pas imaginable de déclarer en 3 heures tous les effets indésirables constatés en un mois : cela laisserait moins de 5 minutes par notification. Donc la durée moyenne de travail que les répondants sont prêts à consacrer à un travail sur la pharmacovigilance est incompatible avec l'une des missions envisagées dans le cadre du réseau IRMG-SFTG, à savoir la notification exhaustive de tous les évènements indésirables. Faut-il alors envisager, dans le cadre du réseau, la déclaration exhaustive des seuls évènements indésirables graves ou inattendus ? Elle demanderait beaucoup moins de travail et laisserait du temps pour participer, en 3h par mois, aux autres activités du réseau.

4. FAISABILITE DU RESEAU A LA SFTG : ELEMENTS DE REPONSE

4.1. OPPORTUNITE D'UN TEL RESEAU

Un médecin a soulevé une question très intéressante, en répondant à la question concernant les freins éventuels à un travail sur la pharmacovigilance : « Autres : quel intérêt d'une pharmacovigilance pour la médecine générale ? La fragmentation n'a pas de sens ». Il rejoignait un peu le médecin qui par e-mail a estimé que le système de pharmacovigilance actuel est performant et que le problème majeur reste celui de la motivation à déclarer ; peut-être était-ce le même praticien.

Ce ou ces médecins avaient raison : tout l'intérêt d'un système de pharmacovigilance est de centraliser les informations pour en tirer des conclusions. Il peut donc paraître absurde de vouloir mettre les médecins généralistes à l'écart d'un système qui fédère toutes les spécialités, pour les décentraliser au sein d'un système parallèle.

En fait, le réseau de pharmacovigilance qui est envisagé ici n'a pas vocation à se substituer à ce qui existe déjà.

D'abord parce qu'il est inimaginable que les notifications faites par les membres du réseau ne soient pas transmises également au système de pharmacovigilance (à l'échelon régional ou national) tel que nous le connaissons, évidemment sans que les médecins déclarants aient à faire une double notification. La mise en place du réseau ne doit pas se faire au prix d'une diminution des notifications au système « général » de pharmacovigilance, et l'effet inverse est même probable puisque le réseau devrait motiver les participants à faire davantage de notifications qu'ils n'en font actuellement.

Ensuite parce que le réseau envisagé poursuit d'autres objectifs que la seule notification des évènements indésirables graves et inattendus (information rapide de la HAS sur des questions ponctuelles, études de pharmaco-épidémiologie voire d'extension d'AMM...). En particulier, la volonté d'exhaustivité des notifications, sur un échantillon représentatif de l'ensemble des médecins généralistes et suffisamment grand, devrait permettre de déduire la fréquence des effets indésirables sans avoir besoin de recourir à des études de cohortes, qui sont plus compliquées, longues et coûteuses.

En fait, le réseau de pharmacovigilance envisagé n'a absolument pas vocation à se substituer au système actuel : il doit être synergique, en favorisant les notifications, et complémentaire, du fait de ses missions propres. L'objectif n'est pas de diluer la connaissance sur les médicaments, mais de l'augmenter.

On peut toutefois sérieusement se poser la question de l'ouverture du réseau à d'autres spécialités voire à d'autres professions médicales ou paramédicales. Mais il faudrait alors sans doute que les autorités de santé fassent appel à d'autres organisations que la SFTG et l'IRMG.

4.2. QUELS ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DECLARER DE FACON EXHAUSTIVE ?

Si on considère qu'un médecin généraliste observe en moyenne 2 effets indésirables médicamenteux par jour ⁵⁷, 1000 à 1500 généralistes les notifiant de façon exhaustive seraient susceptibles de produire 2000 à 3000 notifications par jour ! Nos 31 CRPV ont-ils les moyens de les absorber ? C'est très peu probable. Il faudrait donc prévoir d'augmenter les

moyens des CRPV, ou de disposer, à la tête du réseau, d'une unité très conséquente chargée de gérer ces données.

Le projet semble plus réaliste en se limitant

- aux évènements indésirables graves ou inattendus, plus rares que les évènements indésirables bénins et connus,
- et éventuellement, pendant une durée restreinte, à un/plusieurs/tous les évènements indésirables liés à un médicament précis ou une famille de médicaments donnée (notification encouragée).

4.3. INTERET POUR LE RESEAU

L'IRMG a estimé qu'il faudrait environ 300 médecins coordonnateurs (cercle 1), et qu'il pourrait en recruter environ 250. Il faudrait donc trouver au sein de la SFTG une cinquantaine de volontaires supplémentaires. Au cours de notre étude, seuls 5 médecins se sont dits potentiellement intéressés par ce rôle au sein du réseau (sans tenir compte des 2 médecins interviewés, auxquels la question n'a pas été posée). De même, seuls 23 médecins de la SFTG se sont dits intéressés par la fonction d'investigateur (sans compter éventuellement les deux médecins interviewés, à qui la question n'a pas été posée), alors que l'IRMG a estimé qu'il en faudrait environ 1000 en tout, voire 1500. Le projet de réseau semble donc ne pas avoir suscité l'intérêt que l'on espérait.

Toutefois, le nombre de 300 médecins coordonnateurs, comme celui de 1000 médecins investigateurs, n'est qu'une estimation par l'IRMG de « ce qui serait crédible pour les

partenaires », et le réseau fonctionnerait peut-être avec des effectifs revus à la baisse^a. De plus, il serait sans doute plus facile de recruter des volontaires si le réseau avait déjà vu le jour, le projet présenté étant encore très abstrait : mieux informés sur les missions du réseau et sur le travail demandé à ses membres, les médecins seraient peut-être plus fréquemment volontaires. Peut-être faudrait-il aussi mieux informer les médecins sur les modalités et les objectifs de la pharmacovigilance, puisqu'ils sont encore nombreux à y avoir été insuffisamment formés : ils comprendraient alors peut-être mieux le rôle qu'ils ont à jouer dans le système de pharmacovigilance et que c'est le moyen d'améliorer la qualité des soins. Il est aussi possible que certains médecins n'aient pas pu ou pas voulu répondre au questionnaire mais acceptent de participer au réseau. Enfin, il y aurait probablement moyen de recruter davantage de médecins en utilisant d'autres voies que des e-mails : présentation du projet lors de réunions des groupes locaux de la SFTG ou lors de séances de FMC, article dans la revue « Ecrits » de la SFTG... On pourrait aussi chercher à atteindre des médecins n'appartenant ni à la SFTG ni à l'IRMG via des articles ou annonces dans les journaux médicaux, un stand dans des congrès... Le bouche à oreille et la publicité réservent parfois des surprises.

Donc, bien que l'on soit actuellement loin du nombre de volontaires espérés au sein de la SFTG, cela ne remet pas formellement en cause l'existence du réseau ou la participation de la SFTG. On aurait toutefois préféré un nombre plus important de volontaires, qui aurait été un argument majeur en faveur de la faisabilité du réseau.

On a vu qu'une forte proportion des médecins ayant répondu au questionnaire étaient maîtres de stage (55,2% de l'ensemble des répondants, 41,7% des répondants intéressés

^a Cette estimation paraît néanmoins cohérente avec le nombre de médecins généralistes faisant partie du réseau Sentinelles, à savoir 1300 environ ¹⁶⁷.

pour participer au réseau) et/ou impliqués dans la FMC (37,9% de l'ensemble des répondants, 37,5% des répondants intéressés pour participer au réseau). Ces proportions assez élevées laissent à penser qu'il pourrait être judicieux, dans l'optique de recruter d'autres médecins pour participer à un travail sur la pharmacovigilance et les médicaments, de s'adresser plus largement aux maîtres de stage et aux médecins impliqués dans la FMC.

4.4. ORGANISATION DU RESEAU

Les médecins interrogés par l'intermédiaire du questionnaire n'ont pas été invités à s'exprimer sur l'organisation du réseau proposé par l'IRMG. Les deux médecins interviewés en ont par contre eu l'occasion. Il leur a semblé que cette organisation comportait trop d'échelons hiérarchiques. On peut en effet s'interroger sur la nécessité, la réactivité et l'efficacité d'une organisation aussi hiérarchisée (investigateurs, coordonnateurs, éventuellement des responsables régionaux, SFTG et IRMG, soit 3 à 4 niveaux, voire 4 à 5 si l'on compte les agences sanitaires comme membres du réseau et non comme partenaires).

On pourrait aussi envisager une organisation plus simple, sans les responsables régionaux et sans cercle 1, c'est-à-dire sans intermédiaire entre les chercheurs de l'IRMG et de la SFTG et les médecins investigateurs (cercle 2) qui auraient donc la charge des 3 missions du réseau. Cela pourrait améliorer la réactivité du réseau et accélérer la centralisation des informations, au détriment de la proximité entre les investigateurs et leurs référents. Proximité sur laquelle l'IRMG comptait, sans doute à juste titre, pour recruter un maximum de volontaires et pérenniser le réseau, en s'appuyant sur les liens amicaux qui peuvent exister entre les médecins exerçant dans une même région. De plus, une

organisation simplifiée de ce type engendrerait davantage de travail administratif de coordination à l'échelon IRMG/SFTG.

Il serait péremptoire de dire qu'une de ces deux organisations est meilleures que l'autre : chacune a ses avantages et ses inconvénients. Et d'autres organisations sont bien sûr imaginables. On peut toutefois dire, au vu des réponses au questionnaire, que le rapport entre le nombre de volontaires pour le rôle d'investigateur et le nombre de volontaires pour la mission de coordination (4 à 5 pour 1) plaide pour la faisabilité d'un réseau comportant comme l'a imaginé l'IRMG un échelon intermédiaire du type cercle 1.

4.5. DES TACHES DESEQUILIBREES ENTRE CERCLE 1 ET CERCLE 2 ?

Une autre question se pose, concernant l'opportunité de constituer un cercle 1 : n'y a-t-il pas un déséquilibre, dans la quantité de travail à fournir, entre le cercle 1 (coordination et réponses aux questions ponctuelles de la HAS) et le cercle 2 (recueil de données pour les recherches et notification exhaustive des évènements indésirables, qui demanderaient beaucoup plus de temps de travail) ? Et même, les missions du cercle 1 sont-elles attrayantes ?

Là encore, on pourrait envisager de réunir les médecins du cercle 1 et du cercle 2, coordonnés de façon plus centralisée par la direction du réseau, et que tous ces médecins aient la charge des 3 missions du réseau.

On pourrait également conserver les 2 cercles, en permettant aux médecins du cercle 1 qui le souhaitent de participer aussi aux missions du cercle 2, à moins qu'ils ne préfèrent participer à la conception des études et à l'analyse des résultats (échelon IRMG-SFTG).

4.6. MOYENS A METTRE EN ŒUVRE

Concernant la notification exhaustive des évènements indésirables des médicaments, on peut se demander s'il ne s'agirait pas finalement d'un suivi de cohorte (un millier de patientèles exposées à tous types de traitements pendant une durée indéterminée...) qui ne dit pas son nom... faute de quoi il faudrait lui attribuer les moyens humains et financiers qu'on accorde aux études de cohortes.

Un projet d'une telle ampleur, ne serait-ce que par la taille énorme du réseau (1300 à 1800 médecins), n'est envisageable qu'à la condition d'un financement adéquat, d'une logistique appropriée, de partenariats solides (avec les agences sanitaires, avec des services de statistiques, éventuellement avec les CRPV...), et de réflexions collectives qui s'étendent bien au-delà de la seule motivation des participants. Il faut du personnel de secrétariat, du personnel pour analyser les données...

4.6.1. **Retour d'information**

Dans notre étude, la première attente des répondants était un retour d'information. On sait ¹⁶² qu'il est utile pour favoriser les notifications ultérieures, et qu'il est le moyen, pour les médecins ayant envoyé une notification, d'améliorer leur pratique. Or dans notre étude le bénéfice pour la pratique était, par ordre de fréquence, la deuxième motivation pour participer à un travail sur la pharmacovigilance : sans retour d'information, il est probable que beaucoup de médecins seraient rapidement démotivés.

4.6.2. **Financement**

On a vu précédemment qu'une rémunération serait une motivation importante pour inciter les médecins interrogés à participer à un travail sur la pharmacovigilance. Cela pose le

problème du financement du réseau. Est-ce à l'Etat d'investir, via la HAS, l'ANSM ou une autre institution ? En a-t-il les moyens dans le contexte économique actuel ? Le scandale du benfluorex pourrait-il favoriser les investissements ? Comment se positionne le réseau parmi les autres priorités de santé publique ? Pourrait-on attribuer au réseau une partie des taxes et redevances versées par l'industrie pharmaceutique à l'Etat ?

4.6.3. Moyens techniques

On a mis en évidence via les réponses au questionnaire et aux interviews l'obstacle que représenteraient de trop lourdes charges administratives et le manque de temps. Il faudrait donc veiller à minimiser les contraintes administratives, logistiques et techniques pour que le temps de travail sur la pharmacovigilance et les médicaments soit utilisé le plus efficacement possible. Cela passe notamment par le mode d'interrogation des médecins : par courrier ? par informatique ? Les préférences des médecins interrogés diffèrent dans ce domaine.

Des travaux, certains consécutifs à l'« affaire Mediator® », suggèrent de simplifier la fiche de notification spontanée ^{141 142 171}. Cela est-il opportun ? Il nous semble que le remplissage du formulaire cerfa actuel, de seulement une page et demi, n'est pas très compliqué et ne nécessite pas, habituellement, 3h de travail comme cela a pu être dit ¹⁴², bien qu'il puisse être effectivement long dans des contextes particuliers ⁸⁷. Par expérience, en médecine générale, 15 minutes peuvent suffire, surtout si le praticien a l'habitude d'utiliser le formulaire et s'il a la possibilité de le remplir en présence du patient pour lui demander certaines réponses. Si la rédaction d'une notification prend plusieurs heures, c'est certainement que le cas est complexe et on voit mal alors comment une notification

simplifiée pourrait apporter au pharmacovigilant les informations nécessaires à une évaluation de qualité de cette notification. A l'inverse, lorsque le cas est simple (patient avec peu d'antécédents et peu de traitements, chronologie facile à reconstituer, peu de diagnostics différentiels...) la notification sur l'actuel formulaire est d'ores et déjà rapide : quel serait alors l'intérêt de raccourcir le formulaire ? En fait, le formulaire actuel demande des informations qui semblent tout à fait indiquées et nécessaires pour pouvoir évaluer la gravité et l'imputabilité de l'évènement indésirable décrit : renseignements sur le patient, renseignements sur les traitements suivis, renseignements sur l'évènement indésirable. La « *Yellow Card* » britannique si souvent prise en exemple demande à peu de chose près les mêmes renseignements. Si l'on simplifie le formulaire de notification, le risque est que les pharmacovigilants des CRPV évaluant les notifications soient contraints, comme pour les formulaires actuels lorsqu'ils sont incomplets, de solliciter des compléments d'informations, ce qui pourrait occasionner un dérangement et/ou un surcroît de travail pour les praticiens (appels téléphoniques pendant les consultations, courriers appelant une réponse écrite...). Loin de favoriser la notification, cela irriterait sans doute plutôt les professionnels de santé.

La notification exhaustive permettrait de connaître le numérateur des calculs de fréquence des effets indésirables. Mais pour connaître le dénominateur il faudrait savoir, pour chaque membre du cercle 2, combien de ses patients sont traités par les médicaments auxquels on s'intéresse. Sans évoquer la question du défaut d'observance et autres phénomènes confondants (traitement partagé entre plusieurs personnes par exemple) qui font que le nombre de patients auxquels un médicament est prescrit diffère de celui des patients effectivement exposés.

Un outil informatique semble indispensable. Soit pour que les médecins interrogent eux-mêmes leurs logiciel d'aide à la prescription, mais avec l'évident risque qu'il manque des données^a. Soit (ce qui semble plus simple pour les membres du cercle 2 et plus sûr pour l'exactitude des calculs) pour déterminer le nombre de patients auxquels les médicaments étudiés ont été dispensés, en interrogeant la base de données SNIIRAM, à même de donner ces informations pour les médicaments remboursés.

4.6.4. Encore beaucoup d'inconnues

Une étude de la faisabilité du réseau aurait pu s'intéresser à de nombreux autres éléments : Serait-il plus rentable, pour les autorités de santé, d'investir dans ce projet plutôt que dans d'autres méthodes de pharmacovigilance ? Combien de volontaires seraient nécessaires pour que le réseau remplisse ses différentes missions ? Quels seraient les moyens financiers, logistiques et humains nécessaires au fonctionnement du réseau ? Quelle sera la place des institutions telles que l'ANSM, la HAS, l'InVS, le ministère en charge de la Santé ? Faut-il exiger des volontaires qu'ils utilisent un logiciel-métier pour gérer les dossiers médicaux de leurs patients, afin de faciliter la recherche d'informations fiables ? Faut-il envisager qu'ils utilisent tous le même logiciel ? etc.

Ces différentes questions n'ont volontairement pas été abordées dans ce travail préliminaire, car il s'agit d'éléments organisationnels, certes importants, mais secondaires : la première étape était de savoir si l'on peut espérer mobiliser des volontaires pour les réunir en réseau. Il sera temps, plus tard, d'étudier comment organiser ce réseau, d'autant

^a Exemple : lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, il peut être écrit dans un courrier, une observation... « FOLFOX » sans qu'aient été notés dans le champ adéquat du logiciel « oxaliplatine », « 5-fluoro-uracile » et « acide folique », sans compter les traitements associés pour lutter contre les effets indésirables du traitement (anti-émétiques, voire facteurs de croissance hématopoïétiques, etc.). Et puis les médecins généralistes ne sont pas au courant de tous les médicaments consommés par leurs patients.

plus qu'il s'agit là d'un travail extrêmement complexe dépassant largement le cadre d'une thèse d'exercice : comme ont écrit D. Guillemot et coll.⁷⁰ « La pharmaco-épidémiologie est une discipline nécessairement transversale, dont le développement ne peut que reposer sur une collaboration interdisciplinaire (médecine clinique, pharmacologie, thérapeutique, épidémiologie, méthodologie, mais aussi économie, sociologie) et pourrait s'appuyer sur les nombreuses compétences spécialisées déjà existantes. »

4.7. PERENITE DU RESEAU

On a vu que l'IRMG, dans sa proposition d'organisation, a avant même la création du réseau la préoccupation de sa pérennité. Puisqu'on désire mettre en place le réseau en réponse au problème de sous-notification, il est en effet logique d'envisager dès maintenant les moyens pour que le réseau perdure aussi longtemps que le problème qu'il doit solutionner. Autant dire que le réseau a vocation à exister de longues années...

Outre la question de la proximité entre les investigateurs et leurs référents, on peut évoquer quelques moyens pour continuer à faire vivre le réseau au cours des années.

4.7.1. **Il faut que les missions du réseau persistent**

Mais même si le réseau ne se voyait plus confier d'études de pharmaco-épidémiologie ou d'extension d'AMM, la mission de notification des évènements indésirables médicamenteux persisterait tant que les patients suivront des traitements médicamenteux.

4.7.2. **Il faut qu'on continue à donner au réseau les moyens, notamment financiers, d'exécuter sa ou ses missions**

Se pose alors la question du financement du réseau au long cours.

4.7.3. Il faut que les volontaires pour participer au réseau en restent membres aussi longtemps que possible

Cela nécessite de répondre à leurs attentes : retour d'informations (aussi bien dans l'intérêt de leur pratique quotidienne que pour valoriser leur travail en matière de santé publique et d'amélioration de la connaissance sur les médicaments), rémunération, validation de l'EPP (ou à l'avenir du Développement Professionnel Continu)... Cela nécessite aussi de donner à chacun la possibilité d'avoir des activités variées et d'évoluer au sein du réseau (investigation, coordination, recherche...), mais aussi de ne participer qu'aux missions qu'il a choisies, afin d'éviter la lassitude découlant de tâches répétitives ou rébarbatives.

4.7.4. Il faut que les volontaires qui quittent le réseau soient remplacés (voire que le nombre de médecins y collaborant augmente)

Du fait des changements d'orientation professionnelle ou de centres d'intérêt, des départs en retraite, du désir légitime de vouloir arrêter une activité dont on s'est lassé, un réseau ne peut survivre que grâce au renouvellement de ses membres. On pourrait imaginer que la SFTG organise des formations à la pharmacovigilance dans le cadre du Développement Professionnel Continu (DPC), et en profite pour présenter le réseau et proposer d'y participer. On pourrait également développer davantage la formation à la pharmacovigilance lors des études médicales, et demander aux maîtres de stage participant au réseau de charger leurs internes et/ou leurs externes d'effectuer tout ou partie des déclarations d'évènements indésirables médicamenteux afin de les sensibiliser à cette problématique tout en leur faisant découvrir le réseau. Enfin, des publications scientifiques de qualité émanant du travail du réseau devraient amener à le faire mieux connaître, ce qui pourrait susciter pour un certain nombre de médecins l'envie d'y participer.

4.7.5. **Il faut que les médecins démotivés abandonnent la mission de notification des évènements indésirables**

Si elles ne sont pas exhaustives, les déclarations spontanées ne permettront pas de calculer la fréquence des effets indésirables. Il est donc indispensable que les médecins démotivés ou ne trouvant plus le temps d'effectuer le travail de notification se retirent du réseau, du moins provisoirement, pour ne pas fausser les calculs pour l'ensemble du réseau. Il serait souhaitable de surveiller le taux de notification de chaque membre du réseau, afin d'exclure les informations émanant de ceux dont le nombre de notifications passerait en-dessous d'un seuil, idéalement défini au cas par cas en fonction de l'importance de son activité et du volume des médicaments prescrits à ses patients.

4.8. LE RESEAU THEORIQUE ET LA REALITE DE LA PRATIQUE MEDICALE

A cœur vaillant rien d'impossible, mais l'ambitieux réseau imaginé par l'IRMG semble complexe dans son organisation et par la multiplicité de ses missions. Sa taille est à la mesure des services qu'il pourrait rendre. Dès lors, il peut sembler difficile à mettre en œuvre, *a fortiori* si l'on veut assurer toutes les missions à la fois. Mettre en place une notification exhaustive paraît être la mission la plus difficile, car ce serait la plus exigeante, alors que la création d'un pool de médecins (moins nombreux) susceptibles de répondre aux questions ponctuelles des agences sanitaires paraît plus facile à mettre en place. Toutefois, ce réseau correspond tout à fait à ce qu'a recommandé un rapport de l'IGAS¹⁰⁰ : « la notification par les professionnels doit pouvoir être complétée par une notification plus détaillée émanant de réseaux de professionnels, tels les réseaux sentinelles que mobilise l'INVS par exemple ».

Avant même de mettre éventuellement le réseau en place, on peut entrevoir certaines de ses limites :

- les patients ne rapporteront pas tous les symptômes survenus à cause du médicament,
- les événements rapportés par les patients ne seront pas tous reconnus par les médecins comme des événements indésirables médicamenteux^a,
- les médecins ne repéreront pas tous les signes physiques attribuables au médicament,
- lorsqu'ils reconnaîtront un signe, ils ne l'expliqueront pas à chaque fois par l'iatrogénie,
- on connaîtra plus précisément le nombre de patients exposés au médicament dans les patientèles des médecins participant, et c'est intéressant bien sûr, mais leur nombre exact restera incertain à cause de la mauvaise observance : le dénominateur des calculs de fréquence et de prévalence sera plus net mais n'en sera pas moins flou.

Par conséquent, numérateur et dénominateur seront mieux estimés, mais ce ne seront toujours que des estimations, et le calcul de fréquence de survenue d'un effet indésirable ne sera toujours qu'une estimation. Cette estimation serait d'autant plus précise que :

- la sous-notification serait faible (on ne peut raisonnablement imaginer que les participants soient en mesure de respecter leur engagement de déclarer tout effet indésirable, ne serait-ce qu'à cause de ceux qu'ils ne reconnaîtront pas),
- les effets indésirables signalés par le patient le seront au médecin participant et pas un autre, ou alors il faudra que le médecin participant soit tenu au courant (par le courrier d'un confrère par exemple) et signale également ces événements indésirables là,

^a Imaginons l'exemple d'un patient fumeur qui présente une hémoptysie faisant découvrir un cancer bronchique en fait provoqué par un médicament X suivi pendant des années mais arrêté depuis 1 an. Il est probable que le médecin imputera le cancer au tabagisme et n'aura peut-être même pas connaissance du traitement X s'il n'en était pas le prescripteur. Il est difficile d'envisager la possibilité d'une origine iatrogène quand le traitement est ancien et/ou interrompu, *a fortiori* quand le potentiel iatrogène du médicament est inconnu.

- l'effet indésirable sera suffisamment marqué/grave pour entraîner une consultation auprès du médecin participant, ou suffisamment évident pour que le médecin le repère à l'examen clinique qu'il pratiquera lors d'un renouvellement ou d'une consultation pour un autre motif, dans la limite du contenu de l'examen clinique/d'un bilan biologique réalisé pour une cause quelconque : un examen physique limité à la mesure de la pression artérielle et à l'auscultation cardiaque ne trouve pas une hépatomégalie...,
- l'effet indésirable sera évocateur d'une cause iatrogène,
- les traitements effectivement pris par les patients seront bien connus du médecin, faute de quoi le dénominateur sera faux : signalement au médecin des défauts d'observance pour quelque raison que ce soit ; signalement au médecin de tous les traitements pris, même en automédication (restant d'une ancienne délivrance, traitement « emprunté » à un proche, médicament conseil...) ou suite à la prescription par un confrère.

5. FALLAIT-IL CHERCHER SI LES MOTIVATIONS AVAIENT CHANGE SUITE AU SCANDALE DU BENFLUOREX ET A LA REMISE EN CAUSE DE LA POLITIQUE DU MEDICAMENT ?

Le benfluorex (Mediator®) a obtenu son AMM en 1974 comme adjuvant du régime adapté dans les hyper-triglycéridémies (AMM retirée dans cette indication en 2007) et comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques en surpoids. Il a été commercialisé en France de 1976 à novembre 2009, date de la suspension de l'AMM, passée quasiment inaperçue dans les médias dans le contexte de la grippe A(H1N1). Le retrait de l'AMM date lui du 20 juillet 2010. Sa dangerosité et surtout les récentes estimations de la mortalité qui lui sont imputables ont été révélées par l'AFSSAPS et par le ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé Xavier Bertrand dans les médias grand public le 16 novembre 2010. Cette annonce a été à l'origine d'un des plus grands scandales sanitaires français, au même titre que l'affaire dite du sang contaminé dans les années 1990 ou la canicule de 2003. Le Mediator® serait responsable, selon les estimations, de 500 à 2000 décès pour 5 millions de patients traités en France, sans parler de la morbidité qui lui est imputable (valvulopathies, remplacements valvulaires, hypertension artérielle pulmonaire). Cette affaire a remis en cause toute la chaîne du médicament, de l'industrie pharmaceutique aux prescripteurs (critiqués pour le volume des prescriptions hors AMM et pour l'insuffisance de leurs notifications spontanées d'évènements indésirables) en passant par les structures de formation initiale ou continue (avec la question de leur indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et celle du contenu des formations) et bien évidemment par les organismes publics de contrôle de la sécurité sanitaire. Le Mediator® a fait l'objet d'une véritable passion médiatique pendant des mois, le sujet de la sécurité des produits de santé revenant

ensuite à la une des journaux à l'occasion du scandale des prothèses mammaires PIP® en 2010-2011^a.

En parallèle de cette agitation médiatique, et l'alimentant, de multiples avis et propositions de réformes ont été publiés, reposant parfois sur des dizaines d'auditions (missions du Sénat et de l'Assemblée Nationale). On peut citer notamment :

- l'enquête sur le Mediator® par l'IGAS⁷⁶, remise en janvier 2011, qui reconstitue l'historique de l'affaire à partir de la découverte de la molécule dans les années 60, tout en pointant les responsabilités et insuffisances des différentes parties dans cet échec sanitaire (laboratoire Servier®, Agence du médicament puis AFSSAPS, système de pharmacovigilance, ministères en charge de la sécurité sociale et de la santé, prescripteurs hors-AMM...),
- la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, à destination du Président de la République et du Ministre de la Santé (Pr B. Debré et Pr P. Even)¹⁴². Le rapport paru en mars 2011 qui fait au vitriol un état des lieux des défaillances et dérives des acteurs de la politique du médicament en France et émet des propositions de réformes selon 8 axes généraux : éthique, fonctionnalisme, médicalisation, compétence, indépendance, exigence, responsabilité, réactivité,
- la mission d'information sur le Mediator® et la pharmacovigilance par la Commission des Affaires Sociales de l'Assemblée Nationale¹⁴¹, de janvier à juin 2011, qui reconstitue la

^a Un nouveau scandale provoqué *a priori* par la tromperie d'un industriel. Le 6^e groupe de travail aux Assises du Médicaments n'aurait pu être plus clairvoyant en écrivant au début de ses recommandations « Le prochain Mediator sera-t-il un DM [dispositif médical] ? »¹⁷¹. Mediator® et prothèses PIP® ont au moins eu le mérite de confirmer la nécessité d'autorités de sécurité sanitaires indépendantes pour distinguer les industriels irresponsables de ceux qui travaillent dans l'intérêt des patients. Maigre consolation pour les victimes.

chronologie des évènements nationaux et internationaux en rapport avec le Mediator® et fait 55 propositions de réformes,

- la mission commune d'information sur « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments » ¹⁷², au Sénat, de février à juin 2011, qui analyse là encore les dysfonctionnements survenus dans le cadre de l'évaluation du Mediator® et en quoi ils sont révélateurs des défaillances dans l'évaluation et dans l'utilisation des médicaments en général, avant de formuler des recommandations de changements,
- les assises du médicament ¹⁷¹, de février à juin 2011, qui ont-elles aussi formulé des propositions pour améliorer et moraliser l'évaluation et l'utilisation des médicaments, avec la particularité d'élargir sensiblement le débat aux dispositifs médicaux,
- « Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique. Les 57 propositions de Prescrire® » ¹ (**annexe 1**), en mars 2011, document de synthèse sur les améliorations à apporter à la gestion des médicaments (évaluation, formation...), selon la rédaction de cette revue mise à l'honneur lors de cette affaire pour avoir dénoncé très tôt la nature et les dangers potentiels du Mediator®,
- le rapport de l'IGAS sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament ¹⁰⁰, remis en juin 2011, qui a formulé des recommandations pour améliorer le système de pharmacovigilance et plus largement pour réorganiser toute la politique du médicament,
- la mission d'information parlementaire par la Commission des affaires sociales à l'Assemblée nationale portant sur le système des agences sanitaires ¹⁷³, qui a formulé en juillet 2011 des recommandations pour améliorer l'organisation et la coordination des agences.

L'« affaire Mediator® » a conduit à modifier la Loi, en s'inspirant des rapports et recommandations cités ci-dessus : loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé⁹⁵. L'AFSSAPS a été remplacée par l'ANSM. Des procédures judiciaires à l'encontre des laboratoires Servier® sont toujours en cours à l'automne 2012.

A la lumière de ces rapports, qui sont globalement assez convergents tant en termes de bilan des dysfonctionnements que de recommandations de réformes, on peut essayer de synthétiser le cœur de l'affaire de la façon suivante :

a. La tromperie présumée des laboratoires Servier® au mépris de la sécurité des patients : Le benfluorex est apparenté à la famille des fenfluramines (fenfluramine commercialisée sous le nom Pondéral® et son isomère dextrogyre la dexfenfluramine commercialisée sous le nom Isoméride®) et les laboratoires Servier®, qui ont découvert et commercialisé ces 3 molécules dérivées de l'amphétamine, le savaient avant même l'AMM du Mediator® en 1974. Puis, tout au long de la commercialisation du Mediator®, les laboratoires Servier® auraient cherché à cacher ou minimiser la parenté des 3 molécules, l'effet anorexigène du benfluorex et l'importance de sa métabolisation en norfenfluramine (métabolite commun aux 3 molécules). Ils auraient aussi enchaîné les procédures pour maintenir leur produit sur le marché : demandes de changements d'indications, modifications du RCP, études complémentaires retardant une prise de décision à l'AFSSAPS, etc.

b. La fin des fenfluramines et le maintien du Mediator® sur le marché : Alors qu'en 1994-1995 des restrictions d'utilisation sont mises en œuvre en France pour les anorexigènes en général et les fenfluramines en particulier, il est établi en 1997 que les fenfluramines provoquent des valvulopathies et des hypertensions artérielles pulmonaires et elles sont alors retirées du marché mondial. Tous les anorexigènes sont retirés du marché français en 1999. Le Mediator® échappe en 1994-1995, 1997 et 1999 aux restrictions d'utilisation et au retrait du marché français car l'AMM le concernant ne parle pas d'un pouvoir anorexigène (les indications ne comportent pas l'obésité), caché autant que possible par l'exploitant alors même que le nom benfluOREX a été choisi par l'OMS en 1971 du fait de cette propriété et que le benfluorex était largement prescrit hors-AMM dans l'optique d'un effet anorexigène. Le mécanisme de la toxicité des fenfluramines, via la production de norfenfluramine, est découvert en 1999, or la consommation d'Isoméride®, de Pondéral® et de Mediator® aux doses recommandées aboutit à la production de norfenfluramine à la même concentration plasmatique.

c. Les insuffisances de l'Agence du Médicament puis de l'AFSSAPS : AMM trop complaisante et défaillances du système de pharmacovigilance : Les autorités sanitaires, Agence du Médicament et AFSSAPS en premier lieu, ont semble-t-il failli à leur mission de protection de la santé publique

- en renouvelant des AMM pour des bénéfiques au mieux minimales alors que des médicaments de référence à l'efficacité reconnue (metformine...) étaient disponibles,
- en manquant de réactivité lors des réévaluations successives du rapport bénéfice/risque du benfluorex : le cas du benfluorex a été abordé 24 fois en Comité technique de pharmacovigilance ou en Commission nationale de pharmacovigilance entre 1995 et

2009 avant d'aboutir au retrait de son AMM ; des alertes répétées concernant le mésusage sont restées sans réponse ; les alertes provenant d'autres pays du monde (Italie, Espagne notamment^a) n'ont pas été suivies d'effet,

- en ne tirant pas les conclusions, qui apparaissent aujourd'hui comme opportunes, des enquêtes de pharmacovigilance menée par le CRPV de Besançon en particulier en 1995 et en 2005 sur la sécurité d'emploi du benfluorex, au regard de l'efficacité marginale du Mediator[®],
- en ne tenant pas compte de la parenté chimique du benfluorex avec les fenfluramines (portée dès 1995 à la connaissance du Comité technique de pharmacovigilance par le CRPV de Besançon). On a estimé que, même sans considérer les propriétés anorexigènes du benfluorex, la parenté chimique et la production d'un métabolite commun auraient pu faire adopter pour le Mediator[®] la même attitude que pour les fenfluramines, dont le rapport bénéfice/risque a été réévalué à plusieurs reprises dans les années 90 jusqu'à leur retrait 12 ans plus tôt que le Mediator[®],
- en interdisant le benfluorex des préparations magistrales en 1995 sans interdire pour autant la vente du Mediator[®],
- en autorisant la mise sur le marché de génériques du benfluorex en juin 2009 alors que le mois précédent le Dr Irène Frachon avait été entendu par le Comité Technique de Pharmacovigilance et qu'un signal d'alerte était à étudier suite à la notification de plusieurs dizaines de cas de valvulopathies sous Mediator[®],
- en étant victimes de conflits d'intérêts privés, etc.

Finalement, on a estimé que le Mediator[®] aurait pu et dû être retiré du marché 10-15 ans plus tôt qu'il ne l'a été.

^a Les Laboratoires Servier[®] n'ont pas demandé le renouvellement de l'AMM du benfluorex en Espagne en 2003 (un cas de valvulopathie venait d'y être publié) ni en Italie en 2004.

Il a par ailleurs semblé que l'AFSSAPS, notamment par crainte de procédures juridiques, aurait fait passer l'intérêt du laboratoire (un laboratoire français qui plus est, avec tout ce que cela implique en termes d'emplois et de pressions politiques potentielles) avant celui des patients, puisque le doute a toujours bénéficié au médicament et non aux patients. Néanmoins, le sérieux, les efforts et l'honnêteté de la plupart des agents de l'AFSSAPS ont été soulignés dans plusieurs rapports, et c'est plutôt l'organisation et le mode de fonctionnement de l'agence, ainsi que la répartition des rôles entre les agences, qui ont été critiqués.

Ce qui a fait scandale, c'est avant tout qu'un laboratoire soit suspecté d'avoir sciemment maintenu sur le marché un médicament plus dangereux que bénéfique par intérêt financier. C'est aussi que les autorités sanitaires aient mis si longtemps à s'en rendre compte, alors que des données prouvant sa nocivité étaient disponibles, et que le doute ait bénéficié au médicament et non aux patients. C'est enfin qu'il ait fallu, malgré les moyens engagés dans les structures en charge de la sécurité sanitaire, des lanceurs d'alerte opiniâtres et totalement extérieurs aux autorités de pharmacovigilance pour faire réagir l'AFSSAPS, comme le laisse apparaître le témoignage du Dr Irène Frachon⁸⁰.

Le système de pharmacovigilance n'a pas été le seul pointé du doigt, loin de là : c'est toute la politique française et européenne du médicament qui a été mise en cause. Une fois de plus. Car avant même le scandale du Mediator®, certains dénonçaient le manque de transparence dans les décisions des autorités sanitaires françaises et européennes, l'existence de fréquents conflits d'intérêts en leur sein, le fait qu'elles favoriseraient l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques plutôt que celui des patients...¹¹

Notre étude a été réalisée avant la médiatisation de l' « affaire Mediator® », si bien qu'à l'époque le retrait du Mediator® n'avait pas spécialement ému la communauté médicale et encore moins le grand public. Fallait-il alors chercher si les motivations à travailler sur la pharmacovigilance avaient changé suite au scandale du benfluorex et à la remise en cause de la politique du médicament ?

Le taux de pré-recrutement a été faible, mais le taux de réponse parmi les « recrutés » a été de 30 médecins sur 32 soit 93,8%. Parmi eux, 29 (96,7%) étaient intéressés par au moins une des missions envisagées dans le réseau IRMG-SFTG. Quelles informations supplémentaires aurait-on obtenues en réinterrogeant les 32 médecins ? Peut-être quelques pourcents de plus pour les médecins désireux de participer au réseau de pharmacovigilance présenté, dont on n'aurait pas su s'ils étaient dus à un effet de mode ou à un désir durable de participer au réseau, et qui n'auraient pas changé la teneur de nos conclusions.

On aurait pu réinterroger les 2288 médecins du listing SFTG... pour voir si le scandale médiatique allait augmenter le taux de participation. Mais on n'aurait pas su interpréter les résultats de ce travail supplémentaire : le scandale aurait-il révélé chez les nouveaux répondants l'envie durable de participer à un travail sur la pharmacovigilance voire au réseau ? Se serait-il agi d'une envie provisoire sous le coup de la passion médiatique (c'est-à-dire d'un biais de sélection supplémentaire) ? N'aurait-ce été qu'un effet de relance, a fortiori pour une seule étude au lieu des 3 initiales ? Au final, qu'aurait-on pu faire de ces nouvelles données recueillies dans des conditions différentes du pré-recrutement, et pas seulement en regard de l' « affaire Mediator® » ?

Finalement, il nous a semblé, malgré les limites de notre enquête de motivation et notamment la petitesse de son échantillon, qu'il était moins question de savoir dans quelle proportion (dimension quantitative) les généralistes sont motivés que de savoir ce qui les motive (aspect qualitatif). De nouvelles données quantitatives auraient pu être confondantes sur le plan qualitatif, sans qu'on puisse en attendre de bénéfice réellement tangible.

Maintenant que le contexte n'est plus aussi passionnel, avec un peu de recul par rapport aux affaires Mediator® et PIP®, une nouvelle étude serait possible dans un cadre plus serein, à condition que cela serve à quelque-chose c'est-à-dire que les partenaires jugent le réseau faisable au vu des résultats de notre étude pilote. Il pourrait s'agir d'étudier les motivations et les freins à un travail sur la pharmacovigilance, cette fois sur un échantillon représentatif des médecins généralistes, de plus grande taille si possible. Il pourrait s'agir aussi d'étudier les autres aspects de la faisabilité du réseau, de savoir en se mettant en relation avec les agences de sécurité sanitaire quelle serait la place du réseau au sein d'une politique de santé restructurée, d'où pourrait venir son financement, etc.

6. LE RESEAU AURAIT-IL PU IDENTIFIER LA DANGEROUSITE DU MEDIATOR® ?

Probablement pas, car les valvulopathies et hypertensions artérielles pulmonaires induites par le benfluorex sont des effets indésirables rares : si l'on considère d'une part, en ne s'intéressant pour simplifier qu'à la mortalité, qu'il y a eu entre 500 et 2000 décès pendant les 33 années de commercialisation du Mediator®, et si l'on considère d'autre part pour simplifier qu'il y a eu en France durant cette période environ autant de médecins généralistes (ou spécialistes en médecine générale) qu'en 2010 soit environ 82.700¹⁴⁵, il y aurait eu 1 décès pour 41 à 165 médecins généralistes sur 33 ans... soit 1 décès annuel pour 1353 à 5445 généralistes (sur la base de nos chiffres approximatifs). Avec une fréquence aussi faible, et la nécessité d'une exposition prolongée au benfluorex pour qu'apparaissent les complications, on ne pouvait pas s'attendre à ce qu'un médecin généraliste fasse le lien entre l'exposition au Mediator® et la survenue d'un décès par HTAP ou par valvulopathie^a, à moins qu'il ait eu connaissance, par exemple grâce à la lecture de la revue Prescrire®, de la pharmacologie de la molécule, de sa parenté avec les fenfluramines et de la toxicité de celles-ci... Il était donc très peu probable que ces cas de valvulopathies et d'HTAP soient signalés par des médecins généralistes, au CRPV ou dans le cadre du réseau s'il avait existé. C'est le problème des effets indésirables rares et qui surviennent après une longue période d'exposition : il est difficile de penser à une cause iatrogène. Ce n'est pas un hasard si c'est une spécialiste de l'HTAP qui a joué le rôle de lanceur d'alerte⁸⁰ : avec son recrutement particulier de patients, la fréquence de l'effet indésirable était bien plus élevée parmi ses patients.

^a D'autant plus que les valvulopathies étaient souvent attribuées par les spécialistes à une étiologie (rhumatisme articulaire aigu...) ⁸⁰, si bien qu'il n'y avait pas lieu de chercher une autre cause.

Ce qui aurait pu changer les choses, mis à part de faire connaître et reconnaître la parenté du benfluorex avec les fenfluramines, ce sont peut-être des analyses automatiques de fichiers croisés, sous la forme d'études de cohortes rétrospectives, dans le but de détecter des associations significatives entre la délivrance d'une molécule et l'apparition d'une maladie. En quelque sorte de la même façon qu'on a utilisé ponctuellement le SNIIRAM ¹⁷⁴ pour démontrer que l'exposition au benfluorex était associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour valvulopathie et à une augmentation du risque de chirurgie cardiaque ; mais de façon automatisée (ce qui n'est pas actuellement envisageable, une interrogation ponctuelle étant déjà extrêmement complexe) et dans le but non pas de confirmer une alerte mais de créer des signaux d'alerte.

7. PROPOSITIONS POUR AMELIORER LES OUTILS-METIER

Les logiciels d'aide à la prescription sont aujourd'hui des instruments puissants à la disposition des médecins, ne serait-ce que par leur capacité à signaler automatiquement à chaque prescription le risque d'interaction médicamenteuse. Mais concernant les effets indésirables des médicaments, il semble que la plupart des logiciels pourraient être améliorés.

7.1. FORMULAIRE DE DECLARATION PRE-REMPLI

Ces logiciels permettent d'éditer très simplement des formulaires pré-remplis : déclaration de choix du médecin traitant, protocole de soins... De même, on pourrait imaginer que la notification spontanée des évènements indésirables médicamenteux (voire de tout autre évènement nécessitant une déclaration dans le cadre d'une vigilance sanitaire) soit pré-remplie : identification du patient, âge, poids, taille, cachet, traitement, dates de prescription... Il ne resterait plus au médecin qu'à vérifier les informations (notamment concernant le traitement suivi) et à renseigner l'évènement observé. Il serait même envisageable d'envoyer d'un simple clic la déclaration au CRPV choisi lors du paramétrage de l'ordinateur, ce qui accélérerait encore la procédure.

La simplification de la démarche et le gain de temps (inutile de trouver le formulaire ni l'adresse du CRPV, de noter son adresse sur l'enveloppe...) ne pourraient qu'améliorer le taux de notifications spontanées. Par ailleurs, une icône bien visible sous les yeux du médecin à chaque consultation représenterait peut-être un rappel permanent l'incitant à notifier davantage.

En tout cas, dans le cadre du réseau IRMG-SFTG, il serait intéressant de disposer d'un outil informatique simple permettant la déclaration en ligne, surtout si les déclarations

doivent être exhaustives et donc fréquentes. Cet outil pourrait être intégré dans le logiciel d'aide à la prescription (notamment dans le logiciel développé par la SFTG, Eo®). Mais les logiciels étant nombreux, il paraît difficile d'intégrer le module dont nous parlons dans tous (c'est le problème de l'interopérabilité des données, question sur laquelle travaille la SFTG en lien avec la HAS), si bien qu'un logiciel indépendant ou l'utilisation d'un site internet (comme le permettent certains CRPV tels que celui de Toulouse ¹⁷⁵) pourraient représenter des solutions plus raisonnables.

7.2. AIDE A LA RECHERCHE D'EFFETS INDESIRABLES CONNUS

A chaque édition d'ordonnance, la plupart des logiciels d'aide à la prescription de qualité vérifient les interactions entre les différents traitements suivis. Ces logiciels ont donc la capacité d'interroger simultanément les RCP de tous les médicaments en question.

Malheureusement, lorsque l'on se demande si un évènement pourrait être un effet indésirable connu de l'un (ou plusieurs) des médicaments administrés au patient, les choses sont moins simples, du moins en ce qui concerne les logiciels que nous avons eu l'occasion de tester : il faut ouvrir la monographie de chaque médicament individuellement et lire la rubrique « Effets indésirables ».

Il serait beaucoup plus rapide de disposer d'un module permettant d'interroger la base de données médicamenteuse du logiciel à la recherche d'un effet indésirable précis : « Parmi les traitements de ce patient, lesquels sont connus pour donner des nausées ? ». Les médecins rechercheraient sans doute plus d'informations sur une éventuelle iatrogénie si cette recherche était ainsi simplifiée.

CONCLUSION

Nous avons conçu ce travail de recherche comme le moyen de connaître les motivations et les freins des médecins généralistes à travailler sur la pharmacovigilance (objectif principal). Presque tous les répondants étaient disposés à participer à un travail sur la pharmacovigilance. A cause de plusieurs biais de recrutement, notre échantillon, par ailleurs de petite taille, n'était à l'évidence pas représentatif des médecins généralistes : l'extrapolation des résultats à un groupe autre que celui des répondants serait hasardeuse. Certaines conclusions sont néanmoins instructives, pour peu qu'on les considère comme issues d'une étude pilote, ce que notre travail était d'ailleurs déjà en ce qui concerne l'étude de la faisabilité de la participation de la SFTG au réseau proposé par l'IRMG (objectifs secondaires).

Le réseau imaginé par l'IRMG semble compatible avec le travail que les répondants sont disposés à fournir, tant dans ses missions que dans son organisation (recrutement et coordination du cercle 2 par le cercle 1), sauf peut-être pour le temps qu'ils pourraient y consacrer, limité par leur charge de travail déjà lourde. Mais malgré une motivation importante de ces quelques volontaires enthousiastes pour travailler sur la pharmacovigilance et les médicaments, le projet de réseau n'a pas rencontré un engouement massif, ce qui a conduit à penser que la participation de la SFTG au réseau ne serait pas raisonnable.

La SFTG a donc dû se résoudre à ne pas prendre part au projet. Pour l'instant du moins, car suite au regain d'intérêt de la société pour l'évaluation des médicaments après le scandale du benfluorex, la question d'un travail sur la pharmacovigilance et sur les médicaments pourrait redevenir d'actualité à la SFTG. On pourrait alors compléter notre

étude pilote en s'intéressant à un échantillon plus grand et plus représentatif des médecins généralistes, tout en tirant les leçons des erreurs méthodologiques de notre étude pour diminuer significativement les biais de recrutement. On pourrait aussi envisager d'expérimenter le réseau dans ses 3 missions sur un échantillon de médecins généralistes motivés, en ciblant par exemple nos 34 médecins pré-recrutés.

En octobre 2012, l'IRMG n'avait toujours pas constitué son réseau, sans que le projet d'un réseau d'études post-AMM soit abandonné, toujours en lien avec la HAS et désormais l'ANSM.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Prescrire Rédaction. « Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique. Les 57 propositions de Prescrire ». Rev Prescrire. 2011 Mars 8 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/46836/0/NewsDetails.aspx> (page consultée le 23/10/2012)
2. ANSM. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R.5121-150 [en ligne]. Disponible sur : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do (page consultée le 06/11/12)
3. ANSM. Signalement-patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/34105/446566/version/7/file/Declaration-effet-indesirable-Patient-mai2012.rtf> (page consultée le 06/11/12)
4. ANSM. Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament : guide d'utilisation [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/34106/446573/version/3/file/Guide+remplissage+declaration-effet-indesirable-patient.pdf> (page consultée le 06/11/12)
5. ANSM. Signalement d'un défaut qualité sur un médicament [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/5145/51145/version/8/file/Signalement-defaut-qualit-MED.rtf> (page consultée le 06/11/12)
6. Code de la santé publique. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/> (pages consultées le 08/09/2012)
7. Journal officiel de la République Française. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20050526&numTexte=00014&pageDebut=00014&pageFin= (page consultée le 08/09/2012)
8. Journal officiel de la République Française. Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients [en ligne]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110612&numTexte=00019&pageDebut=00019&pageFin= (page consultée le 08/09/2012)
9. ANSM. Organigramme 2012 nominatif [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/43680/567686/version/1/file/Organigramme+2012_nominatif.pdf (page consultée le 06/11/12)
10. Conseil de l'Ordre de Gironde. Le serment d'Hippocrate [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre-medecins-gironde.org/espacepublic/hippocrate.htm> (page consultée le 15/11/12)
11. International Society of Drug Bulletins (membres européens). Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Rev Prescrire. 2005 Avr;25(260):276.
12. Imbs JL. Pharmacovigilance. La Revue du Praticien - Médecine Générale. 2007 Dec 4;21(790):1139-44.
13. Dhanani A, Kreft-Jaïs C. Pharmacovigilance : n'hésitez pas !. La Revue du Praticien - Médecine Générale. 2004 Oct 25;18(666/667):1189-93.
14. Bégaud B. L'apport de la pharmaco-épidémiologie. Actualité et dossier en santé publique. 1999 Juin;(27):33-7.
15. Amalberti R, Gremion C, Auroy Y, Michel P, Salmi R, Parneix P, Pouchadon ML, Hoarau H, Occelli P, Quenon JL, Hubert B. Les systèmes de signalement des évènements indésirables en médecine. Etudes et résultats. 2007 Juil;(584).

16. La iatrogénie induite par le médicament. In : Lechat P, Bensimon G, Berlin I, Hulot JS, Lacomblez L, Lebrun-Vignes B, Soubrié C, Warot D. Polycopié Pharmacologie DCEM1. Paris: faculté de médecine Pitié-Salpêtrière;2003. p63-72.
17. ANSM. Erreur ou risque d'erreur médicamenteuse [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Comment-signaler-ou-declarer/Erreur-ou-risque-d-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Comment-signaler-ou-declarer/Erreur-ou-risque-d-erreur-medicamenteuse/(offset)/1) (page consultée le 12/10/2011)
18. ANSM. Médicaments biosimilaires – Point d'information [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information> (page consultée le 14/11/12)
19. ANSM. Médicaments dérivés du sang [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments-derives-du-sang> (page consultée le 14/11/12)
20. Frappé P. Les acteurs et la production de recherche en médecine générale. In: Initiation à la recherche. Neuilly-sur-Seine: Global Média Santé, Collège National des Généralistes Enseignants; 2011. p16-17.
21. Polton D, Ricordeau P. Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011 [en ligne]. 2011 Mars 30. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CNAMTS___Le_SNIIRAM_et_les_bases_de_donnees_de_l_assurance_maladie_en_2011.pdf
22. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf> (page consultée le 31/10/2012)
23. Journal officiel de la République Française. Arrêté du 11 juillet 2012 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026221180&dateTexte=&categorieLien=id> (page consultée le 04/11/2012)
24. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2011 [en ligne]. Disponible sur : ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2011-Point-d-information (page consultée le 16/11/12)
25. Le Garrec MA, Bouvet M, Koubi M. Les comptes nationaux de la santé en 2011. Etudes et résultats. 2012 Sept;(809).
26. LEEM. Bilan économique des entreprises du médicament 2011 en France [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org/animation-bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-2011-en-france> (page consultée le 04/10/2012)
27. AFSSAPS. Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010 [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/35989/470166/version/4/file/chiffres-cle-venteMedicaments2010.pdf> (page consultée le 18/09/2012)
28. Devaux G. Parlons tous d'une même voix - À propos du genre grammatical du mot « thalidomide » [en ligne]. Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux. 2009;148:163-165. Disponible sur : <http://www.socpharmbordeaux.asso.fr/pdf/pdf-148/148-163-165.pdf> (page consultée le 16/11/12)
29. Dhanani A, Castot A. La pharmacovigilance européenne : aspects réglementaires. Presse Med. 2000 Jan 22;29(2):107-10.
30. Frappé P. Le champ de la recherche en médecine générale. In: Initiation à la recherche. Neuilly-sur-Seine: Global Média Santé, Collège National des Généralistes Enseignants; 2011. p13-15.

31. Delahaye-Guillocheau V, Jeannet A, Vernerey M, Mallet F, Pittoors JP. Rapport IGAS RM 2007-030P/IGAENR 2007-016. Création de la filière universitaire de médecine générale [en ligne]. 2007 fév. Disponible sur : <http://media.education.gouv.fr/file/10/5/7105.pdf> (page consultée le 17/11/12)
32. Syndicat National des Enseignants de Médecine Générale. La discipline Médecine Générale et sa filière universitaire sont les solutions efficaces pour relever le défi démographique et répondre durablement aux problématiques d'accès aux soins [en ligne]. Disponible sur : http://www.snemg.fr/IMG/pdf/SNEMG_la_filiere_de_medecine_generale_dossier_de_presse_Sept_2012.pdf (page consultée le 17/10/2012)
33. Denantes M. Le Collège des enseignants en médecine générale de Paris 6 (CMGE-UPMC) dénonce la faiblesse des moyens accordés à la formation des jeunes médecins généralistes et la non titularisation du professeur Philippe Cornet ! [en ligne]. Disponible sur : http://www.cmge-upmc.org/article.php3?id_article=185 (page consultée le 20/09/2012)
34. Collège National des Généralistes Enseignants. Enquête sur les effectifs des départements de Médecine Générale des facultés - mai 2010 [en ligne]. Disponible sur : http://www.cnge.fr/IMG/pdf/Tableau_nombre_enseignants_universitaires_et_ECA_-_mai_2010.pdf (page consultée le 13/10/2012)
35. Institut de recherche en médecine générale. L'Institut de Recherche en Médecine Générale : l'IRMG [en ligne]. Disponible sur : <http://www.essentiel-medical.com/fr/contenu/l-institut-de-recherche-en-medecine-generale-l-irmg> (page consultée le 06/06/2012)
36. van Weel C, Rosser WW. Improving health care globally: a critical review of the necessity of family medicine research and recommendations to build research capacity. *Ann Fam Med*. 2004 May 26;2 Suppl 2:S5-16.
37. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P, Evans P (WONCA Europe 2002). (page consultée le 31/10/2012). La définition européenne de la médecine générale – médecine de famille, [en ligne]. Disponible sur : <http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/documents/Cours/MG%20externes/woncadefmg.pdf>
38. Cogneau J, Warck R, Tichet J, Royer B, Cailleau M, Balkau B; Groupe de Recherche DESIR. Enquête de motivation sur la participation des médecins à une recherche en santé publique. *Sante Publique*. 2002 Jun;14(2):191-9.
39. Van Cauteren D, Loury P, Morel B, Durand C, Queriaux B, Demillac R, Helynck B et l'ensemble des participants du 25^e cours IDEA. Déterminants de la participation des médecins généralistes à la surveillance sanitaire : enquête Merveille, 2008. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (Institut de Veille Sanitaire)*. 2010 Jan 12 ;(1):6-9.
40. Lionis C, Stoffers HE, Hummers-Pradier E, Griffiths F, Rotar-Pavlic D, Rethans JJ. Setting priorities and identifying barriers for general practice research in Europe. Results from an EGPRW meeting. *Fam Pract*. 2004 Oct;21(5):587-93.
41. McAvoy BR, Kaner EF. General practice postal surveys: a questionnaire too far? *BMJ*. 1996 Sep 21;313(7059):732-3; discussion 733-4.
42. Kaner EF, Haighton CA, McAvoy BR. 'So much post, so busy with practice--so, no time!': a telephone survey of general practitioners' reasons for not participating in postal questionnaire surveys. *Br J Gen Pract*. 1998 Mar;48(428):1067-9.
43. Deehan A, Templeton L, Taylor C, Drummond C, Strang J. The effect of cash and other financial inducements on the response rate of general practitioners in a national postal study. *Br J Gen Pract*. 1997 Feb;47(415):87-90.
44. Chapiro O, Bry D, Cogneau J, Gay B, Comparaison de deux échantillons de médecins généralistes volontaires ou tirés au sort pour une étude. *Revue du Praticien Médecine Générale* N°320, 40-46, 1995 Dec 4.

45. Bry D, Chapiro O, Cogneau J, Gay B. Les effets indésirables des prescriptions en Médecine Générale. *La Revue du Praticien Médecine Générale*. 1995 Oct 9;9(312):19-24.
46. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégau B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Jun;69(6):458-62.
47. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
48. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégau B. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. *Presse Med*. 2000 Jan 22;29(2):111-4.
49. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégau B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
50. Michel P, Lathelize M, Quenon JL, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES (Ministère de la Santé et des Sports). Bordeaux; mars 2011 [en ligne]. Disponible sur : http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.cpm.aquisante.priv/files/ENEIS-RapportComparaison_2004-2009%20final-Mars2011.pdf (page consultée le 31/10/2012)
51. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Bru Sonnet R. Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes (étude EVISA) [en ligne]. Bordeaux; 2008. Disponible sur : <http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.cpm.aquisante.priv/files/Rapport%20EVISA%20épidémio%2017aout09.pdf> (page consultée le 07/11/12)
52. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K [en ligne]. 2008 Sept 25. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf> (page consultée le 17/11/12)
53. Grange JC. Effets indésirables ou toxiques des médicaments en médecine générale : un an de recueil. *Thérapie*. 1990 Jul-Aug;45(4):331-4.
54. Montastruc P, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Puget C, Damase L, Hurstel JF, Graille V, Montastruc JL. A Prospective Intensive Study of Adverse Drug Reactions in Urban General Practice. *Clin Drug Invest*. 1995 Aug;10(2):117-22. (résumé)
55. Pattyn G. Etude de l'incidence et de la prise en charge des effets indésirables des médicaments en médecine générale [Thèse de doctorat en médecine]. Nice: Université de Nice-Sophia Antipolis Faculté de médecine; 2003.
56. Lero-Troubet Briole M. Le patient, son médecin généraliste et l'effet indésirable médicamenteux. A propos de 153 cas de patients déclarant un effet indésirable médicamenteux [Thèse de Doctorat en Médecine]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2009.
57. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégau B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Feb;43(2):177-81.
58. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;54(6):483-8.
59. Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Nov;15(11):808-12.

60. Piau A. Pharmacovigilance, formation et information sur le médicament : comment améliorer les relations entre les médecins généralistes et le Centre Régional de Pharmacovigilance en Midi Pyrénées ? L'apport d'Internet [Thèse de Doctorat en Médecine]. Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2007.
61. Gay B, Bry D, Chapiro O, Cogneau J. Les médicaments responsables des effets indésirables des prescriptions en Médecine Générale (II). *La Revue du Praticien Médecine Générale*. 1995 Oct 16;9(313):17-9.
62. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Bégaud B. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf*. 2005;28(8):731-40.
63. Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montastruc JL. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Sep 7. doi: 10.1002/pds.3333. [Epub ahead of print]
64. Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL. Le réseau de pharmacovigilance français : structures et missions. *Presse Med*. 2000 Jan 22;29(2):102-6.
65. Noblet C. Pharmacovigilance dans les essais cliniques [en ligne]. Disponible sur : <http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1177946206132&LANGUE=0> (page consultée le 13/11/12)
66. Clinical Trial Facilitation Group. Questions and Answers to the Annual Safety Report [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3bf04ba6c18c3f03df82019e91850695.pdf (page consultée le 13/11/12)
67. ANSM. Essais cliniques portant sur les médicaments et produits biologiques [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/(offset)/0) (page consultée le 13/11/12)
68. Ankri J. Le système de la pharmacovigilance. *Actualité et dossier en santé publique*. 1999 Juin;(27):32-3
69. Molinier-Jasson M, Lechat P. Essais cliniques des médicaments. *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier; 1998. Encyclopédie pratique de médecine, 1-0150.
70. Guillemot D, Maison P, Carbon C, Bouvenot G, Imbs JL, Eschwège E. Enjeux de la pharmaco-épidémiologie en France. *Presse Med*. 1999 Mar 6;28(9):493-9.
71. Soubrié C, Jasson M. Effets indésirables, pharmacovigilance. *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier; 1998. Encyclopédie pratique de médecine, 1-0140.
72. Bégaud B, Dangoumau J. Pharmaco-épidémiologie : définition, problèmes, méthodologie. *Thérapie*. 2000 Jan-Feb;55(1):113-7.
73. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):86-92.
74. Imbs JL, Welsch M. Pharmacovigilance. *La Revue du Praticien*. 2002;52:502-6.
75. Imbs JL, Welsch M. Comment prévoir et évaluer les effets indésirables des médicaments ? Sécurité d'emploi des médicaments : évaluation clinique. *Ann Pharm Fr*. 2007 Sep;65(5):298-302.
76. Bensadon AC, Marie E, Morelle A (Membres de l'Inspection Générale des Affaires Sociales). Enquête sur le Mediator® (synthèse). Paris: La documentation française; 2011 Jan. Rapport n° RM2011-001P.
77. Hanesse et coll. De 1 à 342 : méthodes différentes, résultats différents. *Rev Prescrire*. 1996;16(159) :137.

78. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet*. 2001 Dec 1;358(9296):1872-3.
79. Haramburu F, Péré JC, Bégaud B, Albin H. Un réseau de correspondants régionaux pour l'étude des effets indésirables. *Thérapie*. 1985 Sep-Oct;40(5):321-4.
80. Frachon I. Mediator 150mg. Combien de morts ? Brest: editions-dialogues.fr; 2010.
81. Wood L, Martinez C. The general practice research database: role in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2004;27(12):871-81.
82. Martin K, Latry P, Moride Y, Bégaud B. Où trouver des données pour la pharmacoépidémiologie en France ? Quelques idées. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2007 Feb;55(1):58-63.
83. Boulos M. Nouvelles dispositions relatives aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et mesures transitoires [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8184cd0729ad69012a51dc2930ed002c.pdf (page consultée le 06/11/12)
84. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé. Pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0) (page consultée le 10/09/2012) (et pages suivantes du chapitre « Pharmacovigilance »)
85. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. *Presse Med*. 2000 Jan 22;29(2):115-8.
86. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet*. 2003 Apr 19;361(9366):1347-8.
87. Lebrun-Vignes B. La pharmacovigilance en 2004 : pour qui, pourquoi, comment?. *Rev Med Interne*. 2004 Jul;25(7):487-9.
88. Lacroix G, Guy C, Mismetti P, Vallée J. Généralistes, notifions !. *Exercer*. 2012;23(102)107-10.
89. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf*. 2008;31(6):515-24.
90. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
91. AFSSAPS. Rapport d'activité Pharmacovigilance 2008 [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a0020b0498d241c523a0e1305a6108a2.pdf (page consultée le 10/09/2012)
92. AFSSAPS. Indicateurs d'activité 2010 [en ligne]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf2236149b726e1a25a765aa5c173457.pdf (page consultée le 18/09/2012)
93. Frappé P. Etude de cas (case report) - Séries de cas (case séries). In: *Initiation à la recherche*. Neuilly-sur-Seine: Global Média Santé, Collège National des Généralistes Enseignants; 2011. p29.
94. Robin M. Etat des lieux des vigilances sanitaires françaises en 2008. Coordination régionale des vigilances [Mémoire de diplôme inter-universitaire en toxicologie médicale, option Toxicité du médicament, Pharmacovigilance]. Reims: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2008.
95. Journal Officiel de la République Française. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1) [en ligne]. Disponible sur :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id>
(page consultée le 09/10/2012)

96. Allain H, Schuck S, Zekri O. La pharmacovigilance / la pharmaco-épidémiologie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/pharmaco/phvig/phvig.doc> (page consultée le 07/09/2012)
97. Théophile H. Etude de la causalité en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie [Thèse de Doctorat en Sciences]. Bordeaux: Université Bordeaux Ségalen; 2011.
98. Miremont G, Haramburu F, Bégaud B, Péré JC, Dangoumau J. Adverse drug reactions: physicians' opinions versus a causality assessment method. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):285-9.
99. Haramburu F, Bégaud B, Moride Y. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Sep;44(3):299-301.
100. Bensadon AC, Marie E, Morelle A (Membres de l'Inspection Générale des Affaires Sociales). Rapport sur la pharmacovigilance et chaîne du médicament (synthèse). Paris: La documentation française; 2011 Juin. Rapport n° RM2011-103P.
101. AFSSAPS. Rapport annuel 2011 [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b4d448c76627d78f5385583a1fc2aa47.pdf (page consultée le 18/09/2012)
102. ANSM. Conseil scientifique [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e6930986fb44c1b1c15f9cc145f67096.pdf (page consultée le 13/11/12)
103. AFSSAPS. Le nouveau régime des taxes et redevances s'appliquant aux produits de santé [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/37646/495040/version/1/file/Nouveau-regime-taxes19122011.pdf> (page consultée le 16/11/12)
104. Bégué D. Les pouvoirs de police sanitaire de l'Afssaps. *Actualité et dossier en santé publique.* 1999 Juin;(27):34-5.
105. ANSM. Systèmes de vigilance de l'Agence [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/%28offset%29/0> . (page consultée le 08/10/2012)
106. ANSM. Médicaments sous surveillance renforcée [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/2) (page consultée le 18/09/2012)
107. ANSM. Commission de pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/28154/373464/version/17/file/Commission_Pharmacovigilance_Missions-Composition_Aout2012.pdf (page consultée le 10/09/2012)
108. HAS. Présentation de la HAS [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452559/presentation-de-la-has (page consultée le 18/09/2012)
109. HAS. La Commission de la Transparence (CT) [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/presentation_de_la_commission_de_la_transparence.pdf (page consultée le 18/09/2012)
110. Les assises du médicament – Contribution de la Haute Autorité de Santé [en ligne]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Haute_Autorite_de_Sante_contribution.pdf (page consultée le 18/09/2012)
111. ANSM. Nexen et génériques [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/NEXEN-et-generiques> (page consultée le 17/11/12)

112. Prescrire Rédaction. Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse. Rev Prescrire. 2010 Mai;28(319):391-3.
113. Bamberger M, Falissard B, Lefranc C, Maugendre P, Teisseire B, Bouvenot G. Rencontres HAS 2008. Table ronde 21 - Études post-inscription des médicaments : quel bilan, quelle évolution ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/synthesetr21_vvd23-04-09.pdf (page consultée le 18/09/2012)
114. Journal Officiel de la République Française. Décision du 7 mai 2008 relative au modèle type de plan de gestion de risque et prise en application de l'article R. 5121-25 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018824257> (page consultée le 10/10/2012)
115. AFSSAPS. Plan de gestion des risques - Minimiser les risques tout au long de la vie du produit [en ligne]. 2006 Oct 12. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit/(language)/fre-FR) (page consultée le 10/10/2012)
116. Journal officiel de l'Union Européenne du 31/12/2010. Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne]. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:FR:PDF> (page consultée le 06/11/2012)
117. Journal officiel de l'Union Européenne du 31/12/2010. Règlement (UE) N°1235/2010 du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 [en ligne]. Disponible sur : Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:FR:PDF> (page consultée le 06/11/2012)
118. Bidault I, Pizzoglio V, Auriche P. Transmission électronique et Nouvelle réglementation européenne [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/70273bb129dd3df1f3fb7c259f5e14cd.pdf (page consultée le 12/11/12)
119. Agence Européenne des Médicaments. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WCOB01ac0580028c79 (page consultée le 12/11/12)
120. Agence Européenne des Médicaments. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WCOB01ac058058cb18 (page consultée le 12/11/12)
121. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures. Function and tasks for CMD(h) [en ligne]. Disponible sur : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Activities/CMDh_tasks.pdf (page consultée le 12/11/12)
122. Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments [en ligne]. Disponible sur : <http://www.adrreports.eu/FR/eudravigilance.html> (page consultée le 13/11/12)
123. Eudravigilance. Mandatory e-reporting essentials [en ligne]. Disponible sur : <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp> (page consultée le 07/09/2012)
124. Paul Benkimoun. Les petits secrets de l'Agence européenne du médicament. Le Monde. 2011 Nov 15;p8.
125. ANSM. Transmission électronique d'observations individuelles d'effets indésirables (ICSRs) avec l'ANSM [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/4772/47828/version/11/file/Echange-Electronique-Icsrs_Juillet2012.pdf (page consultée le 10/09/2012)

126. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):148-56.
127. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32(11):1067-74.
128. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus Healthcare Professional Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2012 Oct 1;35(10):807-18.
129. Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. Signalement d'évènements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. *Thérapie*. 2008 Sep-Oct;63(5):385-92.
130. Montastruc JL, Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Bilan du suivi de Pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A(H1N1)v durant la campagne 2009-2010 en France. *Bull Acad Natl Med*. 2011 Jun;195(6):1309-16; discussion 1316-7.
131. van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf*. 2003;26(4):211-7. Review.
132. Egberts TC, Smulders M, de Koning FH, Meyboom RH, Leufkens HG. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ*. 1996 Aug 31;313(7056):530-1.
133. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, *Panorama* and user reporting of ADRs : Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002 ;15:161-9.
134. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003-2004;16:5-19.
135. Van Hunsel F, Passier A, van Grootheest K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):558-64.
136. Sassi L. Rôle du médecin généraliste dans la pharmacovigilance - Enquête et entretiens semi-directifs auprès des médecins généralistes d'Ile de France [Thèse de Doctorat en Médecine]. Paris: Université Paris 6 Pierre et Marie Curie; 2012.
137. AFSSAPS. Indicateurs d'activité 2011 [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/41861/544531/version/3/file/Afssaps_Rapport-annuel-2011_Indicateurs.pdf (page consultée le 10/09/2012)
138. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther*. 1998;20 Suppl C:C40-4. Review.
139. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res*. 1997 Feb;35(2):85-8.
140. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
141. Commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale, rapporteur Door JP. Rapport d'information en conclusion des travaux de la mission sur le Mediator et la pharmacovigilance. Paris: La documentation française; 2011 Juin. Rapport n°3552.
142. Debré B, Even P. Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Paris: La documentation française; 2011 Mars.

143. Mazé F, Bégaud B. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance : une complémentarité gage d'efficacité. *Thérapie*. 1998 Jul-Aug;53(4):397-400.
144. Pierfitte C, Hanesse B, Royer RJ. Enquête d'opinion sur la pharmacovigilance Européenne : le sentiment des médecins français. *Thérapie*. 1995 Mar-Apr;50(2):171-2.
145. Le Breton-Lerouillois G, Romestaing P, Legmann M. Atlas de la démographie médicale en 2010 – Situation au 1^{er} janvier 2010 ; [en ligne]. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/Atlas%20National%20CNOM%202010.pdf?download=1> (page consultée le 15/10/2012)
146. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France [letter]. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1588.
147. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1613-4.
148. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998 Jul 11;317(7151):119-20.
149. Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol*. 2002 Sep;55(9):945-50.
150. Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997 Jan;6(1):21-6.
151. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Mar;39(3):223-6.
152. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussièrès JF, Bailey B, Collin J. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. *Drug Saf*. 2009;32(7):579-90.
153. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jun 17. [Epub ahead of print]
154. Professor William Inman FRCP, FFCM [en ligne]. Disponible sur : <http://www.dsru.org/structure/history/professorwilliaminman.html> (page consultée le 01/11/12)
155. Bill Inman [en ligne]. Disponible sur : http://en.wikipedia.org/wiki/Bill_Inman (page consultée le 01/11/12)
156. History [en ligne]. Disponible sur : <http://www.dsru.org/structure/history> (page consultée le 01/11/12)
157. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Dec;56(9-10):729-32.
158. Passier A, ten Napel M, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Reporting of adverse drug reactions by general practitioners: a questionnaire-based study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2009;32(10):851-8.
159. Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. *BMJ*. 1990 Jan 6;300(6716):22-3.
160. Bateman DN, Sanders GL, Rawlins MD. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Nov;34(5):421-6.
161. Castel JM, Figueras A, Pedrós C, Laporte JR, Capellà D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf*. 2003;26(14):1049-55.

162. Cornelissen L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jan;17(1):76-81.
163. Cox AR, Anton C, McDowell SE, Marriott JF, Ferner RE. Correlates of spontaneous reporting of adverse drug reactions within primary care: the paradox of low prescribers who are high reporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 May;69(5):529-34.
164. Geneau de Lamarlière P. Déclaration des effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance de Marseille : enquête auprès des médecins généralistes des Bouches-du-Rhône [Thèse de Doctorat en Médecine]. Marseille: Université de la Méditerranée; 2011.
165. Beoletto S. Etat des lieux de la iatrogénie en médecine de ville dans le Val d'Oise [Thèse de Doctorat en Médecine]. Paris: Université Paris 6 Pierre et Marie Curie; 2012.
166. Réseau des GROG. Présentation du Réseau des GROG, avril 2012 [en ligne]. Disponible sur : http://www.grog.org/documents/grog_presentation_generale.pdf (page consultée le 02/10/2012)
167. Réseau Sentinelles. Présentation du réseau [en ligne]. Page disponible sur : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=25> (page consultée le 16/11/12)
168. SFTG. Présentation de la SFTG [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sftg.net/generalites.html> (page consultée le 17/10/2012)
169. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL Disponible sur : <http://www.R-project.org>.
170. Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique? A partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français [Thèse de Doctorat en Médecine]. Poitiers: Université de Poitiers; 2009.
171. Couty E, Lesueur T. Rapport de synthèse des Assises du médicament. Paris: La documentation française; 2011 Juin.
172. Sénat, rapporteur Hermange MT. Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments ». Paris: La documentation française; 2011 Juin.
173. Commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale, rapporteur Bur Y. Rapport d'information en conclusion de la mission sur les agences sanitaires. Paris: La documentation française; 2011 Juillet. Rapport n°3627.
174. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256-62.
175. Déclaration de pharmacovigilance au CRPV de Toulouse [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bip31.fr/declarationenligne> (page consultée le 04/11/12)

ANNEXES

1. **Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique – Les 57 propositions de Prescrire (8 mars 2011)** ¹
2. **Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R5121-150** ²
3. **Formulaire signalement-patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament et son guide d'utilisation** ³ ⁴
4. **Formulaire de signalement d'un défaut de qualité sur un médicament** ⁵
5. **Extraits des principaux textes réglementaires concernant l'organisation de la pharmacovigilance en France** ⁶ ⁷ ⁸
6. **Organigramme de l'ANSM** ⁹
7. **Serment d'Hippocrate** ¹⁰

La liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance avec leurs coordonnées est disponible dans les premières pages du dictionnaire Vidal® ou sur le site Internet de l'ANSM à l'adresse suivante, valide au 18 octobre 2012 :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)

Elle figure aussi sur le formulaire signalement-patient d'évènement(s) indésirable lié à un médicament.

Médicaments : priorité à l'intérêt des patients et à la santé publique

–

Les 57 propositions de Prescrire

Des critères de mise sur le marché plus exigeants

1. Dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) constitués par les firmes pharmaceutiques, rendre obligatoire la mise à disposition de résultats complets d'essais cliniques comparant le nouveau médicament au(x) médicament(s) de référence, dans leurs conditions optimales d'emploi.
2. Assurer au niveau européen une évolution de la législation exigeant que soit documentée avec un fort niveau de preuves dans les demandes d'AMM la valeur thérapeutique ajoutée du nouveau médicament et sa praticité dans ses conditions normales d'emploi.
3. Financer publiquement des essais cliniques comparatifs permettant de situer de manière objective les médicaments dans les stratégies thérapeutiques, en termes de bénéfices et de risques.

Un financement public des activités de formation et d'information sur les médicaments

4. Financer publiquement des activités actuellement financées apparemment par les firmes, mais qui sont de facto financées par la solidarité nationale par l'intermédiaire de la prise en charge des dépenses pharmaceutiques en ville et à l'hôpital : activités de recherche dans les hôpitaux ; formations des professionnels de santé à l'université, à l'hôpital et en ville ; fonctionnement des associations de patients ; etc.

Une forte expertise des agences et autres institutions compétentes en matière de médicament

5. Renforcer le nombre et la compétence des experts indépendants des firmes, notamment en développant une recherche clinique financée sur fonds publics.
6. Valoriser la participation en tant qu'expert externe des agences publiques dans la carrière des soignants notamment hospitaliers et hospitalo-universitaires, davantage que la participation aux travaux financés par les firmes.
7. Renforcer considérablement l'expertise interne des agences.
8. Favoriser le développement d'une expertise indépendante au niveau international, notamment européen.
9. Diversifier et croiser les compétences des experts dans les commissions et groupes de travail (épidémiologistes, soignants de premier recours, patients, etc.).
10. Renouveler régulièrement les responsables des groupes de travail et des commissions, les représentants d'institutions dans les commissions, etc., pour augmenter le nombre des personnes expérimentées et enrichir les compétences.

Transparence générale des agences et autres institutions compétentes en matière de médicament

11. Étendre l'obligation de transparence à l'intégralité des travaux de toutes les agences et autres institutions compétentes (en incluant la mise à disposition des documents utilisés pour la prise de positions ou de décisions).
12. Mettre en place un système indépendant de contrôle des déclarations des liens d'intérêts.
13. Mettre en place un système de sanctions en cas de non-divulgence de lien d'intérêts.
14. Lors des réunions des commissions, comités et autres groupes de travail, auditionner les personnes ayant au moins un lien d'intérêt avec une firme concernée (directement ou en tant que concurrente) (par exemple médecin investigateur) ; puis rendre obligatoire la sortie de la salle des personnes (experts ou autres) ayant au moins un lien d'intérêt (qu'il soit majeur ou mineur) avec au moins une firme concernée, lors de la discussion de prise de position ou de décision.
15. Mettre en place et appliquer des sanctions en cas de participation à une prise de position ou de décision en situation de lien d'intérêts avec une firme concernée par la position ou la décision.
16. Développer la transparence des débats et des prises de positions ou de décisions : ordre du jour détaillé des réunions connu à l'avance ; documents sur lesquels se sont prononcés les experts (documents fournis par les firmes ou obtenus par ailleurs). Tout ce qui concerne les données cliniques ou autres données importantes pour fonder le jugement (présentations, etc.) doit être publié.
17. Assurer l'expression des opinions minoritaires des experts en rendant obligatoires le relevé des votes dans les comptes rendus, le détail des opinions minoritaires avec leur motif, position par position ou décision par décision (l'enregistrement vidéo ou le verbatim des travaux permettent d'atteindre cet objectif).

18. Mettre en ligne et de façon facilement accessible les comptes rendus des réunions dans les deux semaines qui suivent ces réunions.

19. Assurer le suivi (la traçabilité) des recommandations formulées à chaque niveau des agences et autorités administratives et ministérielles compétentes en matière de médicament, avec publication le cas échéant des motivations de la non-prise en compte des recommandations.

Une pharmacovigilance soutenue et active

20. Autonomiser les responsabilités en matière de pharmacovigilance par rapport aux autorités et commissions compétentes en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

21. Faciliter l'obligation de notification d'effets indésirables des professionnels de santé par des moyens simplifiés (en particulier télédéclaration).

22. Valoriser, dans le cadre de la formation permanente des soignants, leurs notifications et leur participation à des études/enquêtes de pharmacovigilance avec leur centre régional de pharmacovigilance, davantage que pour la participation aux travaux menés par les firmes.

23. Encourager la notification par les patients des effets indésirables des médicaments aux centres régionaux de pharmacovigilance.

24. Encourager particulièrement la notification par les soignants et les patients des effets indésirables des médicaments sous surveillance particulière (anciens ou nouveaux), grâce à un pictogramme sur le conditionnement de ces médicaments et à une information sur la notice.

25. Informer régulièrement les professionnels de santé de la suite donnée à leurs signalements, grâce notamment à un accès facilité aux travaux des centres de pharmacovigilance (de niveau régional ou national), notamment sous la forme d'un bulletin d'information.

26. Développer la mise en route et le financement public d'études post-AMM, décidées sur avis de la commission d'AMM ou de pharmacovigilance.

27. Appliquer des sanctions, notamment financières, en cas de non-réalisation dans les délais prévus d'études post-AMM demandées aux firmes par les commissions d'AMM ou de pharmacovigilance.

28. Développer les capacités d'analyse des prescriptions et de réalisation d'études de pharmacoépidémiologie par les assureurs maladie et les établissements de soins.

29. Donner les moyens humains et financiers suffisants aux centres régionaux de pharmacovigilance pour traiter les notifications des soignants et des patients, mener des études de pharmacovigilance indépendantes et assurer une activité de formation et d'information des soignants et du public.

30. Rendre accessibles en ligne toutes les données et les notifications enregistrées dans les bases de données des centres de pharmacovigilance (régionaux, nationaux, internationaux) ; toutes les données recensées dans les rapports périodiques de type Periodic safety update reports (PSUR) ; toutes les mesures de suivi détaillées nationales et internationales ("follow up measures").

31. Publier rapidement les données de pharmacovigilance susceptibles d'inciter les soignants et les patients : à notifier des effets indésirables ressentis avec tel ou tel médicament ; à prendre des précautions particulières ; ou à reconsidérer un traitement en cours.

32. Prendre sans retard les décisions de suspension ou de retrait d'AMM, sur la base d'une balance bénéfices-risques défavorable, notamment en cas d'alternative thérapeutique à meilleure balance bénéfices-risques ; le doute bénéficiant au patient et non au médicament.

33. Faire précéder le retrait d'un médicament du marché par la mise en ligne sans délai du compte rendu de la commission de pharmacovigilance ayant préconisé le retrait, ainsi que des documents sous-tendant cette décision.

Une formation initiale des professionnels de santé libre de l'influence des firmes

34. Rendre obligatoire l'emploi de la dénomination commune internationale (DCI) dans l'enseignement initial des professionnels de santé sur les médicaments, et l'accompagner de l'enseignement de la signification des segments-clés des DCI.

35. Développer considérablement l'enseignement de la pharmacologie et tout particulièrement de la pharmacologie clinique au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales.

36. Développer, au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales, un enseignement spécifique de la pharmacovigilance : son intérêt, ses concepts, ses méthodes, ses grands dossiers exemplaires (thalidomide, diéthylstilbestrol (DES), rofécoxib, fenfluramines inclus benfluorex, etc.).

37. Instaurer, au cours des études médicales, pharmaceutiques et paramédicales, un enseignement relatif à la sécurité des patients et à la gestion des risques d'erreurs liées aux soins et aux produits de santé.

38. Développer l'indépendance et la transparence des liens d'intérêt des enseignants.

39. Exiger des universités et des établissements hospitalo-universitaires la mise en place d'un fichier accessible au public des liens d'intérêt de leur personnel avec des firmes du domaine de la santé (produits de santé en général, matériel, etc.).

40. Rendre les lieux de formation des professionnels de santé indépendants des firmes des produits de santé ("fac et hôpital sans promo ni cadeau") par un financement public suffisant des activités d'enseignement et de recherche : matériel, documentation, participation aux congrès, préparations aux examens, etc.

Une formation continue des professionnels de santé réellement au service de l'amélioration des pratiques

41. Mettre effectivement en place la formation permanente obligatoire des professionnels de santé, sur financement public.

42. Développer un réseau de délégués indépendants des firmes, chargés notamment de la diffusion d'informations de référence auprès des soignants.

43. Développer des formations pluriprofessionnelles associant médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.

44. Renforcer les conditions d'agrément des organismes de formation : cahier des charges plus précis, référentiel de qualité, indépendance à l'égard des firmes, contrôle, sanctions.

45. Développer les outils permettant aux professionnels de santé d'évaluer leurs pratiques et de les faire évoluer dans l'intérêt des patients.

Une information du public de qualité pour des décisions partagées soignant-patient

46. Développer l'enseignement à l'école sur la santé, la maladie, la prévention, les moyens thérapeutiques médicamenteux ou non, de manière indépendante des firmes (pharmaceutiques, agro-alimentaires, etc.).

47. Multiplier les campagnes publiques d'information de qualité à destination du grand public pour un bon usage des médicaments.

48. Mettre en place une base publique, exhaustive et gratuite d'information sur les médicaments commercialisés (rapport d'évaluation, résumé des caractéristiques du produit, avis de la commission de transparence, bibliographie pertinente de qualité, etc.).

49. Associer davantage les patients et les usagers à la définition des campagnes d'information sur les médicaments.

50. Obliger les associations de patients ou d'usagers à rendre publiques leurs sources de financement.

51. Favoriser l'adhésion à des associations de patients ou d'usagers.

52. Financer l'éducation thérapeutique sur fonds publics.

Des pratiques professionnelles dans l'intérêt premier des patients

53. Publier en ligne le financement des soignants par les firmes (liste des contrats par soignant et par firme).

54. Appliquer les règles de transparence et de gestion des liens d'intérêts des structures nationales aux structures régionales et locales compétentes en matière de médicament : Commission médicale d'établissement ; groupements d'achats ; Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (Omédit) ; etc.

55. Assurer l'indépendance des logiciels d'aide à la prescription, à la dispensation et à la gestion des officines par rapport aux firmes de produits de santé.

56. Valoriser l'acte de soins des pharmaciens d'officine et d'hôpital pour optimiser les prescriptions et les suivis thérapeutiques : conseil, éducation thérapeutique, aide et accompagnement des patients.

57. Faire évoluer en conséquence le mode de rémunération des pharmaciens d'officine pour concilier les missions présentées ci-dessus et l'équilibre financier des officines

Prescrire, 8 mars 2011

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

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

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3</p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>			

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>
<p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>

<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° <input type="text"/></p>	
<p>Nom du prescripteur</p>	<p>Numéro de lot du produit</p>
<p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>

<p>En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot</p>

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre CI-APRES</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

SIGNALEMENT-PATIENT D'EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) LIE(S) A UN MEDICAMENT

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable, c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue, que vous suspectez d'être liée à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'événement indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

MEDICAMENT SUSPECTE ¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation
AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT ¹						

1 : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'événement indésirable et de son évolution :

Date des 1^{ers} symptômes de l'événement indésirable (jj/mm/aa) |_|_|_|_|_|_|_|_|

Délai d'apparition : après la 1^{ère} utilisation du produit suspecté : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)
ou après la dernière utilisation : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)

Durée de l'événement indésirable : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)

Evolution : Guérison *Si oui, préciser la date* : |_|_|_|_|_|_|_|_| Séquelles Non rétabli Autre :

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi,...) :
 NON OUI ; préciser :

S'il s'agit d'un nouveau-né, le médicament a été pris :
 par le nouveau-né par la mère durant la grossesse par la mère lors de l'allaitement

PERSONNE AYANT PRESENTE L'EFFET INDESIRABLE

Nom : Prénom :
Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_| (jj/mm/aa) Age : |_|_|_|_| an(s) Sexe : M F
Adresse :
Code Postal : |_|_|_|_|_| Commune :
E-mail :@..... Téléphone : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

**Formulaire de signalement-patient
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
guide d'utilisation**

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- Nom du médicament suspecté :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médoc 500 mg, comprimés*

- N° de lot :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- Mode d'utilisation et dose utilisée :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- Dates de traitement : début et fin d'utilisation

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez à minima la durée d'utilisation.

- Motif de l'utilisation :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie. Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.).

Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

**Extraits des principaux textes réglementaires concernant
l'organisation de la pharmacovigilance en France^{6 7 8}**

Article R5121-150 du Code de la santé publique : [Définit la pharmacovigilance]

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1. [...] Ces règles s'appliquent à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang et sur les autres médicaments d'origine humaine sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments [...].

L'article L. 5121-1 du Code de la santé publique : [Définit ce que sont les autres médicaments et produits à usage humain auxquels s'applique la pharmacovigilance]

1° Préparation magistrale [...]

2° Préparation hospitalière [...]

3° Préparation officinale [...]

4° Produit officinal divisé [...]

5° Spécialité générique d'une spécialité de référence [...] ou groupe générique [...]

6° Médicament immunologique [...] : allergène [...] vaccin, toxine ou sérum [...]

7° Médicament radiopharmaceutique [...]

8° Générateur [...] servant à la production d'un radionucléide [...] utilisé dans un médicament radiopharmaceutique [...]

9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

11° Médicament homéopathique [...]

12° Préparation de thérapie génique [...]

13° Préparation de thérapie cellulaire xénogénique [...] consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques [...]

14° Médicament biologique [...]

15° Médicament biologique similaire [...]

16° Médicament à base de plantes [...]

Nota : les règles de bonnes pratiques de pharmacovigilance⁷ enrichissent cette liste avec :

- produit diététique qui renferme dans sa composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves ;

- produit présenté comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac ;

- insecticide et acaricide destiné à être appliqué sur l'homme ;

- produits contraceptifs.

L'article L. 5121-1 du Code de la santé publique : [Définit les médicaments]

On entend par 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.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

Article R5121-151 du Code de la santé publique : *[Définit les missions de la pharmacovigilance]*

La pharmacovigilance comporte :

- 1° Le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5121-150 et le recueil des informations les concernant ;
- 2° L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;
- 3° La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150. [...]

Article R5121-152 du Code de la santé publique : *[Concerne le champ d'action de la pharmacovigilance]*

La pharmacovigilance s'exerce :

- 1° Pour les médicaments et produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché [...] après la délivrance de cette autorisation ;
- 2° Pour les médicaments [...] après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation ;
- 3° Pour les médicaments homéopathiques [...];
- 4° Pour les médicaments traditionnels à base de plantes [...];
- 5° Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance ;
- 6° Pour les allergènes préparés spécialement pour un seul individu [...].

Article R5121-154 du Code de la santé publique : *[Définit les intervenants dans la pharmacovigilance]*

Le système national de pharmacovigilance comprend : [...]

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; [...]
- Les centres régionaux de pharmacovigilance [...] ; [...]
- Les membres des professions de santé et les entreprises ou organismes [...] [responsables de la mise sur le marché], ainsi que les pharmacies à usage intérieur [...].

Les patients et les associations de patients concourent à l'exercice de la pharmacovigilance.

Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : [Modifie le Code de la santé publique en vertu du remplacement de l'AFSSAPS par l'ANSM]

Article R5121-155 du Code de la santé publique : [Concerne le fonctionnement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en matière de pharmacovigilance]

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par la présente section.

Elle reçoit les déclarations et les rapports qui sont adressés à son directeur général [...] par les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150, ainsi que les informations qui lui sont transmises [...] par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Le directeur général de l'agence peut demander aux centres régionaux de pharmacovigilance de mener à bien toutes enquêtes et tous travaux de pharmacovigilance.

Il peut également demander aux centres antipoison [...] de lui fournir les informations et d'effectuer les études qu'il estime utiles dans un but de pharmacovigilance.

Les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150 doivent, sur demande motivée du directeur général de l'agence, fournir toute information mentionnée au 2° et au dernier alinéa de l'article R. 5121-151 ou effectuer toutes enquêtes et tous travaux concernant les risques d'effets indésirables que ces médicaments ou produits sont susceptibles de présenter. Les informations, enquêtes ou travaux ainsi demandés doivent être nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance.

Article R5121-156 du Code de la santé publique : [Concerne le fonctionnement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en matière de pharmacovigilance]

Après exploitation des informations recueillies, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à leur emploi, ou saisit les autorités compétentes.

Article R5121-157 du Code de la santé publique : [Concerne le fonctionnement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en matière de pharmacovigilance]

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe l'Agence européenne des médicaments et les autres Etats membres de la Communauté européenne, notamment au moyen du réseau informatique européen de pharmacovigilance mis en place par l'Agence européenne des médicaments, de tout effet indésirable grave survenu en France susceptible d'être dû à un médicament qui lui a été déclaré ou notifié, en mettant à leur disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient.

Il informe également l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament concerné de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû au médicament, qui lui a été déclaré ou notifié

en mettant à sa disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient.

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure, lorsque la France est désignée comme Etat membre de référence pour la mise en œuvre de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle prévues aux articles R. 5121-51 et suivants, l'analyse et le suivi des effets indésirables graves et des transmissions d'agents infectieux susceptibles d'être dus à ce médicament et dont il a eu connaissance [...].

Lorsque le signalement porte sur un produit mentionné à l'article R. 5121-150 autre qu'une spécialité pharmaceutique, il informe le pharmacien qui est responsable de la production ou de la mise sur le marché du produit.

Article R5121-158 du Code de la santé publique : *[Concerne le fonctionnement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en matière de pharmacovigilance]*

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments et les autres Etats membres de la Communauté européenne de tout projet de suspension, de retrait ou de modification d'office d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance.

Lorsque le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé suspend, en urgence, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, il en informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne et les autres Etats membres, au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision.

Lorsque le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe l'Agence européenne des médicaments d'un projet de modification d'une autorisation de mise sur le marché fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance ou est informé par un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen d'un tel projet de modification, il peut demander au comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments de rendre un avis sur le projet de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Article R5121-164 du Code de la santé publique : *[Concerne les missions du Comité technique de pharmacovigilance]*

Sauf cas d'urgence, les travaux de la commission [nationale de pharmacovigilance] sont préparés par un comité technique présidé par le président de la commission nationale [de pharmacovigilance] ou, en son absence, par le vice-président.

Le comité comprend les membres de droit de la commission et un représentant de chacun des centres régionaux de pharmacovigilance.

Il est chargé :

1° De coordonner la collecte des informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et de les transmettre au comité technique de toxicovigilance [...];

2° D'évaluer les informations collectées ;

3° De coordonner, de recenser et d'évaluer les enquêtes et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux entreprises ou organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150. [...]

Article R5121-167 du Code de la santé publique : *[Concerne les missions des CRPV]*

Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés :

1° De recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé en application [...] ainsi que les signalements que peuvent leur adresser les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ;

2° De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent une ou plusieurs des missions de service public [...];

3° De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire autorisés [...] à assurer les missions de ces établissements ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé ;

4° De transmettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les informations recueillies en application des 1°, 2° et 3°, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;

5° De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'agence une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;

6° De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

Article R5121-168 du Code de la santé publique : *[Concerne les missions des CRPV]*

Les centres, en outre, sur leur territoire géographique d'intervention :

1° Contribuent au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les membres des professions de santé et en participant à leur formation ;

2° Remplissent une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements [de santé] [...], en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur dont disposent ces établissements ;

3° Portent à la connaissance des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance les cas de pharmacodépendance ou d'abus [...].

Au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés, ils donnent avis et conseils en matière de pharmacovigilance aux membres des professions de santé et aux patients, participent aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplissent une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement.

Article R5121-170 du Code de la santé publique : *[Concerne les obligations de déclaration par les professionnels de santé]*

Le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.

5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, en fait la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Article R5121-171 du Code de la santé publique : *[Concerne les obligations de déclaration par les responsables de la mise sur le marché]*

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu d'enregistrer et de déclarer sans délai au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information :

1° Tout effet indésirable grave et toute transmission d'agents infectieux, survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance par un professionnel de santé ;

2° Tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, compte tenu notamment de l'existence de publications en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance [...] ;

3° Tout effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute transmission d'agents infectieux, survenus dans un pays tiers et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance ;

Lorsque la France est désignée comme Etat membre de référence pour la mise en œuvre de la procédure décentralisée ou de la procédure de reconnaissance mutuelle [...], toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament autorisé selon l'une de ces procédures dans un ou plusieurs autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen est tenu de porter immédiatement à la connaissance du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information, les effets indésirables graves et les transmissions d'agents infectieux susceptibles d'être dus à ce médicament survenus dans cet autre ou ces autres Etats.

Article R5121-173 du Code de la santé publique : *[Concerne les PSUR]*

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu de transmettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, sous la forme d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance, les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament ou produit. [...] ce rapport est transmis, accompagné d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfices :

1° Immédiatement, sur demande ;

2° Semestriellement :

a) Pendant la période comprise entre la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et la mise sur le marché effective du médicament ou du produit dans au moins un

Etat membre de la Communauté européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

b) Pendant les deux premières années suivant la première mise sur le marché dans au moins un Etat membre de la Communauté européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

c) Pendant les deux premières années suivant la modification de l'autorisation de mise sur le marché lorsque celle-ci est consécutive à un changement de composants, à de nouvelles indications thérapeutiques ou à de nouveaux modes d'administration ;

3° Annuellement, pendant les deux années suivantes ;

4° Tous les trois ans pour les années suivantes [...]

Article R5121-177 du Code de la santé publique : [Concerne les modalités des déclarations de pharmacovigilance]

Les modalités et le modèle-type des déclarations [par les professionnels de santé et par les responsables de la mise sur le marché] et du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance [...] sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Article R5121-178 du Code de la santé publique : [Concerne l'obligation pour les exploitants de disposer d'un référent chargé de la pharmacovigilance, et les missions de celui-ci]

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose en permanence des services d'une personne, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance résidant dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dès sa nomination.

Cette personne est chargée de :

1° Rassembler, traiter, rendre accessibles à toute personne habilitée à [...] connaître les informations portées à la connaissance de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ou produit [...]

2° Préparer les déclarations et rapports mentionnés aux articles R. 5121-171 à R. 5121-173 ;

3° Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...]

4° Fournir au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament ou produit, notamment les informations relatives aux études de sécurité après autorisation de mise sur le marché, au volume des ventes ou à la prescription pour le médicament ou le produit concerné.

Article R5121-179 du Code de la santé publique : [Concerne les règles de bonnes pratiques de pharmacovigilance]

Un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé définit les principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance auxquels sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance [...]. Cet arrêté fixe en outre les modalités de recueil, de vérification et d'évaluation des informations [...].

Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance :

[...] Art. 1er. – Les bonnes pratiques de pharmacovigilance prévues à l'article R. 5121-179 du code de la santé publique, auxquelles sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-154, sont décrites en annexe au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le directeur général de la santé et le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française. [...]

Article R5121-181 du Code de la santé publique : [Concerne les correspondants de pharmacovigilance, pour le cas particulier des médicaments dérivés du sang]

Au sein des établissements de santé et des syndicats interhospitaliers ou des groupements de coopération sanitaire disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le pharmacien gérant cette pharmacie est le correspondant du centre régional de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang. Lorsqu'un établissement dispose de plusieurs pharmacies à usage intérieur, le pharmacien gérant chacune de ces pharmacies est le correspondant du centre régional pour les médicaments dérivés du sang qu'il délivre. [...]

Article R5121-196 du Code de la santé publique : [Concerne les modalités de notification des événements indésirables de médicaments dérivés du sang]

Lorsqu'une personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des médicaments constate un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang, elle en fait la déclaration immédiate, même si elle n'a pas personnellement prescrit, dispensé ou administré le médicament en cause. La déclaration est adressée :

1° Lorsque le médicament a été délivré dans un établissement de santé, un syndicat interhospitalier ou un groupement de coopération sanitaire au centre régional de pharmacovigilance, s'il est implanté au sein de cet établissement, et au correspondant mentionné à l'article R. 5121-181 dans les autres cas ;

2° Lorsque le médicament n'a pas été délivré dans un établissement mentionnés au 1°, au centre régional de pharmacovigilance.

Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients : [Donne la possibilité aux patients et à leurs associations de déclarer directement des événements indésirables aux CRPV, sans passer par l'intermédiaire d'un professionnel de santé]

Lorsqu'un patient a pris un ou plusieurs médicaments et qu'il pense que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après le traitement, il a la possibilité d'effectuer un signalement auprès du CRPV dont il dépend géographiquement [...].

Le patient doit joindre au formulaire tous documents permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que le patient pense être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de sa maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter

une modification de la prise en charge. Dans tous les cas, le patient est donc encouragé à se rapprocher de son médecin pour qu'il l'examine et, le cas échéant, qu'il effectue lui-même la déclaration de l'effet indésirable.

Le patient peut également s'adresser à son pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il l'aide à remplir le formulaire. De même, s'il le souhaite, il peut s'adresser à une association agréée de patients.

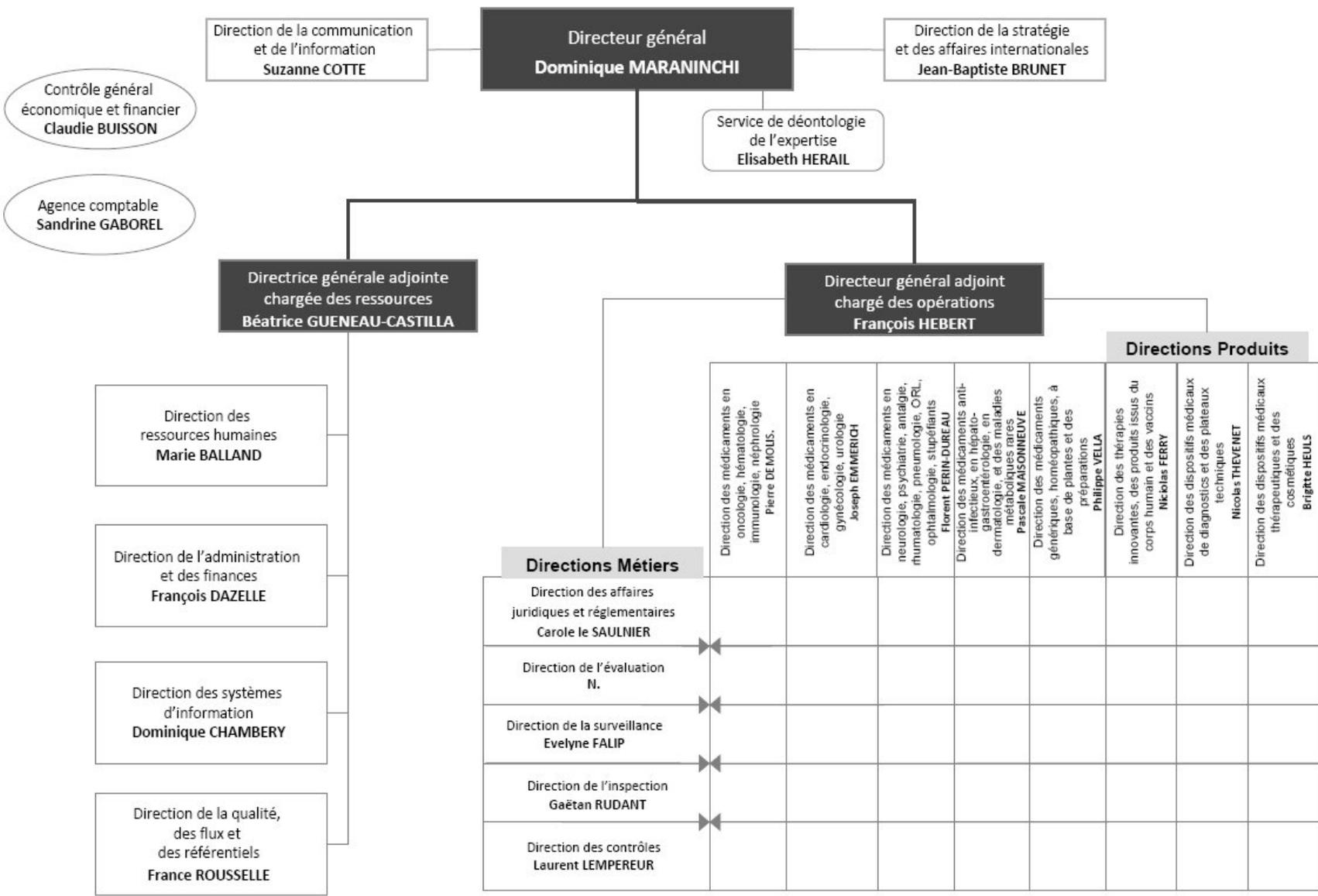
Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé : *[Concerne les liens d'intérêt et avantages, la gouvernance des produits de santé, la législation des médicaments à usage humain en termes d'AMM, de prescription et de délivrance, l'ATU, la prescription hors-AMM, la pharmacovigilance, l'information et la publicité sur le médicament à usage humain, la visite médicale, les dispositifs médicaux...]*

Cf. encadré 3 p 66

Article L.1111-23 du code de la santé publique : *[Concerne le dossier pharmaceutique]*

Afin de favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments, produits et objets définis à l'article L. 4211-1, il est créé, pour chaque bénéficiaire de l'Assurance Maladie, avec son consentement, un dossier pharmaceutique.

Sauf opposition du patient quant à l'accès du pharmacien à son dossier pharmaceutique et à l'alimentation de celui-ci, tout pharmacien d'officine est tenu d'alimenter le dossier pharmaceutique à l'occasion de la dispensation. Les informations de ce dossier utiles à la coordination des soins sont reportées dans le dossier médical personnel [...].



SERMENT D'HIPPOCRATE ¹⁰

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : Depuis le scandale du Mediator®, les législations française et européenne ont été modifiées pour renforcer la sécurité sanitaire des médicaments. Avant ces événements, il a été proposé à la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) de participer à la mise en place d'un réseau de médecins généralistes affecté à la surveillance des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché (pharmacovigilance). Les motivations, réticences et attentes d'éventuels volontaires ont été analysées.

Méthodes : Etude transversale descriptive par envoi de questionnaires.

Résultats : 32 médecins ont participé, en comptant 2 interviews préalables. Chacune des 3 missions du réseau (notification exhaustive des événements indésirables médicamenteux, réponse rapide à des questions ponctuelles des autorités sanitaires sur l'utilisation réelle des médicaments, recherche en pharmaco-épidémiologie) est envisageable mais les médecins ne sont prêts à y consacrer que 3 heures par mois. Ils sont motivés avant tout par la pertinence pour la santé publique (90%), le bénéfice pour leur pratique (70%), l'intérêt scientifique (63%). Le frein principal à leur participation serait la surcharge de travail (73%). En vue d'un travail sur la pharmacovigilance, une rémunération serait nécessaire et motivante pour environ la moitié des répondants.

Discussion : Malgré la motivation de quelques répondants, le manque d'enthousiasme pour le projet incite à douter de l'opportunité pour la SFTG de participer au projet de réseau. C'est le principal obstacle à la mise en œuvre du réseau, dont la faisabilité n'a par ailleurs pas été formellement démentie bien que la tâche soit complexe.

MOTS-CLES : Pharmacovigilance, Médecine générale, Coopération médicale, Etudes de motivation.