

**Université Claude Bernard Lyon 1**

**Mémoire de stage chez le praticien**

**Enquête sur les déclarations  
d'effets indésirables  
médicamenteux chez les  
Médecins Généralistes Maîtres  
de stage en Rhône Alpes**

**Simon Chabas**  
**Interne de Médecine Générale**  
**(Dr JC Longo et Dr G Smit)**

**Hiver 2009/2010**

*« Les effets indésirables des médicaments sont dérangeants.*

*Ils dérangent évidemment les patients, qui attendent un traitement raisonnablement efficace et sans danger disproportionné. Et qui, au lieu de cela, se retrouvent souvent victimes d'effets collatéraux, parfois sans aucun bénéfice...*

*Ils dérangent les professionnels de santé, qui comptent souvent sur les médicaments pour assurer l'efficacité de leur action. Et qui se retrouvent confrontés à des dégâts qu'ils n'ont dans certains cas pas su éviter, voire qu'ils ont provoqués.*

*Ils dérangent les firmes pharmaceutiques, dont la santé économique est menacée par la mévente de leurs médicaments.*

*Ils dérangent les assureurs maladies, qui doivent prendre en charge des dépenses...*

*Et ils dérangent les pouvoirs publics, qui ont pour mission d'assurer le bien être et la sécurité sanitaire de la population.*

*De sorte qu'on parle finalement peu des effets indésirables des médicaments. Le sujet n'est pas valorisé par la formation professionnelle des soignants, ni initiale ni continue. La discipline Pharmacovigilance n'est pas valorisée dans le cursus universitaire ni hospitalier. Ses concepts et ses techniques sont méconnus. La notification des observations n'est pas vraiment encouragée. »*

Pr Jean-Louis Montastruc (Responsable du CRPV de Toulouse)  
[www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) (1)

## Plan :

A) <u>Introduction et définitions</u>	4
1) Introduction	
2) L'Effet Indésirable Médicamenteux (EIM)	
3) La Iatrogénie	
4) La Pharmacovigilance	
5) Organisation de la Pharmacovigilance	
B) <u>Matériel et Méthode</u>	8
C) <u>Résultats</u>	9
1) En quelle année avez vous soutenu votre thèse ?	
2) Travaillez vous ?	
3) Etes vous ?	
4) Exercez vous ?	
5) A quel type de FMC participez vous ?	
6) La première fois que vous avez entendu parler de pharmacovigilance c'était ?	
7) Comment définissez vous un EIM ?	
8) Comment vous renseignez vous sur les EIM ?	
9) Lorsque vous suspectez un EIM non référencé ?	
10) Combien avez vous déclaré d'EIM au cours de votre carrière ?	
11) Combien avez vous rencontré d'EIM au cours de vos 7 derniers jours de travail et lesquels ?	
12) Pourquoi ne pas les avoir déclarés ?	
13) Parmi ces effets indésirables lesquels sont les plus fréquents dans votre pratique ?	
14) Dans votre exercice vous envisagez la possibilité d'un effet indésirable environ	
15) Les notifiez vous dans le dossier médical ?	
16) Pensez vous déclarer plus facilement un EIM survenant pour un médicament nouveau ou très médiatisé (type Celebrex ou Pandemrix...)	
17) Pensez vous ne pas déclarer assez d'EIM ?	
18) Pensez vous qu'il y a un intérêt à déclarer tous les effets indésirables de tous les médicaments (si l'on ne tient pas compte de la charge de travail) ?	
19) Seriez vous intéressé par un logiciel informatique qui contient une fonction de déclaration automatique d'EIM (je ne pense pas que ça existe) ?	
20) Parmi ces propositions, la ou lesquelles peuvent permettre une meilleure notification des EIM par les Médecins Généralistes ?	
D) <u>Discussion</u>	29
1) Limites et biais	
2) L'échantillon	
3) Qu'est ce qu'un EIM ?	
4) Combien d'EIM avez-vous rencontré ?	
5) Quel type d'EIM avez-vous rencontré ?	
6) Avec qui travaillez vous pour les EIM ?	
7) Combien de déclaration faites ?	
8) L'imputabilité des EIM	
9) L'évitabilité des EIM	
10) La gravité des EIM	
11) Pourquoi ne pas notifier ?	
12) Les notifiez vous dans le dossier médical ?	
13) Pistes pour améliorer	
E) <u>Conclusion</u>	41
F) <u>Bibliographie</u>	42
G) <u>Annexes</u>	47

# **Introduction et Définitions**

## *1) Introduction :*

La France fait partie des pays les plus consommateurs de médicaments.

La surveillance post AMM de ces médicaments est l'un des rôles des professionnels de santé et des médecins en particulier. Et en premier lieu les Médecins Généralistes qui sont en première ligne pour découvrir et suivre les effets liés aux thérapeutiques.

Depuis les années 70, la pharmacovigilance s'est structurée en sites délocalisés pour obtenir un maximum d'informations du terrain.

Les Médecins Généralistes ont ainsi le devoir de déclarer les effets indésirables rares et ou graves survenant dans leur pratique.

Cette notification des Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) est de l'ordre de 30 000 notifications par an. Soit environ un EIM par Médecin Généraliste tout les 2 ans (2), (si toutes les notifications étaient faites par des généralistes). Le rapport d'activité de l'Afssaps de 2008 faisait état de 20 000 déclarations aux CRPV (3).

Parallèlement, dans l'enquête PHARE en 1994, l'une des rares études de iatrogénie menée en médecine générale, 18.7% des patients interrogés déclaraient un EIM et que plus de 4% des ordonnances des généralistes devaient être arrêtées car elles induisaient un EIM. C'est-à-dire 1 ordonnance sur 25 soit environ une par jour. (4)

Les Médecins Généralistes arrêteraient chaque jour une ordonnance qui cause un EIM mais n'en déclareraient qu'un tout les 2 ans ?

*Le but de ce mémoire est d'une part de repérer comment les médecins généralistes définissent, identifient et se renseignent sur les EIM et d'autre part de connaître leur point de vue et leur pratique en matière de notifications d'EIM et enfin de proposer d'éventuelles pistes pour tenter d'améliorer la situation.*

## *2) L'effet indésirable médicamenteux*

Un *effet indésirable médicamenteux* est une manifestation nocive, non recherchée, survenant chez un patient traité par un médicament, et qui semble due à ce traitement. Habituellement, la définition se limite aux manifestations indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament (définition OMS).

Ces effets indésirables médicamenteux (EIM) peuvent être **attendus**, (en rapport avec l'une des propriétés pharmacologiques du produit généralement autre que celle expliquant l'effet thérapeutique) **ou inattendus** (en première analyse, sans rapport avec les propriétés pharmacologiques connues du produit). (4).

L'OMS définit l'**EIM grave** comme étant léthal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

L'OMS décrit en parallèle le *mésusage* qui est l'utilisation non conforme aux recommandations du résumé de caractéristiques du produit, à l'exclusion de l'usage abusif.

Ces définitions se retrouvent dans le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004.

### 3) La Iatrogénie

La iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations.

La réduction des accidents iatrogènes évitables, médicamenteux et non médicamenteux, a été considérée comme prioritaire dans les recommandations de la conférence nationale de santé de juin 1998. Plus récemment, la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a fixé plusieurs objectifs quantifiés pour réduire la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux évitables en ambulatoire et à l'hôpital (objectifs 26, 27 et 28).

Le nombre d'hospitalisation en France du a un EIM est estimé entre 0.25 % et 7 % et jusqu'à 16% des hospitalisations si on prend en compte les intoxications médicamenteuses volontaires. (5)

L'article "La iatrogénie médicamenteuse" de l'Afssaps (janvier 2001) reprend les éléments d'études : "Chaque année, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations (par an), avec un nombre de journées d'hospitalisation s'élevant à 1 146 000 et un coût estimé à 2,1 milliards de francs" soit 320 millions d'euros. (6)

### 4) La Pharmacovigilance (7)

La pharmacovigilance est l'ensemble des technique d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré (article L. 511-1, L. 658-11 et article 2 du décret 69-104 du 3 février 1969). Elle se situe dans le rapport bénéfice/risque du nouveau produit dans la réalité de sa prescription. Elle devra durer toute la vie du médicament. (8)

Les essais cliniques des médicaments comporte 4 phases. Les 3 premières participent au dossier d'AMM. Ces études pré-AMM ne permettent pas de connaître correctement les EI des nouveaux médicaments. En effet les études chez l'homme comme chez l'animal sont limitées en temps, et en nombre de cas recevant le traitement. On ne peut donc distinguer ni les effets tardifs ni les effets rares. On estime que les études pré AMM permettent de mettre en évidence les EI d'une fréquence supérieure à 1/1000 cas.

Les études pré cliniques sur les animaux comportent souvent un nombre de cas plus important mais ne permettent pas une analyse fine de certains EI (dépression, asthénie...). Enfin les patients des études de phase III sont choisis, il y a donc un biais lié aux associations médicamenteuses, aux poly pathologies, à l'observance du traitement. Tout cela fait que les

données de tolérance des nouveaux médicaments sont très parcellaires. D'où la nécessité d'une surveillance post AMM de ces produits. (9)

La pharmacovigilance est née dans les années 70 à la suite du scandale du Thalidomide. Elle comporte : le signalement des effets indésirables, le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 et la mise en place de toute mesure corrective nécessaire (modification ou retrait d'AMM temporaire ou définitive, modification des RCP ...).

En France, elle est basée sur la notification des effets indésirables par les professionnels de santé au premier rang desquels les Médecins Généralistes. » L'article R. 5144-1.

La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Elle contribue au bon usage du médicament. (7)

#### 5) Organisation de la pharmacovigilance

En France le système de pharmacovigilance se trouve sous la direction de l'AFSSAPS. Les professionnels de santé ont pour mission de déclarer les effets indésirables (EI) aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CPRV) répartis sur le territoire.

Les premiers textes réglementaires sont l'arrêté du 2 décembre 1976 qui officialise les premiers CPRV et la loi du 7 juillet 1980 qui donne une base législative à la pharmacovigilance. L'obligation de déclaration des EIM est apparue avec le décret du 24 mai 1984. Enfin la loi n°95-116 du 4 février 1995 met en adéquation la pharmacovigilance française avec les structures européennes et étend l'obligation de déclaration à tous les professionnels de santé. (8)

Ces CPRV recueillent les notifications et évaluent l'imputabilité des EI. Mais ils ont également un rôle d'information et d'aide à la prescription, ils donnent des conseils aux établissements de santé et diligents des enquêtes de pharmacovigilance sous la direction de l'AFSSAPS. (10)

Au niveau national, il existe un comité technique de pharmacovigilance qui collecte toutes les informations recueillies par les CPRV et qui au besoin alerte la commission nationale de pharmacovigilance. Cette commission est une instance consultative de l'AFSSAPS qui donne un avis à l'AFSSAPS en fonction des travaux du comité et propose soit un retrait soit une suspension soit une restriction d'AMM voire du produit. Elle peut également proposer une modification du RCP, une lettre aux professionnels ou une enquête de pharmacovigilance.

Enfin l'AFSSAPS a un rôle central dans ce dispositif en centralisant d'une part les informations remontant des CPRV mais aussi émanant de l'agence européenne du

médicament, de l'OMS ou des responsables de suivi de produits des différents laboratoires pharmaceutiques. Elle a donc un rôle dans la transmission de ces informations, la formation et l'information des professionnels de santé et elle peut promouvoir des études de sécurité post AMM.

Une fois l'imputabilité prouvée, les déclarations sont enregistrées dans une banque de données créée au sein des Hospices Civils de Lyon et qui a migré à l'agence du médicament en 1993. (8)

Parallèlement toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dû à des médicaments.

Enfin depuis la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé permet d'associer théoriquement les patients au fonctionnement du système de santé. Cependant la déclaration d'effets indésirables par le patient ou une association de patient n'est pas possible en France. Depuis 2002 plusieurs expériences pilotes sont en cours.

Au niveau européen, il existe depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1995, une Agence Européenne du Médicament, EMEA, basée à Londres qui reproduit l'organisation française au niveau communautaire : recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre, une évaluation et avis et/ou décision centralisés au niveau européen. Cette organisation permet une identification et une communication rapide et efficace des problèmes de pharmacovigilance, une information commune sur les médicaments et la création d'une base de données européenne EUDRAVIGILANCE.

Depuis le 20 novembre 2005, les laboratoires fournissant des médicaments ont l'obligation par l'EMA d'établir des plans de gestion des risques pour quantifier et caractériser le risque lié à leur produit. Ce plan comprend une première phase sur la recherche des risques liés au médicament dans les phases pré- et post-AMM puis d'évaluer les besoins pour minimiser le risque (conditionnement, étiquetage ...).

Au niveau mondial, l'OMS a invité les états membres à recueillir les EIM dès 1962 dans les suites du drame du Thalidomide. Elle a installé en Suède son centre mondial de surveillance et de transfert des informations en 1971.

Doivent être déclarés :

- Tout EI grave (léthal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou incapacité importantes ou durable, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou malformation congénitale).
- Tout EI inattendu, c'est-à-dire n'apparaissant pas dans le RCP
- Mais aussi tout EI jugé pertinent de déclarer en dehors de ces définitions.

Ces EIM doivent être déclarés via une feuille de déclaration CERFA fournit en papier ou téléchargeable sur internet. (11)

## **Matériel et méthode**

Il s'agit d'une enquête semi qualitative basée sur un questionnaire envoyé aux Maîtres de stage de Médecine Générale de Lyon, par internet. Soit 230 médecins. L'envoi a été fait en une seule fois auprès de tous les maîtres de stage, le 6 mars 2010. Il n'a pas été fait de rappel.

Le recueil à été arrêté le 31 mars. Le questionnaire, en 21 questions à pour but d'évaluer la représentation des EIM par les médecins généralistes ainsi que leurs pratiques en terme de déclaration d'effet indésirable.

Questionnaire :

- 1) En quelle année avez vous soutenu votre thèse ?
- 2) Travaillez vous ?
- 3) Etes vous ?
- 4) Exercez vous ?
- 5) A quel type de FMC participez vous ?
- 6) Merci de préciser
- 7) La première fois que vous avez entendu parler de pharmacovigilance c'était ?
- 8) Comment définissez vous un Effet Indésirable Médicamenteux (EIM)?
- 9) Comment vous renseignez vous sur les EIM ?
- 10) Lorsque vous suspectez un EIM non référencé ?
- 11) Combien avez vous déclaré d'EIM au cours de votre carrière ?
- 12) Combien avez vous rencontré d'EIM au cours de vos 7 derniers jours de travail et lesquels ?
- 13) Pourquoi ne pas les avoir déclarés ?
- 14) Parmi ces effets indésirables lesquels sont les plus fréquents dans votre pratique ?
- 15) Dans votre exercice vous envisagez la possibilité d'un effet indésirable environ
- 16) Les notifiez vous dans le dossier médical ?
- 17) Pensez vous déclarer plus facilement un EI survenant pour un médicament nouveau ou très médiatisé (type Celebrex ou Pandemrix...)
- 18) Pensez vous ne pas déclarer assez d'EI ?
- 19) Pensez vous qu'il y a un intérêt à déclarer tous les effets indésirables de tous les médicaments (si l'on ne tient pas compte de la charge de travail)?
- 20) Seriez vous intéressé par un logiciel informatique qui contient une fonction de déclaration automatique d'EI (je ne pense pas que ça existe) ?
- 21) Parmi ces propositions, la ou lesquelles peuvent permettre une meilleure notification des Effets Indésirables médicamenteux par les Médecins Généralistes ?
- 22) Commentaire libre : "Merci d'indiquer une adresse mail si vous souhaitez que je vous tienne au courant des résultats de cette enquête et des conclusions"

Le questionnaire complet est situé en annexe.(annexe 1)



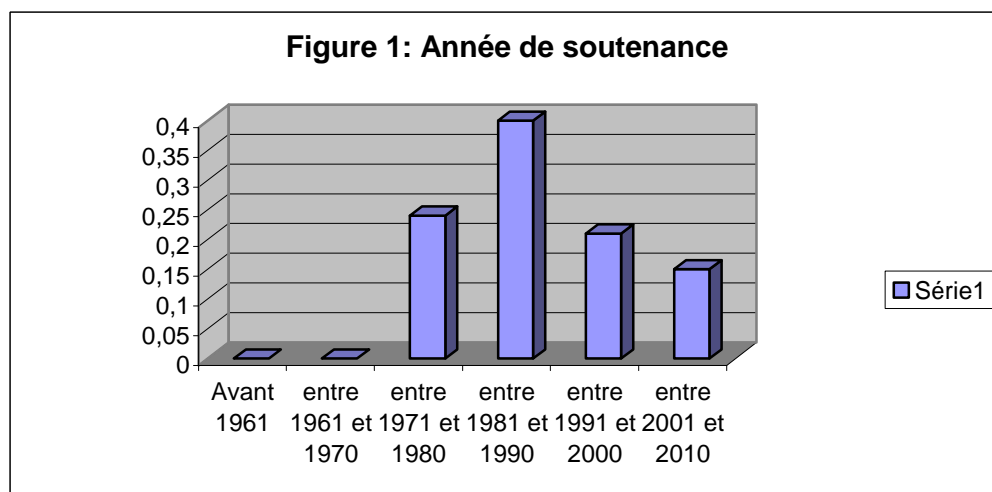
## Résultats

J'ai reçu et enregistré 62 réponses. Soit un taux de réponse de l'ordre de 27 %. Je n'ai pas fait de rappel.

### Question 1 : En quelle année avez-vous soutenu votre thèse ?

Tableau 1 : année de soutenance de thèse

Avant 1961	0	0
entre 1961 et 1970	0	0
entre 1971 et 1980	15	24%
entre 1981 et 1990	25	40%
entre 1991 et 2000	13	21%
entre 2001 et 2010	9	15%

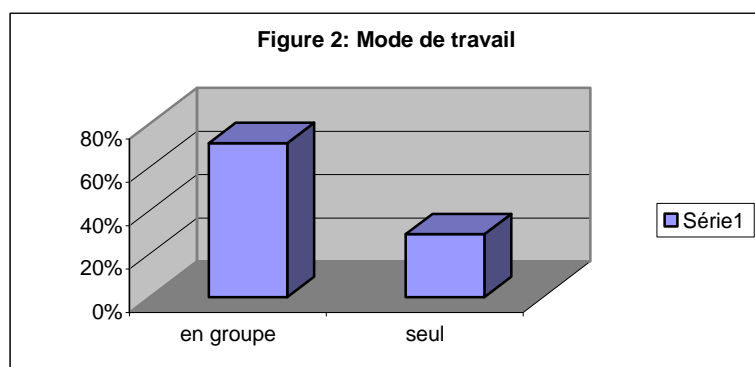


Il y a donc 65 % des répondants qui ont passé leur thèse entre 1971 et 1990, et 36 % entre 1991 et 2010.

### **Question 2 : Travaillez vous ?**

Tableau 2 : mode d'exercice

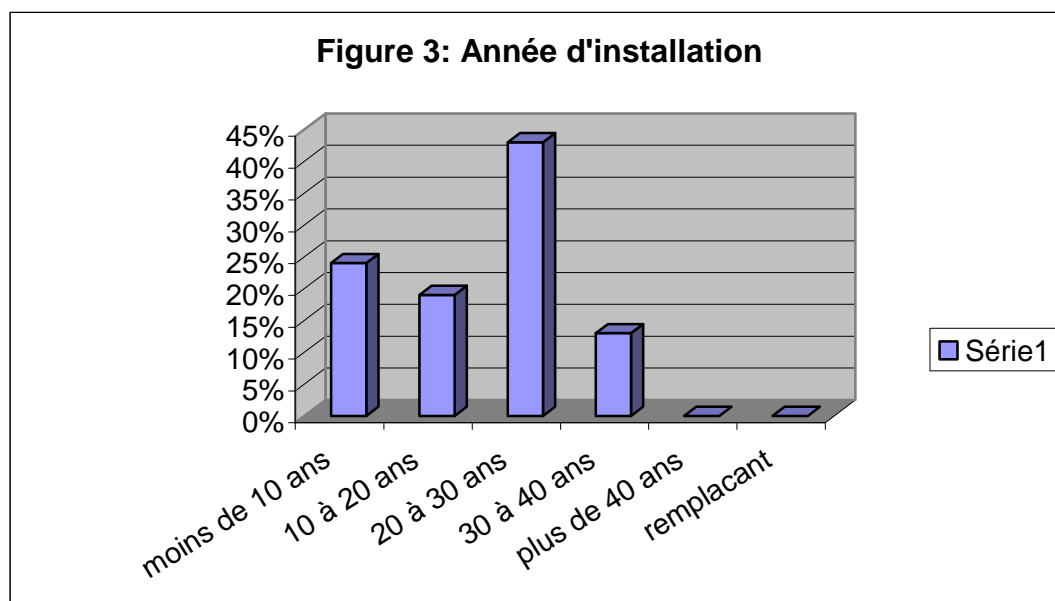
en groupe	71%	44
seul	29%	18



### **Question 3 : Etes-vous installé depuis ?**

Tableau 3 : année d'installation

moins de 10 ans	15	24%
10 à 20 ans	12	19%
20 à 30 ans	27	43%
30 à 40 ans	8	13%
plus de 40 ans	0	0%
remplaçant	0	0%

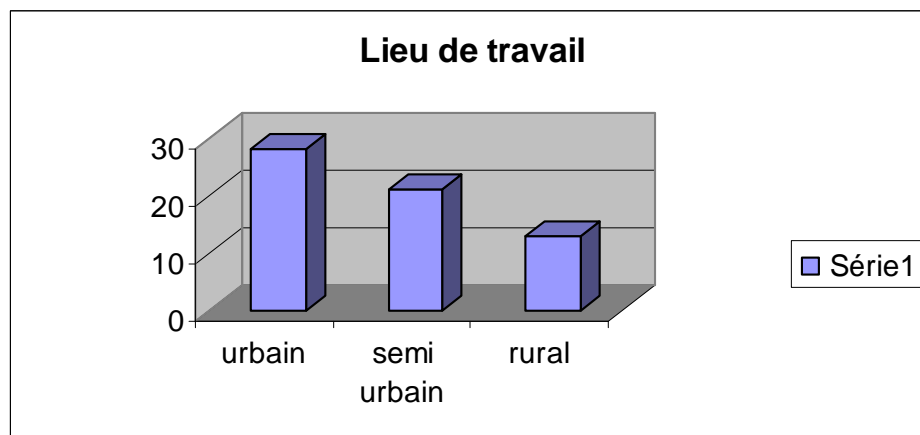


Soit 43 % d'installés depuis moins de 20 ans et 56 % depuis 20 à 40 ans.  
Ces résultats sont concordants avec l'année de soutenance.

**Question 4 : êtes vous installé en milieu :**

Tableau 4 : lieu d'exercice :

urbain	28	45%
semi urbain	21	34%
rural	13	21%



**Question 5 : A quelle type de FMC participez vous ?**

Tableau 5 : type de formation continue :

FMC	46	74%
groupe de pairs	41	66%
revues	55	88%
autres	15	24%
aucune	0	0%

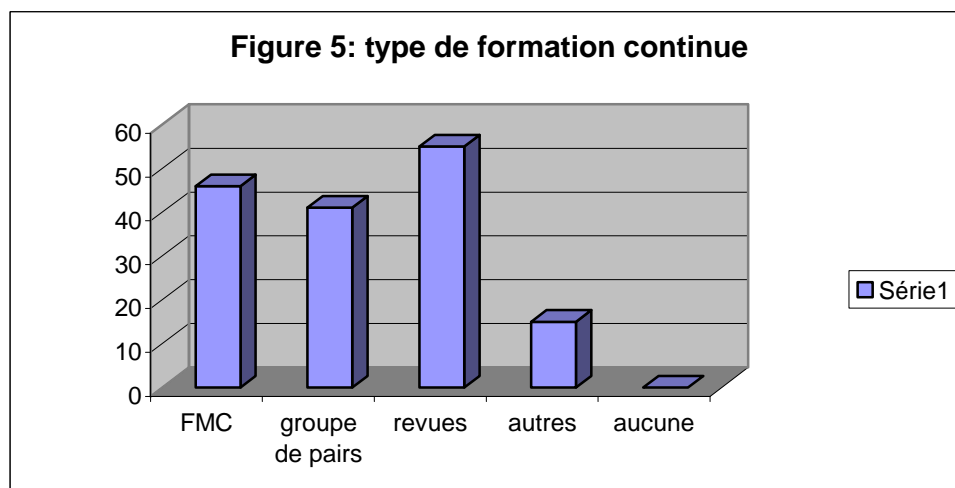


Tableau 6 : autres types de formation continue

<b>Autres:</b>
Animation, expertise de FMC et pédagogie
Groupe de parole
Groupe de protocolisation
Pôle de santé pluridisciplinaire
Master 2

Tableau 7 : précisions apportées aux types de formation continue

<b>Les précisions apportées:</b>					
Prescrire	38	Internet	2	La presse médicale	1
La revue du praticien monographie	8	lettre BEH	2	Panorama du Médecin	1
Exercer	6	EBM	2	Quotidien du Médecin Généraliste	1
Médecine	5	JIM	1	Urgences pratiques	1
La revue du praticien MG	4	Lancet	1	LRP + thématiques	1
Le Concours Medical	3	BMJ Clinical Evidence	1	ADESA	1
Le généraliste	3	Cochrane Library	1	Presse médicale	1
Minerva	2	Médecine Pratique	1	Revue de Médecine Orthopédique	1

Tous les médecins interrogés participent à une formation continue.

La répartition est assez homogène et les réponses apportées dans « autres » permettent surtout de préciser.

Parmi les revues, Prescrire est de loin la revue la plus citée, plus de 60 % des médecins interrogés disent y être abonné.

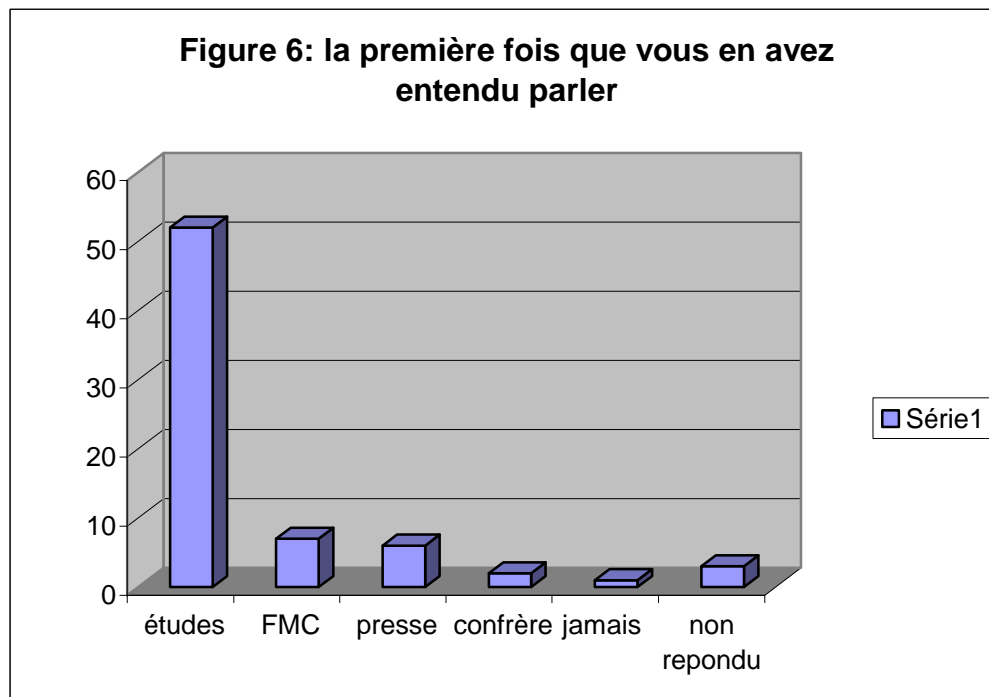
Les modes de formation continue sont intriqués et ne permettent pas de mettre en évidence de sous-groupes caractéristiques.

Cette première série de questions permet de tenter de repérer des sous-groupes ayant des pratiques similaires.

**Question 7 : Quand avez-vous entendu parler de pharmacovigilance pour la première fois ?**

Tableau 8 : la 1<sup>e</sup> fois pour vous

Etudes	52	88,00%
FMC	7	12,00%
Presse	6	10,00%
Confrère	2	3,00%
Jamais	1	1,50%
Non répondu	3	5,00%



Un seul des médecins n'a jamais entendu parler de pharmacovigilance. L'étude de sa réponse complète ne permet pas de dire qu'il s'agit d'une erreur de frappe.

La très grande majorité des médecins ont découvert la pharmacovigilance au cours de leurs études.

Ceux qui ont répondu autre chose (FMC, presse, confrère, jamais) sont tous des médecins qui ont passé leur thèse avant 1990. On peut donc imaginer que l'apprentissage de la pharmacovigilance à la Faculté s'est amélioré au cours des années 80.

**Question 8 : Comment définissez vous un Effet indésirable médicamenteux ?**

L'ensemble des réponses est fourni en annexe. (annexe 2)

On ne note pas d'erreur majeure dans cette définition.

En revanche on note des limitations à la définition qui sont retranscrites dans le tableau ci-dessous.

54 médecins ont répondu à cette question.

Ces limitations concernent 20 réponses.

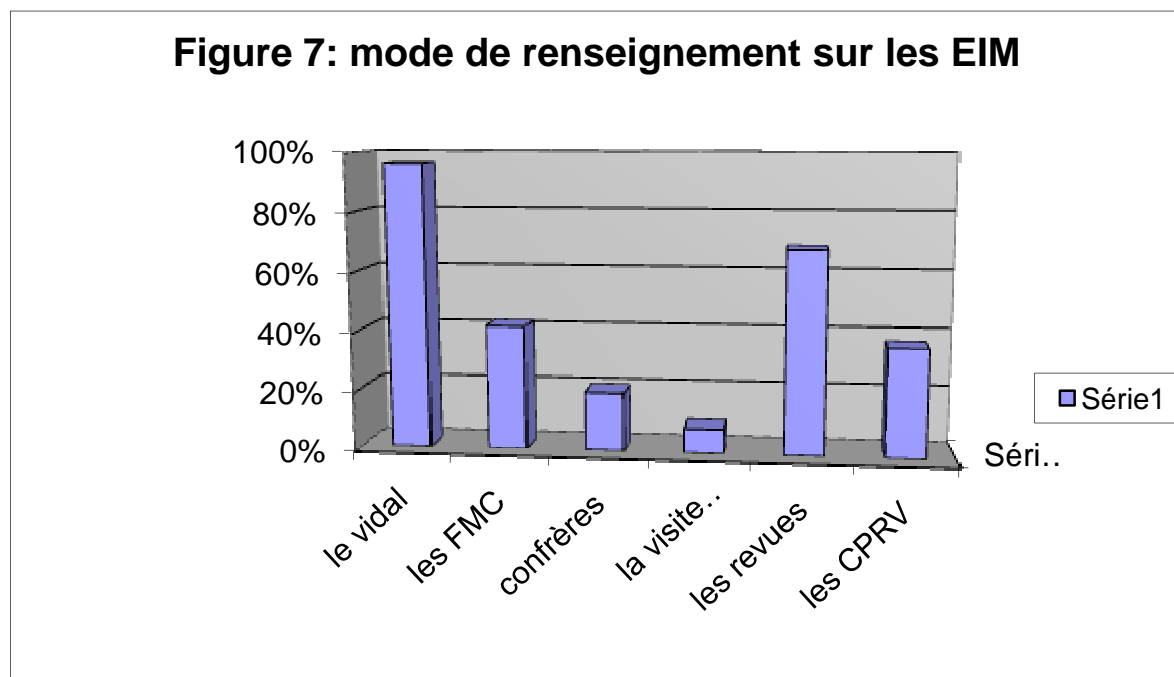
Tableau 9 : définition de l'EIM

Un effet inattendu	10
Un effet pour lequel le patient vient se plaindre	4
Un effet survenant pour un médicament bien prescrit	4
Un effet entraînant la modification ou l'arrêt du traitement	4
Une interaction comprise	3
Un phénomène imprévisible	3
Un phénomène dangereux	2
Un phénomène ponctuel	1
Un effet non répertorié	1
Un effet différent de l'effet thérapeutique	1
Un effet inconnu	1

**Question 9 : Comment vous renseignez vous sur les effets indésirables médicamenteux (EIM)?**

Tableau 10 : mode de renseignement sur les EIM

Vidal	60	96%
FMC	26	42%
Confrères	12	20%
Visite médicale	5	8%
Revue	43	69%
CPRV	23	37%



Le Vidal est donc le premier mode de renseignement sur les EIM puisque seuls 2 médecins ne l'ont pas cité.

Les médecins qui citent la visite médicale sont tous des médecins thésés avant 1990 (dont 3 avant 1980), en milieu semi urbain dans 3 cas sur 5, ayant tous déjà déclaré des EIM, mais trouvant la méthode trop longue dans la majorité des cas, et préférant se débrouiller seul avec les EIM non référencés.

Les médecins qui citent les confrères pour se renseigner sont des médecins qui travaillent plutôt en groupe (9/12), en milieu urbain ou semi urbain (11/12), qui ont peu déclaré au cours de leur carrière (moins de 3 fois dans 11 cas/12) et qui trouvent que c'est trop long de déclarer les EIM (7/12). En revanche il disent tous penser au moins une fois par jour à la possibilité d'un EIM.

Les médecins qui citent les CRPV comme mode de renseignement, contactent les CRPV lorsqu'ils rencontrent des EIM non référencés (tous les cas sauf 1) et ont déjà fait au moins une déclaration (sauf 1).

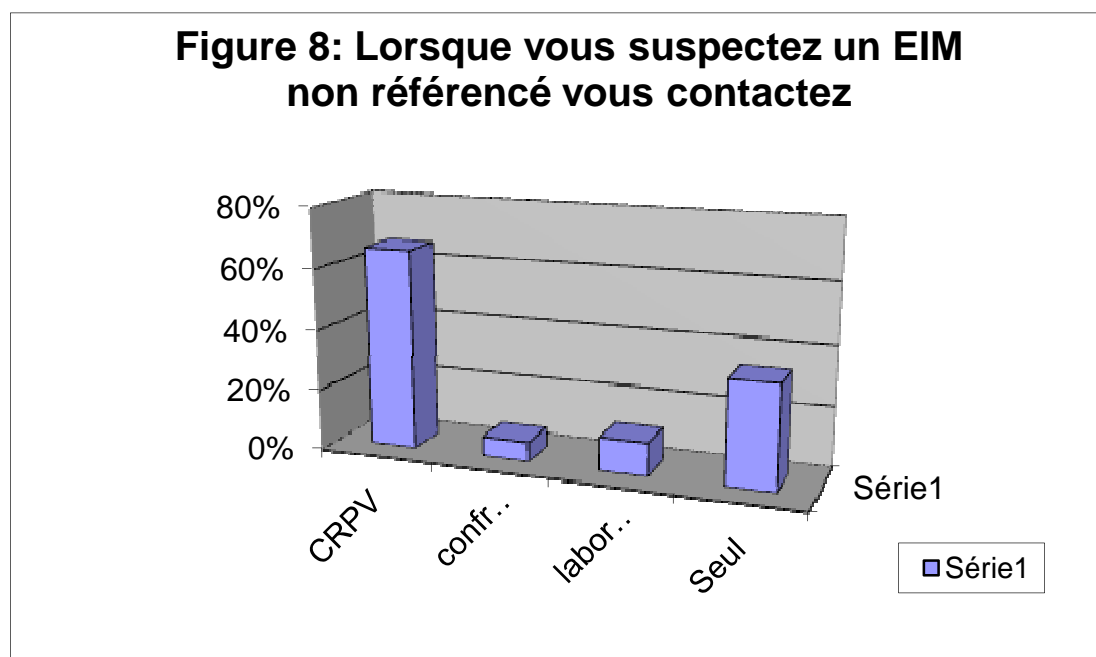
Les médecins qui citent les FMC pour se renseigner sont plutôt les médecins exerçant seul.

L'âge ne semble pas être un critère d'orientation des réponses.

**Question 10 : Qui contactez vous lorsque vous suspectez un EIM non référencé ?**

Tableau 11 : référent EIM non référencé?

CRPV	41	66%
Confrère	4	6,50%
Laboratoire	7	11,00%
Seul	21	34%



Le CRPV tient donc sa place d'organe à contacter en priorité en cas d'EIM non référencé puisque c'est le plus cité, dans 66 % des cas.

Il est à noter que parmi les 44 % ne citant pas les CRPV on ne trouve que la moitié des médecins n'ayant jamais déclaré d'EIM. Donc la démarche de renseignement devant un EIM ne semble pas modifier le nombre de déclarations.

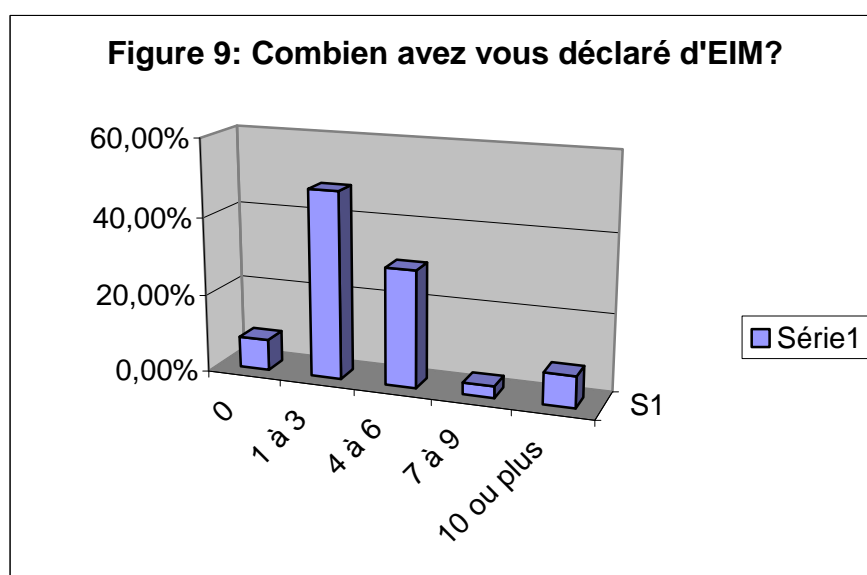
On ne note pas de sous groupe particulier correspondant aux diverses autres modes de renseignement.



**Question 11 : Combien avez-vous déclaré d'EIM au cours de votre carrière médicale :**

Tableau 12 : combien d'EIM déclarés dans votre carrière ?

0	8,00%	5
1 à 3	48%	30
4 à 6	30%	19
7 à 9	3,00%	2
10 ou plus	8,00%	5
Pas de réponse	1,50%	1



78 % ont déclaré entre 1 et 6 EIM durant leur carrière.

Parmi ceux ayant déclaré plus de 6 fois, on note qu'ils citent tous le CRPV comme mode de renseignement. Mais il disent avoir eu en moyenne 2 EIM dans la semaine qu'ils n'ont pas déclarés et ils n'appartiennent pas tous à la catégorie de ceux qui pensent aux EIM plusieurs fois par jour (cité seulement 2 fois sur 7).

Ceux qui n'ont jamais déclaré décrivent plusieurs EIM dans la semaine. Il ne s'agit donc pas de médecin ne pensant pas aux EIM dans leur pratique. En revanche ils n'expliquent pas plus particulièrement pourquoi ils ne déclarent pas.

**Question 12 : Combien avez vous rencontré d'EI au cours de vos 7 derniers jours de travail et lesquels ?**

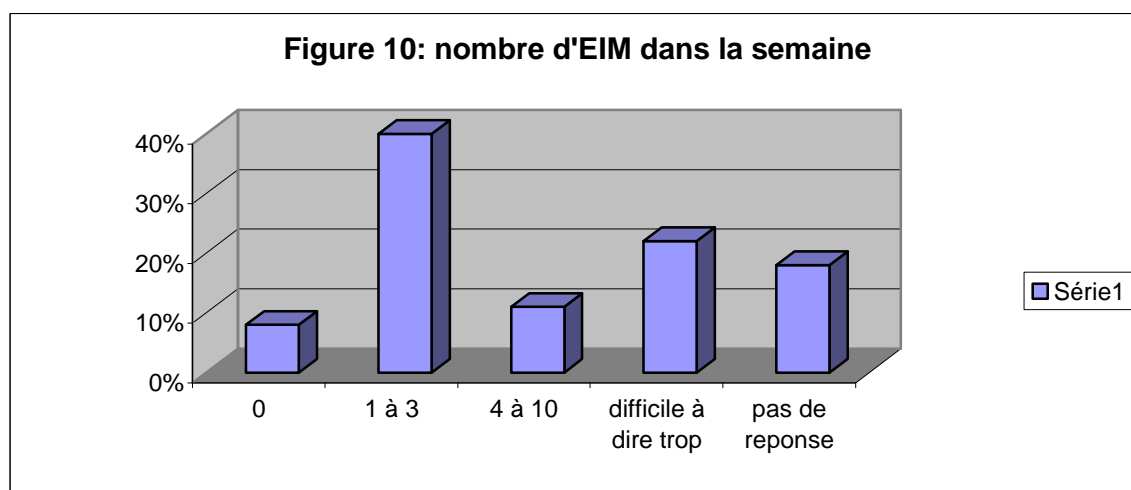
**a) combien :**

Tableau 13 : combien d'EIM rencontrés dans la semaine ?

0	4	quelques uns	1
1	11	quotidien	1
2	10	difficile à dire	1
3	4	trop fréquent	1
4	2	non	1
5	3	?	2
9	1	c'est trop long	1
10	1	ne sait pas	2
au moins 8	1	impossible	1
ts les jours	1	pas répondu	11
plus de 10	2	total	61

Tableau 14 : Combien d'EIM ?

0	5	8%
1 à 3	25	40%
4 à 10	7	11%
difficile à dire/trop	14	22%
pas de réponse	11	18%



8 % disent n'avoir rencontré aucun EIM alors que 22 % considèrent qu'ils ont été trop nombreux pour qu'on puisse les compter.

Parmi ceux qui disent n'avoir pas rencontré d'EIM au cours de la semaine on note une majorité qui pense à la survenue d'un EIM au moins une fois par jour. En revanche ils ont tous déclaré au moins une fois.

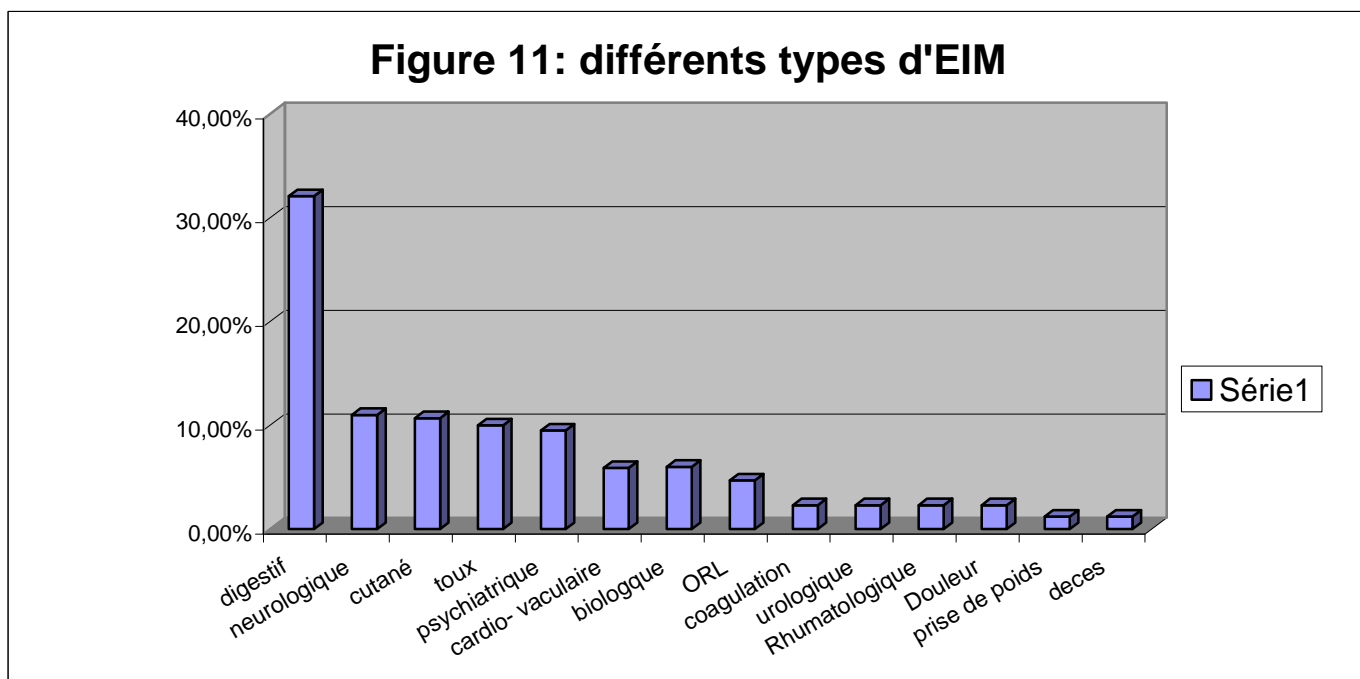
***b) De quel type :***

Tableau 15 : les différents types d'EIM :

gastralgies	11	trouble de l'humeur	2	candidose buccale	3
diarrhées	8	panique	1	sécheresse buccale	1
troubles digestifs	5	troubles du sommeil	2	coloration des urines	1
nausées	3	idées suicidaires	1	impuissance	1
constipation	1	levée d'inhibition	1	biologique	5
toux	8	rash cutané	3	hématome	1
vertiges	3	allergie	5	saignement	1
syndrome confusionnel	2	œdème de Quincke	1	tendinopathie	1
syndrome extra pyramidal	1	hypotension orthostatique	2	myalgie	1
chutes	2	hypotension	1	douleur	1
troubles de la vue	1	tachycardie	1	prise de poids	1
malaise	1	OMI	1	décès	1
					84 EIM

Tableau 16 : les groupes d'EIM

digestif	28	32,10%	coagulation	2	2,30%
neurologique	10	11,00%	urologique	2	2,30%
cutané	9	10,70%	Rhumatologique	2	2,30%
toux	8	10,00%	Douleur	2	2,30%
psychiatrique	8	10%	prise de poids	1	1,20%
cardio-vasculaire	5	6%	décès	1	1,20%
biologique	5	6,00%	total	84	
ORL	4	5%			



Les troubles digestifs (32.1%) sont nettement plus fréquents que les autres avec parmi eux les gastralgies. Suivent ensuite avec une fréquence similaire entre eux, les troubles neurologiques, cutanés, respiratoires et psychiatriques.

Le questionnaire ne permet pas de savoir ce qui a été fait dans les suites de ces EIM. Les patients ont-ils été revus ? Hospitalisés ? Y a-t-il eu arrêt ou modification du traitement ?

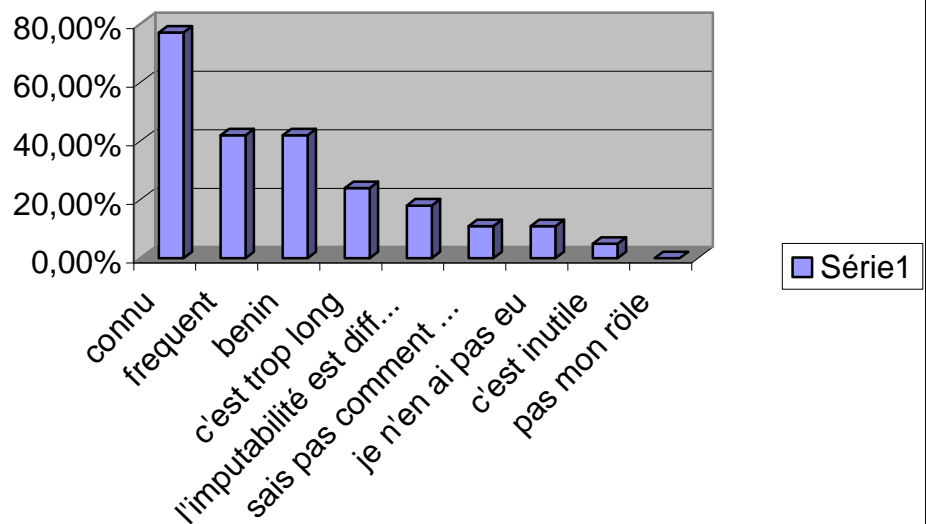
Un seul cas de décès est rapporté et il s'est passé en maison de retraite.

### **Question 13 : Pourquoi ne pas les avoir déclarés ?**

Tableau 17 : pourquoi ne pas déclarer ?

connu	77%	48
fréquent	42%	26
bénin	42%	26
c'est trop long	24%	15
l'imputabilité est difficile à prouver	18%	11
je ne sais pas comment faire	11%	7
je n'en ai pas eu	11%	7
c'est inutile	5%	3
ce n'est pas mon rôle	0%	0

**Figure 12: Pourquoi ne pas les déclarer ?**



Connu, bénin et fréquent sont les propositions qui sont le plus souvent citées. C'est aussi les contraires des EIM qui sont à déclaration obligatoire.

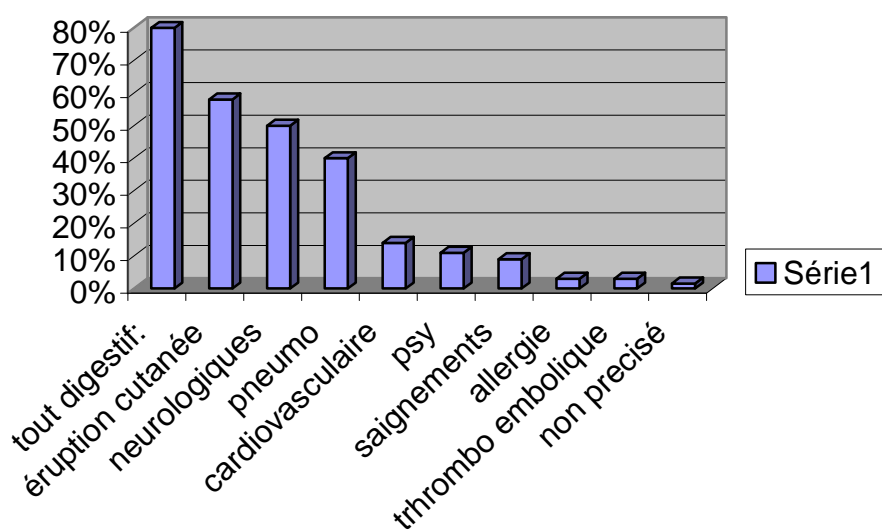
Aucun des médecins ne juge qu'il n'est pas de son rôle de déclarer les EIM même ceux qui jugent que la déclaration devrait pouvoir être en partie faite par les patients.

**Question 14 : Parmi ces effets indésirables lesquels sont les plus fréquents dans votre pratique ?**

Tableau 18 : EIM les plus fréquents dans la pratique

digestifs	50	80%
éruption cutanée	36	58%
neurologiques	31	50%
pneumologiques	25	40%
cardiovasculaires	9	14%
psychiatriques	7	11%
saignements	6	9%
allergies	2	3%
Thrombo- emboliques	2	3%
non précisés	1	1,50%

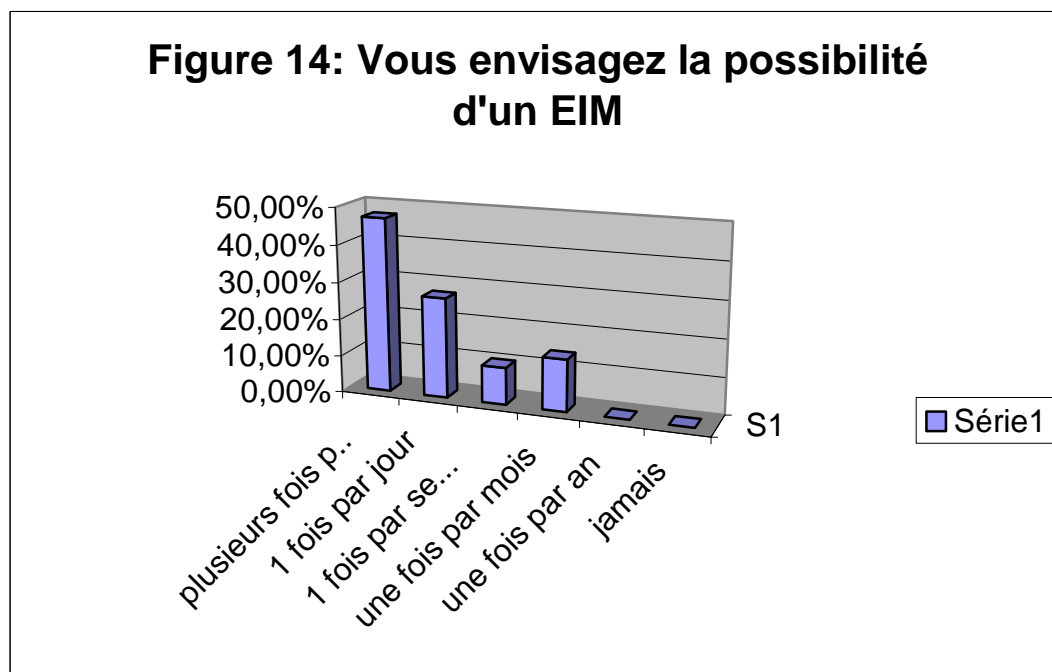
**Figure 13: EIM les plus fréquents dans la pratique**



**Question 15 : Dans votre exercice vous envisagez la possibilité d'un effet indésirable environ**

Tableau 19 : vous envisagez l'EIM

plusieurs fois par jour	47%	29
1 fois par jour	27%	17
1 fois par semaine	10%	6
une fois par mois	14%	9
une fois par an	0%	0
jamais	0%	0
non répondu	1,50%	1

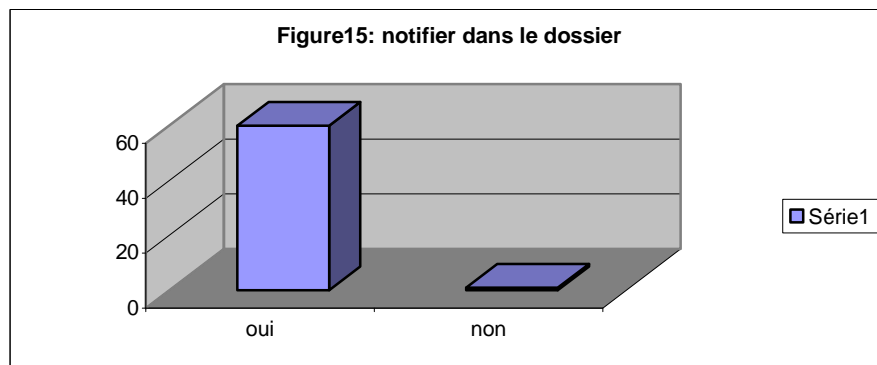


74 % au moins une fois par jour  
 Personne moins d'une fois par mois

**Question 16 : Les notifiez vous dans le dossier médical ?**

Tableau 20 : notifiez vous dans le dossier ?

oui	60
non	1
non répondu	1

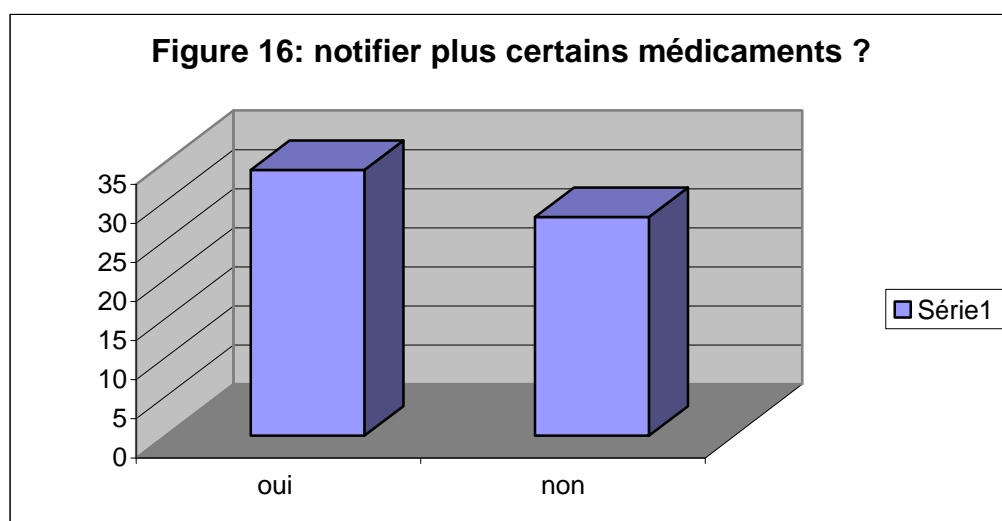


L'immense majorité des médecins interrogés disent noter leurs effets indésirables dans les dossiers.

**Question 17 : Pensez vous déclarer plus facilement un EI survenant pour un médicament nouveau ou très médiatisé (type Celebrex ou Pandemrix...) ?**

Tableau 21 : plus facile de déclarer un EIM dont on parle ?

oui	34	55%
non	28	45%

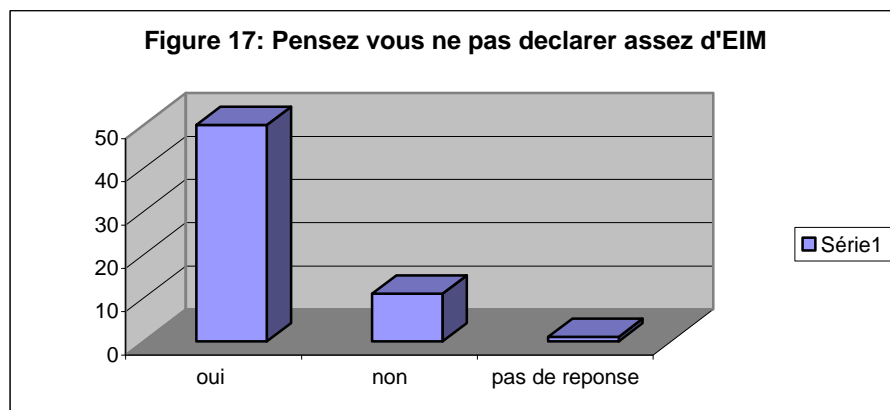




**Question 18 : Pensez vous ne pas déclarer assez d'EI ?**

Tableau 22 : vous ne déclarez pas assez d'EIM

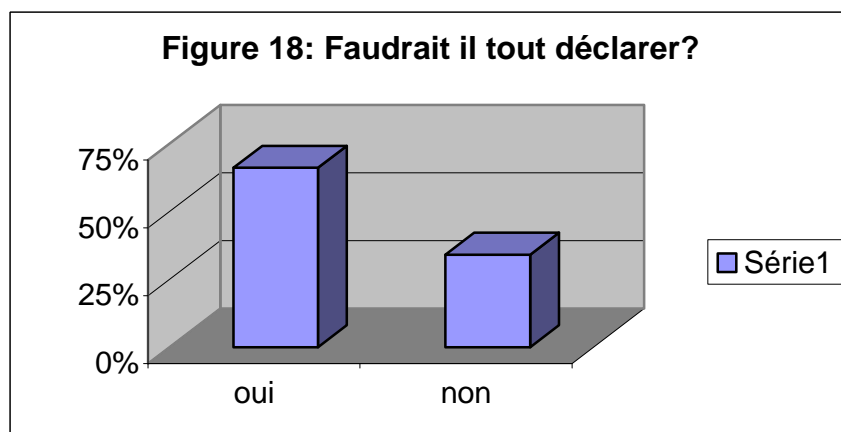
oui	50	82,00%
non	11	18%
pas de réponse	1	2%



**Question 19 : Pensez vous qu'il y a un intérêt à déclarer tous les effets indésirables de tous les médicaments (si l'on ne tient pas compte de la charge de travail)?**

Tableau 23 : intérêt à déclarer tous les EIM ?

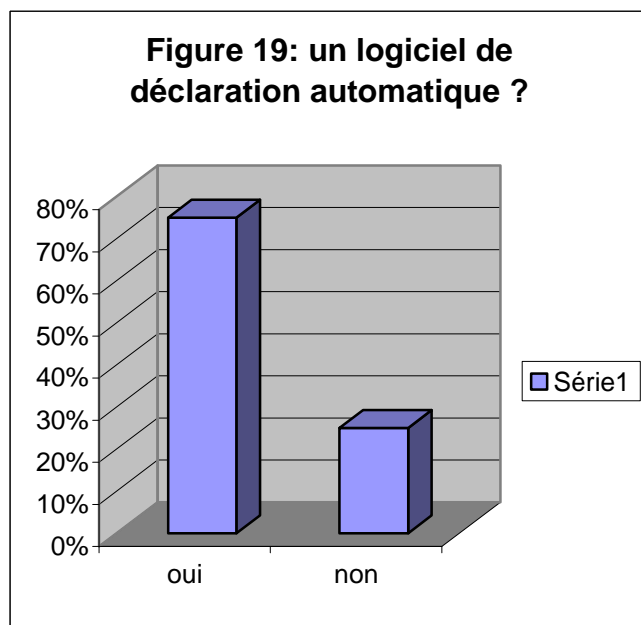
oui	66%	41
non	34%	21



**Question 20 : Seriez vous intéressé par un logiciel informatique qui contient une fonction de déclaration automatique d'EI (je ne pense pas que ça existe) ?**

Tableau 24 : un logiciel de déclaration automatique

oui	75%	46
non	25%	15



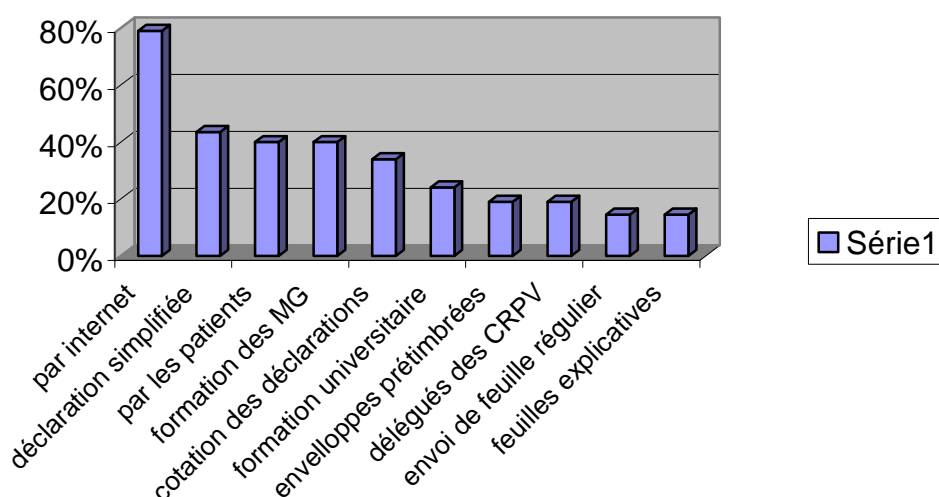
Un médecin ayant répondu non note en annexe qu'il est prêt à accepter une extension de son logiciel pour permettre une déclaration automatique mais pas un logiciel dans lequel on puisse venir chercher les informations de l'extérieur.

**Question 21 : Parmi ces propositions, la ou lesquelles peuvent permettre une meilleure notification des EIM par les Médecins Généralistes ?**

Tableau 25 : pistes d'amélioration

Déclaration par internet	79%	49
Déclaration simplifiée	43,50%	27
Déclaration directe par les patients	40%	25
Une meilleure formation des MG	40%	25
Une cotation des déclarations	34%	21
Une meilleure formation universitaire	24%	15
Des enveloppes pré timbrées pour le retour	19%	12
Des visites de délégués des CRPV	19%	12
L'envoi régulier de feuille papier au cabinet	14,50%	9
Des feuilles explicatives pour appréhender plus facilement la feuille de déclaration	14,50%	9
Pas de réponse	1,60%	1

**Figure 20: pistes pour améliorer**



La possibilité de déclarer directement par Internet semble donc la principale demande des médecins puisque près de 80 % des médecins le cite.

Vient en 2<sup>e</sup> position la présence d'une feuille simplifiée.

Ces 2 mesures ne peuvent être prise en compte que par les CRPV, mais il s'agit de méthodes à priori faciles à mettre en place.

A noter quand même qu'il existe sur Lyon une feuille de déclaration simplifiée à destination des services hospitaliers qui, en partie par manque de notoriété, n'a pas permis d'améliorer les choses.

La déclaration directe par les patients décrite dans certaines études comme non voulu par les médecins est quand même citée dans 40 % des cas. Le questionnaire ne permet pas de savoir combien y sont franchement opposés.

Les feuilles explicatives, les envois d'enveloppes et les envois régulier de feuille papier au cabinet sont les pistes les moins reprises puisqu'elles sont liées à la déclaration papier, en particulier au modèle actuel décrit comme chronophage et difficile.

Dans les commentaires liés a cette question il m'a été proposé de demander une réponse aux déclarations une fois la procédure terminée pour savoir ce qu'il est advenu de la déclaration. Il m'a été également proposé de rendre obligatoire la déclaration de toutes les prises médicamenteuses de la femme enceinte.

Il n'y a pas de relation entre l'âge du médecin et sa volonté de réaliser les déclarations par internet.

## **Discussion :**

### **2) Limites et biais :**

Cette étude comporte plusieurs biais :

- un manque de puissance important puisqu'il est difficile de vouloir généraliser une pratique à partir de l'avis de 62 Médecins Généralistes.
- Un biais de sélection puisque tous les médecins interrogés sont Maître de stage ce qui induit une pratique non représentative de la population médicale entière, de plus il sont de la même faculté.
- Un biais de méthode enfin car le questionnaire est semi qualitatif et que les résultats ont été demandé de mémoire ce qui peut induire des biais.

Cependant l'échantillon comporte des médecins d'âge différent, installés et travaillant dans des conditions différentes à l'image des variations de densité médicale de notre région, ce qui permet malgré tout d'avoir des avis très différents.

### **3) L'échantillon**

La première série de questions permet de créer des sous groupes pour essayer de différencier les réponses en fonction des pratiques.

On ne note pas de différence liée à l'âge dans les réponses aux questions. En revanche certaines questions semblent dessiner des différences en fonction du mode d'installation (seul ou en groupe) et du lieu d'installation. Mais encore une fois l'échantillon est trop petit et pas assez représentatif pour en tirer des conclusions nettes.

### **4) Qu'est ce qu'un Effet Indésirable Médicamenteux ?**

P.Bégaud décrit dans Pharmacovigilance (12) l'EIM comme les manifestations nocives non recherchées survenant de manière imprévisible et exceptionnelle chez certains sujets au cours d'un traitement médicamenteux, qu'il différencie des

- Effets latéraux des médicaments d'une part, qui sont les effets pharmacodynamiques non thérapeutiques survenant à des doses thérapeutiques chez tout les patients donc prévisibles. Ces effets peuvent être inutiles, gênants voire nocifs.
- Effets toxiques d'autre part, correspondants aux effets survenant chez tous les patients à des doses supra thérapeutiques.

Il décrit le champ de la pharmacovigilance comme couvrant les effets indésirables et latéraux des médicaments.

Cet écart de définition du champ de la pharmacovigilance explique déjà une bonne partie des erreurs de définition données par les médecins interrogés.

Cet écart se retrouve également en cause dans l'interprétation des études puisque le concept ne recouvre pas exactement les mêmes champs dans différentes langues et dans différentes études. En effet certains comprennent les effets latéraux comme seul EIM ; certains enlèvent ceux qui ne sont pas dus aux professionnels de santé (automédication, mésusage ...)

Mais plus encore que la définition du mot on voit des différences majeures d'appréciation puisque certains voient des EIM plusieurs fois par jour alors que d'autres n'en voient pas de la semaine.

Dans la thèse de G.Pattyn, 14 % des médecins disent déclarer tous les EIM. (13)

Dans la thèse de J.Chouilly 5 médecins disent ne jamais rencontrer d'EIM. (14)

Les limites que l'on retrouve dans les définitions données par les médecins dans mon étude sont du même ordre. Le concept est connu mais les définitions divergent. Certains semblent considérer l'EIM comme l'événement à déclarer (donc grave et/ou inattendu et/ou inconnu) et considérer que le reste n'est qu'aléa thérapeutique et donc non soumis à déclaration.

Cette différence de définition est à l'origine, au moins en partie, des écarts que l'on trouve dans les différentes études essayant de quantifier le taux d'EIM.

#### 5) **Combien d'EIM ?** (15,16, 4, 17, 18, 19)

L'épidémiologie des EIM est difficile à établir : des définitions diverses sont parfois source de confusion ; des modalités et des lieux de recueil très variables rendent difficile les comparaisons. La difficulté de détecter les effets très rares ou très tardifs, et enfin les divergences et les difficultés à prouver l'imputabilité compliquent encore la donne.

On peut définir 3 modes principaux d'étude aboutissant à des taux d'EIM visibles assez différents :

- a) Les enquêtes où l'on demande directement au patient s'il a ressenti un EIM Type enquête PHARE en 1994 qui décrivait 18.7 % des prescriptions responsables d'EIM ressenties par le patient et 4% des ordonnances qui devait être arrêtées pour cause d'EIM. (4) Ramené au nombre de médicaments prescrits, il y a 2.73 % des médicaments prescrits qui entraînent un EIM. (20) Ces enquêtes sont celles qui mettent en évidence le plus d'EIM puisqu'elles demandent directement l'avis des patients. Elles permettent de mettre en évidence les EIM que les médecins banalisent et surtout ceux qui ne nécessitent pas une nouvelle consultation médicale ou paramédicale.
- b) Les enquêtes où l'on demande au médecin libéral s'il a vu passer des EIM. C'est le cas de mon étude On note que 51 % des médecins disent avoir repéré entre 1 et 10 EIM dans la semaine. La question dans sa formulation ne permet pas de sortir des statistiques précises mais on peut dire que la moitié des médecins voient passer un EIM plus d'une fois par jour. Cela correspond aux chiffres de l'enquête PHARE où chaque jour une ordonnance était arrêtée pour cause d'EIM. (4)

37 % des médecins disent penser à l'EIM entre une fois par jour et une fois par semaine. Dans une étude menée en Aquitaine auprès de plus de 1000 médecins, 38.6 % disaient penser à un EIM au moins une fois par jour, 32.5 % 1 fois par semaine, 18.9% 1 fois par mois, 3.7 % 1 fois par an et 0.2% jamais. (21)

Dans l'étude de Grange sur un an de recueil en médecine générale on retrouve 1 % d'EIM. (16). Dans une étude menée auprès de 81 médecins généralistes tirés au sort, le nombre d'EIM est de 1.99 par jour et par médecin. (17). La thèse de G.Pattyn (13) retrouve 5.6 EIM par médecin généraliste et par mois. Dans ce type d'étude les taux varient donc entre 2 par jour et 5.6 par mois.

- c) Les enquêtes où l'on compte combien de patients admis dans un service hospitalier ou d'accueil ont un problème lié à un médicament. Ce type d'étude se tourne vers des EIM d'une gravité suffisante pour que les patients se présentent aux urgences ou soient hospitalisés. C'est le cas d'une étude réalisée sur les admissions aux urgences d'un hôpital de Toulouse, Olivier et Boulbes retrouvent 6.1 % d'admission aux urgences pour EIM. (22) Une étude de 1997 sur des patients hospitalisés montrait que 10.3 % des patients présentaient un EIM dont 1/3 d'EIM grave et surtout la moitié étant survenue avant l'hospitalisation. (23). Une étude en France de 1998 sur les causes d'hospitalisation des patients avance le chiffre de 3.2 % des hospitalisations liés à un EIM, soit 135 000 par an. (24) Cette prévalence des EIM en hospitalier varie selon les études de 4.2 % à 22.1 %. (17). Dans l'étude ENEIS de 2004, 3.9 % des admissions tous services confondus le sont à cause d'EIM dont 2/3 font suite à une prise en charge extra hospitalière. (25) Les chiffres vont donc de 3.2 % à 10.3% d'admission à l'hôpital pour un problème de iatrogénie.

Il reste donc très difficile d'avoir une idée claire sur le nombre d'EIM rencontré dans la pratique. Imbs estimait au décours de l'étude menée par les CRPV en 1997 que 1 300 000 patients présentaient chaque année un EIM au cours d'une hospitalisation. (26)

En médecine générale les données sont encore plus éparpillées. L'étude PHARE parle de 18.4% d'EIM. Selon Grange les EIM sont responsables de 0.5 et 2% des consultations libérales. (26)

On ne dispose donc pas de chiffre officiel de la iatrogénie en France et encore moins en ville qu'à l'hôpital. Mais toutes ces études prouvent que cette iatrogénie est majeure et qu'elle a donc un coût humain et financier très important.

## **6) Quel type d'EIM**

Dans mon étude les EIM les plus fréquemment rencontrés sont les troubles digestifs avec près d'1/3 de cas, devant les troubles neurologiques, psychiatriques, pneumologiques et dermatologiques. Les chiffres des EIM rencontrés dans la semaine sont concordants avec les EIM les plus fréquents dans la pratique, preuve en est que les EIM sont repérables. Un seul cas de décès est ramené, en maison de retraite.

Dans l'étude questionnant les médecins d'Aquitaine en 1984 les EIM les plus fréquents sont d'ordre digestifs puis dermatologiques, puis loin derrière hépatiques, hématologiques et rénaux. (21)

L'enquête Phare en 1994 retrouve aussi des EIM plutôt d'ordre digestif. (20) 6.6 % des prescriptions entraînent un EIM d'ordre digestif. (27)

Dans une étude de l'APNET en 2003 menée au service d'accueil d'urgence d'hôpitaux du Sud Ouest on retrouve 16.2% d'effets digestifs, 16 % d'effets neurologique et 14 % de malaises. Les malaises sont a priori moins vu en médecine générale mais conduisent plus souvent a consulter de part leur caractère inquiétant. (18)

Sur une année de recueil dans un cabinet de Médecine Générale en 1988, Grange retrouve 28 % d'effets dermatologiques, 28 % d'effets digestifs, 25 % d'effets neurologiques. (16)

G.Pattyn décrit également chez les Médecins Généralistes la présence d'EIM de type digestif dans 20% des cas, dermatologique dans 20 % des cas puis cardiovasculaire dans 17% des cas. (13)

Les EIM sont dans la majorité des cas bien connus des médecins. Les effets digestifs semblent être les plus fréquents. On estime qu'il y a une surestimation des EIM dermatologiques et neurologiques pour lesquels les patients vont plus facilement consulté.

#### **7) Avec qui travaillez vous pour vous renseigner sur les EIM ?**

Dans mon étude on voit que pour se renseigner sur les EIM, le Vidal est cité en premier lieu.

On voit également que les médecins qui ont déjà contacté les CRPV ont tendance à plus les citer que les autres; preuve que leur action est intéressante dès lors qu'on les connaît.

Peu de médecins citent la visite médicale ou le laboratoire comme partenaire alors que plus de la moitié des déclarations d'EIM sont faites par les laboratoires (20913 contre 22097 en 2007) qui ne déclarent que les effets graves (3).

En 1998 parmi les 22 500 notifications adressées au CRPV, 7 % sont le fait des généralistes soit 1575 notifications. (28)

1/3 des médecins interrogés disent se débrouiller seul devant un EIM non référencé.

Dans l'étude chez les médecins d'Aquitaine, parmi les ressources utilisées sur le plan de la pharmacovigilance on retrouve le Vidal cité par 91 % des médecins puis le laboratoire cité par 50 % des médecins, puis la presse dans 40% des cas et le CRPV seulement dans 10 % des cas (dans l'étude près de la moitié de médecins ne connaissait pas les CRPV). Enfin la structure la plus adaptée pour déclarer et transmettre un EIM est le CRPV dans 52 % des cas. (21).

Dans la thèse d'Alidina-Kassim de 1996, le Vidal est cité dans 91 % des cas, les laboratoires dans 67 %, puis la presse dans 59 % des cas. 47 % des médecins disent se débrouiller seul devant un EIM inconnu. (29).

Dans la thèse de D.Dinh-Gia, le Vidal est cité en première position devant les laboratoires puis la presse. (10)



Le Vidal reste donc le moyen le plus utilisé pour se renseigner sur les EIM. La part du laboratoire recule nettement (environ 10 % dans mon étude). Il semble que parallèlement à la diminution des visites, les médecins se tournent de moins en moins vers les laboratoires que ce soit pour les informations ou les déclarations. Enfin entre 1/3 et la moitié des médecins disent se débrouiller seul devant un EIM inconnu.

#### 8) Combien de déclarations faites ?

78 % des médecins ont déclaré entre 1 et 6 fois un EIM au cours de leur carrière médicale. Comme 85 % des médecins sont installés depuis plus de 10 ans on peut dire qu'en moyenne les déclarations se font moins d'une fois par an.

La façon dont est posée la question et surtout dont sont tournées les réponses ne permet pas d'apporter de réponse plus précise à cette question.

Selon l'étude européenne menée auprès de plus de 500 médecins en 1995, les médecins français sont ceux qui déclarent le plus d'EIM avec 74% des médecins qui ont déjà déclaré. Dans les autres pays ces chiffres vont de 5.7 à 66.7 %. (30) Une autre étude plus récente déclare que les médecins britanniques déclareraient un peu plus, mais les Français restent en 2<sup>e</sup> position.

Dans mon étude 89 % des médecins disent avoir déjà déclaré au moins une fois, 82 % des médecins pensent ne pas déclarer assez d'EIM et 2/3 sont d'accord pour dire qu'il y aurait un intérêt à déclarer tous les EIM.

Dans la thèse de G.Pattyn, 58.3 % des médecins disent n'avoir déclaré aucun EIM dans l'année (sur 36 répondants). (13).

Dans l'étude de J.Chouilly 40.8 % médecins ont déjà déclaré un EIM à un CRPV. (14)

Ici encore les chiffres sont assez flous. On peut estimer que 40 à 80 % des médecins ont déclaré 1 EIM au cours de leur carrière. Les médecins français font pourtant parti des médecins déclarant le plus d'EIM en Europe.

#### 9) Imputabilité

18 % des médecins citent la difficulté de prouver l'imputabilité comme raison pour ne pas déclarer l'EIM.

13.7 % doutent de l'imputabilité et de fait ne déclarent pas dans la thèse de D.Dinh-Gia. (10).

Lorsque l'on compare entre elles 4 méthodes d'imputabilité, elles donnent la même cotation dans seulement 27 % des cas et pour les cas les plus tranchés. On retrouve une divergence sérieuse dans 20 % des cas. (5) Le degré d'imputabilité dépend largement de l'élimination d'une autre cause ce qui suppose un bilan approprié peu souvent réalisé en pratique. (5)

On retrouve d'une part la mauvaise connaissance des CRPV qui sont chargés de vérifier l'imputabilité des EIM et d'autre part une méthode d'imputabilité à la française qui reste critiquable. Cela renvoie aussi sur les définitions d'EIM et la connaissance desquels déclarer.

### **10) Évitabilité**

L'évitabilité de ces EIM est un facteur très important devant son coût économique et humain majeur. Le risque Zéro n'existe pas dans notre profession, l'intérêt est de le limiter au maximum.

L'évitabilité est un paramètre très difficile à mesurer. Il n'y a pas d'échelle de mesure validée. Imbs a proposé une échelle en 1998, en 18 points mais qui permet seulement de donner un score mais ne concluant pas de façon claire sur l'évitabilité. Les anglo-saxons ont proposés plusieurs échelles dont celle Schumock et Thornton qui permet de classer les EIM en 4 catégories.

Ces échelles ont été utilisées dans l'étude de Toulouse sur les admissions aux Urgences. La méthode anglaise retrouve 65% d'EIM totalement évitables et 26% de potentiellement évitables. Mais l'échelle de Imbs (pourtant plus complète) ne retrouve que 9 % d'EIM évitables. (22)

Dans l'étude de l'APNET de 2003, 37.9% des EIM sont classifiés plausiblement ou vraisemblablement évitables. (18)

Dans l'étude ENEIS, 47 % des EIM sont décrits comme évitables. (25, 31)

32 à 69 % des hospitalisations liées aux médicaments étaient certainement ou probablement évitables selon l'étude de Ye- Lossan à l'hôpital de Nantua. (32).

Il n'y a donc pas de données chiffrées possibles tant qu'il n'y aura pas de méthode validée. Cependant à part l'application de l'échelle d'Imbs à Toulouse les chiffres oscillent entre 26 et 69 %. Il y a donc des progrès à faire.

### **11) La gravité des EIM**

Nous n'avons pas évoqué la gravité des EIM dans les questions. Il a été ramené 1 décès sur les 84 EIM recensés.

L'étude de 1997 sur les patients hospitalisés retrouve 33% d'EIM graves. Il y a dans ces études à l'hôpital un biais de sélection évident puisque les EIM non graves vont beaucoup moins fréquemment être vus à l'hôpital. Cette étude ne retrouvait pas suffisamment de décès pour créer des statistiques. (23)

Dans l'étude de 1984 en Aquitaine, 21 médecins disent avoir eu un décès dans l'année lié à un EIM. (21)

Dans l'enquête Phare de 1994 aucun EIM grave n'était relevé en interrogeant les patients. En revanche les activités usuelles étaient empêchées dans 1 cas sur 10. (27)

Dans une enquête menée auprès d'un échantillon de généralistes, il y a 0.01 EIM grave par médecin et par jour soit une fourchette de 78 000 à 122 835 EIM graves par an en Médecine Générale.

Une revue de la bibliographie par Moore et Noblet en 1996 annonçait 5.5 % des hospitalisations liées à un EIM grave mais les chiffres vont de 3 à 25 % selon les études. (33) Ces chiffres sont également très variable en fonction des services et des spécialités.

Dans l'étude ENEIS, 2.75 % des admissions à l'hôpital (tous services confondus) sont liées à des EIM graves. (25).

Au cours du suivi des consultations de Médecine Générale, G.Pattyn décrit 5.6 % d'EIM graves. (13).

On ne sait donc pas non plus quelle proportion d'EIM est grave en Médecine Générale. Ces EIM là sont de déclaration obligatoire par les laboratoires comme par les professionnels de santé. Connaître la fréquence de ces EIM permettrait aussi de clarifier les RCP avec des données chiffrées comme demandé dans l'étude de Péré et Bégaud auprès de Médecins Généralistes.

### **12) Pourquoi ne pas notifier ?**

Ce qui revient le plus souvent c'est fréquent, bénin et connu soit les termes contraires à ceux contenus dans la définition des EIM à déclarer. Dans l'étude européenne menée auprès de médecins libéraux en 1995, les médecins qui ont déclaré l'ont fait principalement parce que l'effet était grave ou inattendu. (30) La thèse de M.Térot-Loubet va dans le même sens puisque les facteurs pour notifier sont l'aspect inattendu, sérieux, nouveau ou survenant sur une réaction déjà pathologique. (34)

Aucun médecin interrogé ne considère que ce ne soit pas son rôle. En revanche 18 % disent notifier suffisamment d'EIM et 1/3 pensent qu'il n'y a pas d'intérêt à déclarer tous les EIM.

En revanche 5% considèrent cela comme inutile. Les commentaires de fin de questionnaire laissent entendre que le problème est en partie lié à l'absence de retour sur ces déclarations et l'absence de conséquence au point de vue individuel.

Une autre limite semble être la méconnaissance de la procédure. (30).

Dans la thèse de M.Térot-Loubet les causes de sous notifications sont :

- d) l'absence d'EIM (56 %)
- e) l'ignorance de la procédure (21 %)
- f) le fait de n'y avoir pas pensé (16 %)
- g) pas eu le temps (12 %) (34)

Dans la thèse de G.Pattyn, la plupart des médecins disent ne déclarer que les EIM graves. 9 disent mal connaître la procédure soit 25 % et 6 manquent de temps soit 16 %. 61% pensent notifier plus facilement avec une feuille de déclaration simplifiée. (13)

Dans mon étude on trouve également 11 % des médecins qui disent ne pas savoir comment faire.

Dans la thèse de D.Dinh-Gia, 13 % des médecins manquent de temps, 22 % trouvent la déclaration trop complexe et surtout 60 % connaissent les EIM. (10)

Dans la thèse de J.Chouilly, les médecins disent déclarer plutôt les effets inattendus, graves et sur les médicaments nouveaux. (14)

La méconnaissance et la complexité des procédures sont également mises en cause dans la thèse de J.Sanglier. (31)

Il y a donc d'un côté les médecins qui ne voient pas d'intérêt pour leur pratique à déclarer plus. Une autre partie des médecins se contentent de déclarer seulement les effets graves, inconnus ou inattendus, ceux rendus obligatoire par la loi. Une autre partie importante dit ne pas savoir comment faire. C'est ceux-là notamment qui sont demandeurs d'une meilleure formation. Enfin ceux qui sont prêts à déclarer et qui connaissent la méthode trouvent la feuille de déclaration trop longue ou rebutante. Le manque de temps ressort finalement assez peu.

### **13) Notifiez les EIM dans le dossier médical**

Les résultats sont concordants avec les autres études. Dans la thèse de J.Chouilly 6.6 % des médecins disent ne pas notifier dans le dossier médical leurs EIM. (14) Ici 1 seul médecin dit ne pas notifier les EIM dans son dossier. C'est à partir de cette donnée qu'est née l'idée d'un logiciel comportant une capacité de déclaration automatique d'EIM. 75 % des médecins semblent favorables à cette idée.

### **14) Causes d'EIM :**

Queneau dans un article classe en 6 catégories les causes de la iatrogénie : 1) les mauvaises indications, 2) les associations déconseillées, 3) les posologies inadaptées, 4) les traitements trop prolongés, 5) la mauvaise relation médecin/malade, 6) les prescriptions ne tenant pas compte de l'environnement du patient. (26).

Dans l'étude de l'APNET de 2003, les 106 EIM évitables ont été classés :

- h) mauvaise observance (24 cas)
- i) arrêt brutal inapproprié (22 cas)
- j) automédication (8 cas)
- k) par le fait du prescripteur, manque de surveillance ou de suivi ou dysfonctionnement de la chaîne de soins (27 cas) (18)

Une étude plus ancienne de l'APNET, montrait en 1992 que 9% des EIM étaient la conséquence d'une automédication. (36).

Pattyn retrouve 2.5 % des EIM comme des conséquences d'automédication. (13)

L'étude menée à Nantua montre également un taux de 7.7 % des EIM lié à l'automédication. (31)

La part de l'automédication n'est pas prépondérante. 1/4 des EIM évitables seraient du à une erreur d'un professionnel de santé. D'où l'intérêt d'une meilleure formation pour les médecins mais aussi pour le public. Cela permettrait d'éviter la banalisation de certains produits en automédication par exemple.

### **15) Pistes pour améliorer**

Dans un article de 2001, Haramburu propose 3 pistes pour diminuer la iatrogénie :

- 1) une meilleure formation initiale
- 2) une meilleure information des médecins par des RCP mises à jour régulièrement, des lettres d'information et des communiqués de l'Afssaps
- 3) une meilleure information du public. (24)

Ces données reprennent également les conclusions du rapport ministériel sur la prévention de la iatrogénie du Pr.Queneau (43) :

- l) une meilleure formation initiale
- m) la création de comité de lutte de la iatrogénie
- n) une information plus importante du public

#### **a) La déclaration par Internet**

Demandé par un nombre important de médecins, il s'agit d'une mesure simple et facile à mettre en place. Elle permettrait un gain de temps précieux pour les Médecins Généralistes. Cette procédure a été tentée dans quelques CRPV notamment à Lyon mais la faible publicité faite à ce niveau n'a pas permis de l'utiliser correctement. Dans la thèse de J.Chouilly 40 % des médecins sont demandeurs d'une déclaration par internet. (14). Dans mon étude c'est près de 80 % des médecins qui la réclament.

#### **b) Une meilleure formation universitaire et continue**

Il s'agit aussi d'une demande forte des médecins : 40 % pour la formation des MG et 25 % pour celle des Internes. Il s'agit là aussi de mesures simples à mettre en place. Ceci est à mettre en rapport avec les 11 % de médecins qui disent ne pas déclarer ne sachant pas comment faire.

Queneau dans son rapport ministériel de 1998 était également demandeur d'une meilleure formation sur la iatrogénie au cours des 2ème et 3ème cycles d'études médicales. Mais aussi de tous les autres professionnels de santé. (26,33)

Toutes les études tendent à montrer que la formation est un moyen majeur pour améliorer le taux de déclaration.

Pourquoi par exemple ne pas ajouter sur Lyon une journée de formation sur la pharmacovigilance et la iatrogénie pendant les journées de formation des Internes en stage chez le Praticien.

### **c) Améliorer la connaissance des CRPV**

On voit dans mon étude que les médecins ayant déjà eu à faire avec les CRPV y pensent plus souvent par la suite. Ces données sont relevées dans de nombreuses études. L'évolution du nombre de déclaration le montre. Entre 1985 et 1998, les nombres de déclaration d'EIM à doublé. Et le nombre de demandes de renseignement auprès des CRPV a été multiplié par 4. (8)

La connaissance des CRPV et leur mode de fonctionnement est donc un facteur primordial de lutte contre la iatrogénie. (33)

La thèse de M.Lérot-Troublet argumente également pour une amélioration des rapports entre les médecins généralistes et les CRPV. (34)

Dans la thèse de D.Dinh-Gia en 2004, 17 % des médecins disent ne pas connaître les CRPV. Et 55 % ne l'ont jamais contacté. (10)

La thèse d'Alidina-Kassim de 1996 montre bien que les CRPV sont de plus en plus connus avec le temps et que l'apprentissage de la pharmacovigilance a nettement progressé, notamment dans les années 80.(29)

Dans la thèse de J.Chouilly 43 % des médecins ne connaissent pas la procédure pour déclarer un EIM. (14)

Dans l'étude de 1995 menées auprès de 500 médecins libéraux européens, 94 % souhaitaient avoir un bulletin d'information régulier simple et concis sur les EIM. (30)  
Une autre méthode simple pour améliorer le taux de notification des EIM pourrait donc être un bulletin d'information simple et concis adressé par le CRPV aux médecins de sa zone géographique. Cela permettrait de rappeler aux médecins l'importance de la pharmacovigilance et les tenir au courant des nouveautés et des alertes.

### **d) La déclaration directe par les patients**

Queneau décrit dans son rapport ministériel de 1998, la nécessité d'une meilleure information du public via les médias et les laboratoires en particulier. (26)

Les pays qui autorisent la déclaration directe par les patients obtiennent non seulement un nombre de déclarations plus important mais aussi des EIM nouveaux, certains étant négligés par les professionnels de santé. L'imputabilité de ces EIM est grossièrement la même que celle des EIM signalés par les professionnel de santé. (37)

Dans la thèse de D.Dinh-Gia, 64.6 % des médecins étaient opposés à ce que les patients déclarent les EIM directement. (10).

Une étude menée en France n'a pas été concluante sur les déclarations par les patients eux-mêmes (pas de nouvel EIM et trop peu de réponses exploitables).

Il semble pourtant que cela pourrait être intéressant.

#### **e) Une déclaration simplifiée**

Elle était déjà demandée dans l'étude sur les médecins d'Aquitaine en 1984. (21)

Elle est réclamée par de nombreux médecins mais il faut garder à l'esprit qu'il n'est pas forcément plus rapide de faire plusieurs échanges de courriers ou appels téléphoniques après une déclaration simplifiée que de remplir une bonne fois pour toute une déclaration complète.

J.Sanglier a mené une étude à Nice auprès de médecins généraliste pour voir l'influence d'une fiche simplifiée. Mais les résultats de l'étude sont très critiquables puisqu'il s'agissait de compter le nombre de déclarations d'un nombre réduit de médecins sensibilisés au sujet, motivés et à qui il était demandé de déclarer tous les EIM. (31)

#### **f) La création d'un logiciel informatique de déclaration automatique des EIM**

Il y a des travaux en cours en ce moment sur Lyon.

Dans la thèse de J.Chouilly, 4.5 % des médecins considèrent qu'avoir un logiciel adapté pour déclarer plus facilement les EIM serait un progrès. (14)

Il s'agit probablement de la seule méthode pouvant permettre de repérer les EIM que la majorité des médecins ne juge pas nécessaire de déclarer. C'est aussi le système le moins chronophage.

La première limite est le coût d'installation d'un tel produit. La 2<sup>e</sup> est qu'une part importante des médecins refuse que leur logiciel médical puisse être vu de l'extérieur.

#### **g) La cotation des déclarations**

Cela correspond à une demande de cotation de nombreux actes en Médecine Générale et particulièrement ceux qui sont chronophages. C'est loin d'être le principal facteur pouvant modifier le taux de déclarations.

Il y a donc peu de chance que cela arrive dans les années à venir.

#### **h) L'amélioration du vocabulaire des RCP**

Dans une étude interrogeant des médecins généralistes sur les notions de fréquence et de gravité des effets indésirables, on peut conclure que les médecins désirent des fréquences chiffrées d'effets indésirables, une classification simple en 3 ou 4 catégories avec des fourchettes précises pour les termes utilisés, l'abandon des termes vagues comme « possibilité de », « quelques cas de », et des estimations précises des effets indésirables graves ou mortels. (35)

C'est le serpent qui se mord la queue, les médecins voudraient mieux connaître les EIM pour mieux les déclarer et nous voudrions plus de déclarations pour mieux informer.

### **i) Un retour d'information sur les déclarations**

Dans les commentaires de mon étude plusieurs médecins disent que le fait de ne pas être informé des suites données à leur déclaration est un frein pour eux.

Dans l'étude de Grange sur un an de recueil en cabinet de médecine générale, sur les 37 notifications effectuées il y a eu seulement 3 retours d'information. (16)

Dans la thèse de J.Chouilly, menée à Poitiers, un médecin interrogé car déclarant particulièrement fréquemment, raconte que le CRPV a donné une réponse à chacune des ses déclarations.

Le devenir des déclarations et une information précise et régulière sont donc encore une fois des nécessités.

### **j) L'envoi de feuille papier et formulaire explicatif**

L'envoi de matériel nécessaire pour remplir correctement une déclaration est demandé par 15 % des médecins. La déclaration étant déjà chronophage par elle-même, le fait de ne pas disposer en quantité suffisante du matériel nécessaire est un frein supplémentaire. Beaucoup préfèrent visiblement faire la déclaration par internet, ce qui limite les réponses ici.

### **k) la visite de délégués des CRPV**

Cela intéresse surtout les médecins qui reçoivent la visite des laboratoires ce qui est de moins en moins fréquent (en comparant à des études plus anciennes). C'est également une mesure avec un coût financier très important. Il y a donc peu de chance pour que cela arrive également. Pourtant cela pourrait permettre un échange régulier, de « relever » des déclarations pour le délégué et de mise à jour pour le médecin. Mais cette information peut être réalisée de façon beaucoup moins coûteuse par internet.

### **l) La création d'un Comité de Lutte contre la Iatrogénie**

Proposé par Queneau en 1998 dans son rapport au ministre de la Santé, il les voulait organisés sur le même mode que les CLIN dans les hôpitaux et qui renverraient les informations à un Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique.(26,33)

Cela aurait plus d'intérêt pour les médecins hospitaliers que pour les libéraux.



## **Conclusion**

Il y a donc une sous notification très importante des EIM en Médecine Générale. Cette sous notification à des causes variées chez les Médecins Généralistes tels que le manque d'information et de formation, le manque de motivation et d'intérêt.

De plus les médecins ne sont pas tous d'accord sur quoi déclarer en raison d'une information non adaptée.

Ces mêmes médecins sont par contre d'accord pour dire qu'ils ne déclarent pas assez et qu'il y a un intérêt à faire mieux.

On sait donc déjà que l'on peut améliorer la situation même s'il est très difficile de dire combien il y a d'EIM en Médecine Générale, et lesquels sont évitables, que ce soit du fait des médecins ou des patients.

Les pistes pour améliorer cette déclaration sont donc :

- rendre moins chronophage la déclaration soit par une déclaration sur internet, soit par une déclaration directe par les patients, soit en la simplifiant.
- Améliorer la formation des médecins sur la iatrogénie et les sensibiliser à l'intérêt épidémiologique de connaître tous les EIM.
- Améliorer la connaissance des CRPV par la formation initiale mais aussi par une information simple, concise et régulière.
- Eventuellement développer un logiciel permettant de déclarer automatiquement les EIM.
- Ajouter une journée étude aux internes chez le praticien sur la pharmacovigilance.

Par ailleurs pour lutter contre cette iatrogénie on pourrait rendre obligatoire la parution de toutes les études menées au cours du dossier pré AMM par les laboratoires pharmaceutiques.

## **Bibliographie**

1: Montastruc JL. « Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse ». BIP31.fr 2009, 16, (4), 28-35 [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

**2:** Ankri J, Bégaud B. «La Pharmacovigilance entre médicaments et santé publique», Haut Conseil en Santé Publique, 27 juin 1999, <http://www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-27/ad271974.pdf>.

**3:** Afssaps, « Rapport d'activité de pharmacovigilance juillet 2008 » Afssaps ; [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/a0020b0498d241c523a0e1305a6108a2.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a0020b0498d241c523a0e1305a6108a2.pdf).

**4:** BRY D, CHAPIRO O, COGNEAU J, GAY B. « LES EFFETS INDESIRABLES DES PRESCRIPTIONS EN MEDECINE GENERALE. L'enquête PHARE 1994 ».IRMG, <http://www.irmg.fr/PDF/1001.pdf>.

**5:** Guillevin L. « épidémiologie des effets indésirables des médicaments » in « Pathologie iatrogène ». Editions Masson, 1993.

**6 :** Gaubert S «Iatrogénèse médicamenteuse. Evénements indésirables : effets indésirables ou erreur médicamenteuse ? » samedi 22 avril 2006 [http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id\\_article=499](http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=499)

**7 :** Douste-Blazy P, Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance JORF n°121 du 26 mai 2005 Texte n°14.

**8 :** BLAYAC J.C, HARAMBURU F, LEREBOURS S, VIAL T, « Information .i: prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance ». La Presse Médicale 2000 ; 29 : 115-8.

**9:** Guillevin L. « Pharmacovigilance » in « Pathologie iatrogène ». Editions Masson, 1993.

**10:** Dinh Gia D, « la pharmacovigilance et les médecins généralistes ». Thèse de médecine. Marseille : 2004.

**11:** Agence du médicament. « Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144 »1.Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique.

**12:** Bégaud B, Pere JC et Godin MH. "Pharmacovigilance, détecter pour informer", laboratoires Sarget, 1983

**13:** Pattyn G. "Etude de l'incidence et de la prise en charge des effets indésirables des médicaments en médecine générale", Thèse de médecine, Faculté de médecine. Nice : 2003.

**14:** Chouilly Julie. "Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique ?".Thèse de médecine. Poitiers : décembre 2009.

**15:** Perault MC, Pinelli AL, Chauveau I, Scepi M, Rembliez C, Vandiel B. « Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers ». Thérapie 1999, 54, 183-185.

**16:** GRANGE JC. « Effets indésirables ou toxiques des médicaments en médecine générale: un an de

recueil ». Thérapie 1990 ; 45 : 331-334

**17:** Haramburu F, Pouyane P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B et les centres régionaux de pharmacovigilance. « Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments ». La presse médicale 2000 ; 20, n°2, 111-114.

**18:** Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B et Levevre X. « Effets indésirables médicamenteux observés dans des services d'accueil et d'urgences français (étude prospective de l'APNET et propositions pour des mesures préventives) ». Bull.acad.natle.med ; 2003, 187,n°4,647-670.

**19 :** Gaubert S. «La iatrogénie (iatrogénèse) médicamenteuse en France ».vendredi 18 juin 2004, [http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id\\_article=127](http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=127).

**20:** GAY B, CHAPIRO O, COGNEAU I, BRY D. « Les médicaments responsables dans les effets indésirables des prescriptions en médecine générale ». La Revue Du Praticien 1995; 313 :17-19.

**21:** BEGAUD B, HARAMBURU F, PERE J.C, DELMAS N, LORSON B, ALBI H., « La pharmacovigilance vue par le praticien libéral: A propos d'une enquête auprès de 4175 médecins », Thérapie, 1984; 39 :453-457.

**22:** OLIVIER P, BOULBES O, TUBERY M, CARLES P, MONTASTRUC J.L, LAPEYRE-MESTRE M. « Evitabilité des effets indésirables dans un service d'admissions médicales » Thérapie 2001 ; 56 : 275-278

**23:** IMBS JL, POUYANNE P, HARAMBURU F, et al. "Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français". Thérapie 1999, 54 : 21-27

**24:** HARAMBURU F, RICHE C, MONTASTRUC J.L et BLAYAC J.P. "Prévention des effets indésirables des médicaments". Thérapie 2001 ; 56: 273-274

**25 :** Afssaps, « évènement iatrogènes d'origine médicamenteuse, survenant en ambulatoire et entraînant une hospitalisation. Etude ENEIS" mis à jour juin 2006 pour rapport AFFSSAPS 2007 sur l'état de santé de la population en France- indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique.

**26:** étude PHARE cité par QUENEAU P, BERGMANN J-F. « Prévention de la iatrogénie évitable : quand la sécurité des malades se conjugue avec les économies de santé » Thérapie 2001 ; 56 : 163-168.

**27:** BRY D, CHAPIRO O, COGNEAU J, GA Y BERNARD, « Les effets indésirables des prescriptions en médecine générale résultats de l'enquête Phare » La Revue Du Praticien 1995 ; 312 : 19-24.

**28:** Castot A, Kreft-Jaïs C. "Actualité sur la Pharmacovigilance des Médicaments, Surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments ». Ateliers du MEDEC 2009 11 mars. Afssaps.[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/bd6bbd629d2d4881fcae743402d7e10e.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/bd6bbd629d2d4881fcae743402d7e10e.pdf).

**29 :** Alidina-Kassim Ribault N. "Médecins généralistes et Pharmacovigilance". Thèse de médecine. Lyon 1: 1996.

**30:** PIERFITTE P, HANESSE B, ROYER R.J. « Enquête d'opinion sur la pharmacovigilance européenne: le sentiment des médecins français ». Thérapie 1995 ; 50 : 171-172

**31 :** Sanglier J. « La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale : étude

descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée ». Thèse de médecine. Toulouse : 2007.

**32 :** Lossan Ye. "Les hospitalisations liées aux effets indésirables des médicaments" Thèse de médecine N°08. Lyon I : 2000; n°8.

**33 :** HARAMBURU F, PERE J.C, BEGAUD B, ALBIN H,"Déclaration obligatoire des effets indésirables des médicaments: le décret a-t-il modifié la notification spontanée ? », Thérapie, 1988 ; 43:493-6.

**34 :** Lérot-Troublet M. « l'effet indésirable médicamenteux, le médecin généraliste et le patient ». Thèse de médecine. Toulouse ; Janvier 2009.

**35 :** Péré JC, Bégaud B, Haramburu F, Albin H. « Notion de fréquence et de gravité des effets indésirables ». Thérapie ; 1984 : 39, 447-452.

**36 :** Queneau, P. « l'automédication, source d'accident ? » Communication à la séance inter académique en l'académie nationale de pharmacie du mardi 6 novembre 2007

**37 :** « écouter les patients enrichit la pharmacovigilance », la revue prescrire, juillet 2008/tome 28 N°297 p 506/507.

**38 :** TRINH-DUC A, QUENEAU P, TROMBERT B, DOUCET J, BANNWARTH B, CARPENTIER F, BOUGET J, ADNET F et APNET. « Influence of age on Adverse Drug Effects (ADEs) : Results of a French prospective study in 7 Emergency Departments »; France 8th Congress of the EACPT – August 29th 2007, Amsterdam.

**39 :** DHANANI A, CASTOT A, « La pharmacovigilance européenne: aspects Réglementaires ». La Presse Médicale 2000; 29 :107-10.

**40 :** Moore N, Noblet C. « Fréquence des effets indésirables des médicaments. Une mise au point bibliographique ». La lettre du pharmacologue 1996 : vol 10, n°6, 126-128.

**41 :** afssaps, « Pharmacovigilance ». [http://www.afssaps.fr/Activites/ pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance2/%28offset%29/0](http://www.afssaps.fr/Activites/pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance2/%28offset%29/0)

**42 :** Gaubert S. « Nosocomial ? Iatrogène ? Définitions et différences. Notion de iatrogénèse systémique ». dimanche 28 novembre 2004, [http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id\\_article=375](http://ecoetsante2010.free.fr/article.php3?id_article=375)

**43 :** Queneau P. « Rapport de mission ministériel sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention ». 1998 :<http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/937238520af658aec125704b002bde2/a9a81dd416141de7c12570a500515175?OpenDocument>

**44 :** Queneau P. « Petite » iatrogénie ? » Médecine, février 2007 : 92- 94.

**45 :** TRINH-Duc A, TROMBERT PAVIOT B, CARPENTIER F, Queneau P, BANNWARTH P, BOUGET J et l'APNET. « Coût hospitalier des effets indésirables Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf Services d'Accueil et d'urgences ». Journal d'Économie Médicale 2006, VOL 24, no1,19-27

**46 :** DHANANI,Alban; KREFT-JAIS,Carmen. "Pharmacovigilance: n'hésitez pas ! » La revue du praticien médecine générale. 2004-10-25; 18 (666-667) : 1189-1193.

**47 :** MONTASTRUC, JL, LAPEYRE-MESTRE, M, BAGHERI, H, DAMASE-MICHEL, C. « Intérêt de la pharmaco-épidémiologie pour le praticien ». La revue du praticien. 2002 ;52 :701- 703.

**48 :** Imbs JL, Welsch M. «La pharmacovigilance ». La revue du praticien 2002, 152 : 502-6.

**49 :** Cooper M, «l’OMS estime qu’il faudrait accorder une importance accrue à l’innocuité et à la qualité des médicaments » OMS :<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr81/fr/>

**50 :** Allain H, « effets indésirables des médicaments »  
[http://www.med.univ.rennes1.fr/etud/pharmaco/effets\\_indesirables.htm](http://www.med.univ.rennes1.fr/etud/pharmaco/effets_indesirables.htm)

**51 :** Assurance Maladie. «12. La iatrogénie médicamenteuse en France »  
[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_980706s.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_980706s.htm)

**52 :** « Article R5121-154 du code santé publique ». Détail d'un code  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006198808&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100321>

**53 :** Assurance maladie, «Prévenir la iatrogénie médicamenteuse »  
<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/prevenir-la-iatrogenie-medicamenteuse.php>

**54 :** Assurance Maladie. « 11. Données sur la surconsommation médicamenteuse en France »  
[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_980706r.html](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_980706r.html).

**55 :** OMS. « Perspectives politiques de l’OMS sur les médicaments : Pharmacovigilance : assurer la sécurité d’emploi des médicaments ». <http://www.who-umc.org/graphics/7126.pdf>

**56 :** Lepoutre B, Cotassou E, Zerr P. «Renouvellement d'ordonnance chez la personne âgée. Le syndrome de la 5e ligne » Médecine. Volume 4, Numéro 9, 411-5,  
<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/med/e-docs/00/04/42/AE/article.phtml>.

**57 :**« pharmacoépidémiologie »,<http://www.med.univrennes1.fr/etud/pharmaco/pharmacoepidemiologie.html>

**58 :** « Pharmacovigilance : la Commission européenne oublie l'intérêt général », la revue prescrire : septembre 2009. <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierVigEuropeOubli.php>

**59 :** Finney L, « Médicaments: sécurité et effets indésirables ».OMS.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/fr/>.

**60 :** Bénichou C. “Détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments Guide pratique de Pharmacovigilance“.Paris : 2ème édition Pradel,1996, 5-245.

**61 :** Blayac JP, Haramburu F, Lerebours, Vial T. « Information du prescripteur et aide à la prescription: rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. » La presse médicale : janvier 2000 ; 29, n°2, 115-118.

**62 :** Djihoud A, Quenon JL, Michel P. « Hospitalisations causées par des événements indésirables graves liés aux soins, dans les établissements de santé publics et privés en France.Résultats de l’étude ENEIS ». Comité de Coordination de l’Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine ; 05/2006 : <http://www.ccecqa.asso.fr>.

**63** : Sutton J, « Les Français champions d'Europe de la consommation de médicaments ». <http://www.mutualite.fr/L-actualite/Kiosque/Revues-de-presse/Les-Francais-champions-d-Europe-de-la-consommation-de-medicaments>: mai 2008.

## **Annexe 1 : Questionnaire**

### DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE EN MEDECINE GENERALE

1) En quelle année avez vous soutenu votre thèse ?

- ☐ entre 2001 et 2010
- ☐ entre 1991 et 2000
- ☐ entre 1981 et 1990
- ☐ entre 1971 et 1980
- ☐ entre 1961 et 1970
- ☐ avant 1961

2) Travaillez vous ?

- ☐ seul
- ☐ en groupe

3) Etes vous ?

- ☐ installé depuis moins de 10 ans
- ☐ entre 10 et 20 ans
- ☐ entre 20 et 30 ans
- ☐ entre 30 et 40 ans
- ☐ installé depuis plus de 40 ans
- ☐ remplaçant

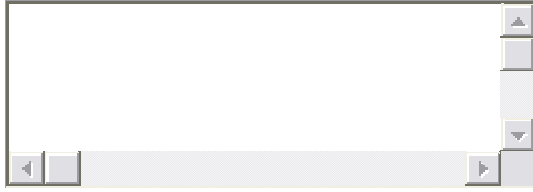
4) Exercez vous ?

- ☐ en milieu rural
- ☐ en milieu semi urbain
- ☐ en milieu urbain

5) A quel type de FMC participez vous ?

- ☐ association de FMC
- ☐ groupe de pairs
- ☐ abonnement à une (ou plusieurs) revue médicale (lesquelles?)
- ☐ autre
- ☐ aucun

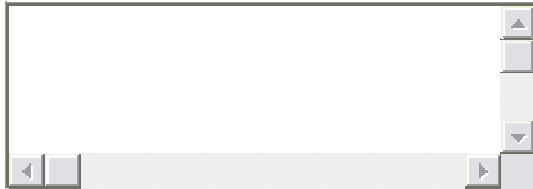
6) Merci de préciser



7) La première fois que vous avez entendu parler de pharmacovigilance c'était ?

- ☐ pendant vos études
- ☐ pendant une FMC
- ☐ par la presse
- ☐ par un ou des confrère(s)
- ☐ vous n'en avez jamais entendu parler

8) Comment définissez vous un Effet indésirable médicamenteux ?



9) Comment vous renseignez vous sur les effets indésirables médicamenteux (EIM)?

- ☐ par le vidal
- ☐ par les FMC
- ☐ par les confrères
- ☐ par la visite médicale
- ☐ par la ou les revue(s) spécialisée(s) citée(s) plus haut
- ☐ par le centre régional de pharmacovigilance (CPRV)

10) Lorsque vous suspectez un EIM non référencé ?

- ☐ Vous contactez le centre régional de pharmacovigilance
- ☐ vous contactez un confrère
- ☐ vous contactez le laboratoire
- ☐ Vous gérez seul le problème

11) Combien avez vous déclaré d'effets indésirables médicamenteux au cours de votre carrière ?

- ☐ 1 à 3
- ☐ 4 à 6
- ☐ 7 à 9
- ☐ 10 ou plus
- ☐ 0



12) Combien avez vous rencontré d'EI au cours de vos 7 derniers jours de travail et lesquels ?

13) Pourquoi ne pas les avoir déclarer ?

- ☐ parce qu'ils sont fréquents
- ☐ parce qu'ils sont bénins
- ☐ parce qu'ils sont connus
- ☐ parce que vous ne savez pas comment faire
- ☐ parce que c'est trop long
- ☐ parce que c'est inutile
- ☐ parce que ce n'est pas votre rôle
- ☐ parce que vous n'en avez pas eu
- ☐ parce que l'imputabilité est difficile à prouver

14) Parmi ces effets indésirables lesquels sont les plus frequents dans votre pratique ?

- ☐ gastralgies
- ☐ autres troubles digestifs
- ☐ éruption cutanée
- ☐ réaction allergique anaphylactique
- ☐ saignements
- ☐ troubles neurologiques (vertiges, malaises, ...)
- ☐ troubles psychiatriques
- ☐ des troubles cardiovasculaires
- ☐ une toux ou des troubles respiratoires
- ☐ une pathologie thrombo embolique
- ☐ autres (merci de préciser en bas de page dans le commentaire libre)

15) Dans votre exercice vous envisagez la possibilité d'un effet indésirable environ

- ☐ plusieurs fois par jour
- ☐ une fois par jour
- ☐ une fois par semaine
- ☐ une fois par mois

- ☐ une fois par an
- ☐ jamais

16) Les notifiez vous dans le dossier médical ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

17) Pensez vous déclarer plus facilement un EI survenant pour un médicament nouveau ou très médiatisé (type Celebrex ou Pandemrix...)

- ☐ Oui
- ☐ Non

18) Pensez vous ne pas déclarer assez d'EI ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

19) Pensez vous qu'il y a un intérêt à déclarer tous les effets indésirables de tous les médicaments (si l'on ne tient pas compte de la charge de travail)?

- ☐ Oui
- ☐ Non

20)) Seriez vous intéressé par un logiciel informatique qui contient une fonction de déclaration automatique d'EI (je ne pense pas que ca existe) ?

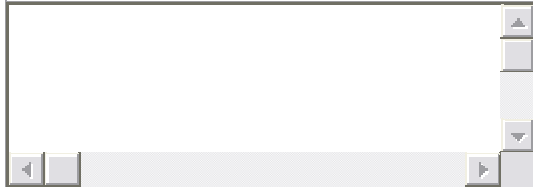
- ☐ Oui
- ☐ Non

21) Parmi ces propositions, la ou lesquelles peuvent permettre une meilleure notifications des Effets Indésirables médicamenteux par les medecins généralistes ?

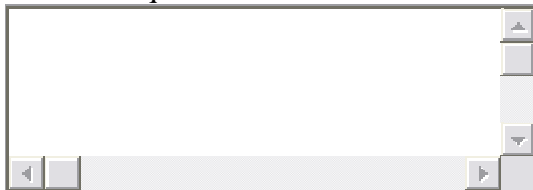
- ☐ des feuilles de déclaration simplifiée
- ☐ l'envoi régulier de feuille de declaration papier au cabinet pour en avoir toujours sous la main
- ☐ la presence d'enveloppes préimbrées pour le retour
- ☐ des feuilles explicatives jointes au formulaire de déclaration pour expliquer le fonctionnement
- ☐ une cotation des déclarations au même titre que les certificats
- ☐ une déclaration possible directe via internet
- ☐ une meilleure formation universitaire sur l'intérêt de la pharmacovigilance et les risques liés à la iatrogénie
- ☐ une formation des médecins généralistes à la pharmacovigilance et aux problèmes de iatrogénie en médecine générale

- ☐ des visites au cabinet de délégués des CRPV pour tenir au courant des actualités en iatrogénie
- ☐ la déclaration directe par les patients des effets indésirables, comme aux USA, avec le médecin de pharmacovigilance qui vous rappelle après si il a besoin de renseignement complémentaire

22) Commentaire libre :

A rectangular text input field with a light gray border and a white background. It has a small vertical scrollbar on the right side and a horizontal scrollbar at the bottom.

Merci d'indiquer une adresse mail si vous souhaitez que je vous tienne au courant des résultats de cette enquête et des conclusions

A rectangular text input field with a light gray border and a white background. It has a small vertical scrollbar on the right side and a horizontal scrollbar at the bottom.

Merci d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire

## **Annexe 2 : définition de l'EIM**

phénomène pathologique chez une personne occasionné par la prise d'un médicament
effet non attendu par rapport à l'effet souhaité
évènement inattendu survenant au décours ou à distance d'un traitement (pouvant le rendre imputable)
réaction suffisamment importante pour troubler le patient qui vient ou téléphone pour s'en plaindre
déséquilibre ponctuel de la balance bénéfice / risque au profit de ce dernier.
réaction nocive provoquée par l'administration du médicament, réaction qui n'aurait pas du se produire, bien que le médicament ait été prescrit dans les règles de l'art
Effet nocif pour le patient d'un médicament absorbe
un effet non recherché, non désiré a priori désagréable mais pas forcément dangereux.
Indésirable: qui n'est pas désiré, le plus souvent effet de type négatif Tout événement défavorable pour la santé du patient en rapport avec un médicament à visée diagnostique ou thérapeutique
Effet(s) secondaire(s) et/ou évènement(s) inattendu(s) suite à la prise d'un médicament.
tout événement provoquant un effet néfaste sur le patient en rapport avec le médicament
effet non souhaité entraînant un désagrément pour le patient
Effet secondaire non désiré susceptible de perturber la poursuite du traitement ou d'altérer la santé du patient.
c'est un effet indésirable (non désiré) du au médicament!
effet secondaire du a un médicament
tout symptôme clinique ou biologique survenant au cours ou au décours d'un traitement médicamenteux sans autre cause que le médicament lui même
Effets secondaires quelques qui soit du a une molécule (interaction avec d'autre molécule à érythème)
Effet non attendu pour le médicament et à risque ou gênant pour le patient
effet indésirable inattendu, non répertorié ou effet indésirable pouvant être en relation directe avec la prise médicamenteuse
effet autre que l'effet thérapeutique, entraînant un désagrément au sens large pour le patient
symptômes apparus sous ou après traitement et pour lequel on incrimine le traitement
un évènement non souhaité, et défavorable induit par la prise d'un médicament malgré le respect des posologies
un signe ressenti, gêne, anomalie biologique trouvé ou ressenti par le patient, exprimé, qui ne permet pas de continuer le traitement institué et qui n'était pas prévisible ni connu, ou qui connu est vraiment très différent de ce qui pouvait être attendu ou que je ne connaissais pas
réaction non voulue à un traitement soit liée à la molécule soit liée à une interaction entre plusieurs molécules
Les effets indésirables sont les réactions ou réponses néfastes et non souhaitées lors d'une prise de médicament à dose recommandée.
un effet non attendu par le patient et le médecin et qui apporte une gêne
effet non attendu, délétère ou non, lors de l'administration d'une thérapeutique adaptée selon AMM
Une réaction négative à la prescription d'un médicament
effet néfaste ressenti par le patient ou de découverte biologique lors de la prise d'un médicament, qui peut

être +/- grave, et qui peut être + important que les effets bénéfiques escomptés du traitement.
symptôme clinique biologique ou ressenti du patient pouvant être attribué de façon quasi certaine au médicament ou à son association à une pathologie du patient ou à un autre remède pris par le patient
effet nocif inattendu
effet gênant ou dangereux
effet secondaire du médicament, mal supporté par le patient et entraînant l'arrêt le plus souvent du traitement prescrit )
effet non souhaité induit par la prise de médicament)
un effet désagréable du médicament
effet secondaire qui fait pencher la balance bénéfices/risques du côté des risques
symptôme non souhaité faisant suite à la prise d'un médicament sans autre explication étiologique retrouvée
effet non souhaité d'un médicament entraînant une symptomatologie spécifique ou non; éventuellement grave.
Effet lié à l'utilisation d'un médicament, différent de l'effet pour lequel le médicament est théoriquement utilisé.
Effet négatif sur la personne
Un effet mal supporté directement lié à la prise d'un médicament.
problème de santé en plus
Effet non recherché pour soigner et ayant des conséquences néfastes
effet clinique (+/- attendu) avec lien de causalité établi (ou supposé) avec un médicament
effet produit par la prise d'un médicament et inhabituel chez le patient.
tout effet non recherché, et gênant
plainte d'un patient en relation avec un traitement médicamenteux
Un effet que le patient ne supporte pas ou un effet non prévisible par l'action du médicament
inconvenient ressenti lors d'une prescription
effet clinique ou bio non souhaité
tout effet ayant un effet délétère lié à une prise médicamenteuse indépendamment de sa gravité)
effet secondaire gênant voire dangereux en dehors de l'effet thérapeutique
Effet non attendu et/ou délétère d'un médicament)
symptôme ou effet ressenti par le patient comme gênant, entraînant l'arrêt du médicament ou ayant entraîné une mauvaise observance, ou ayant entraîné des conséquences sur la santé
<i>Aucune réponse donnée (réponse citée 7 fois)</i>

## **Abstract :**

La iatrogénie est un problème de santé publique reconnu en France. La sous-notification des événements indésirables est l'un des facteurs limitant la connaissance des effets indésirables médicamenteux et de leur épidémiologie. Il n'existe ainsi pas de chiffres précis du coût de la iatrogénie en France, ni du nombre d'effets indésirables médicamenteux, ni de leurs conséquences pour les patients. Cette étude menée auprès des Maîtres de Stages de Médecine Générales de Rhône-Alpes montre d'abord que les Médecins Généralistes se sentent concernés par ces EIM et qu'ils pensent ne pas faire assez. La première limite est la définition même de l'EIM. Une certaine partie des EIM n'est pas « vu » en tant que tel par les médecins, se sont les effets attendus ou connus, peu graves ou très fréquents. Pour obtenir un suivi de ces types d'EIM, la seule méthode semble être l'utilisation d'un logiciel de déclaration automatique des EIM. Les autres EIM, par opposition, rares, graves, peu fréquent voire inconnus et/ou inattendu sont plus susceptible d'être déclaré. Mais dans ces cas là, les Médecins trouvent les déclarations trop compliquées et très chronophages. Les pistes envisagées sont une déclaration directe par internet, une meilleure formation des Généralistes comme des étudiants et enfin la déclaration directe par les médecins traitant. Il faut néanmoins noter une prise en compte de ces données puisque la formation en pharmacovigilance progresse constamment depuis les années 80, le nombre de notifications auprès des CRPV aussi; enfin les médecins français sont avec les britanniques les médecins déclarant le plus d'EIM en Europe.