Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 16/09/2016

par

FURON Jan

Né le 20 mai 1992 à Châtillon sur Seine

# La pharmacovigilance dans une officine de proximité : du constat à la pratique courante

| | | |
|---|---|---|
| **JURY :** | **Mme Chambin Odile** | **(Président)** |
| | **M Guerriaud Mathieu** | **(Directeur)** |
| | **Mme Dautriche Anne** | |
| | **Mme Combal Florence** | |

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 16/09/2016

par

FURON Jan

Né le 20 mai 1992 à Châtillon sur Seine

# La pharmacovigilance dans une officine de proximité : du constat à la pratique courante

| | | |
|---|---|---|
| **JURY :** | **Mme Chambin Odile** | **(Président)** |
| | **M Guerriaud Mathieu** | **(Directeur)** |
| | **Mme Dautriche Anne** | |
| | **Mme Combal Florence** | |

**Université de Bourgogne**
**UFR des Sciences de Santé - Pharmacie**

**ANNEE 2015/2016**

**Vice-Doyen : M. Yves ARTUR**

**Professeurs**

| | |
|---|---|
| ARTUR Yves | Biochimie générale et clinique |
| CHAMBIN Odile | Pharmacotechnie |
| GROS Claude | Chimie organique |
| HEYDEL Jean-Marie | Biochimie, biologie moléculaire |
| LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth | Pharmacognosie |
| LESNIEWSKA Eric | Biophysique |
| MARIE Christine | Physiologie |
| OFFER Anne-Claire | Pharmacognosie |
| TAN Kimny | Chimie thérapeutique |
| TESSIER Anne | Physiologie |
| VERGELY-VANDRIESSE Catherine | Physiopathologie, génétique |

**PU-PH**

| | |
|---|---|
| KOHLI Evelyne | Immunologie, Virologie |
| GIRODON François | Hématologie |

**Professeurs Emérites**

| | |
|---|---|
| ROCHETTE Luc | Physiologie |
| BELON Jean-Paul | Pharmacologie |

**Maîtres de Conférences**

| | |
|---|---|
| ANDRES Cyrille | Pharmacotechnie |
| ASSIFAOUI Ali | Pharmacotechnie |
| BASSET Christelle | Immunologie, hématologie |
| BERARD Véronique | Pharmacotechnie |
| BETELLI Laetitia | Chimie analytique |
| BOUYER Florence | Pharmacologie |
| BOUYER Frédéric | Chimie physique, Chimie générale |
| CACHIA Claire | Biomathématiques |
| COLLIN Bertrand | Pharmaco-imagerie, radiopharmacie |
| DESBOIS Nicolas | Chimie organique |
| FAURE Philippe | Biochimie générale et clinique |
| GUELDRY Serge | Biologie cellulaire |
| LEMAITRE Jean-Paul | Bactériologie |
| NEIERS Fabrice | Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie |
| ROCHELET Murielle | Chimie analytique |
| SEGUY Nathalie | Mycologie médicale, botanique |
| SEIGNEURIC Renaud | Biophysique |
| TABUTIAUX Agnès | Droit et Economie de la Santé |
| VIENNEY Fabienne | Biophysique |
| WENDREMAIRE Maëva | Toxicologie |

**MCU-PH**

| | |
|---|---|
| BOULIN Mathieu | Pharmacie clinique |
| FAGNONI Philippe | Pharmacie clinique |
| LIRUSSI Frédéric | Toxicologie, toxicovigilance |
| SAUTOUR Marc | Biodiversité végétale et fongique |
| SCHMITT Antonin | Pharmacologie, Pharmacocinétique |

**PRCE**

| | |
|---|---|
| ROUXEL Virginie | Anglais |

**AHU**

| | |
|---|---|
| GOULARD DE CURRAIZE Claire | Bactériologie |
| CRANSAC Amélie | Pharmacie Clinique |

**PAST Officine**

MACE Florent
MORVAN Laetitia

**Enseignants Contractuels Officine**

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

# NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

# Remerciements

**A Monsieur le Docteur Mathieu Guerriaud,** pour la qualité de vos enseignements et la curiosité pour les effets indésirables et leur déclaration qui en a découlé. Je vous remercie de m'avoir conseillé tout au long de cette dernière année.

**A Madame le Professeur Odile Chambin,** pour l'engagement dont vous avez fait preuve dans ma formation, par vos enseignements, mais aussi en me donnant la possibilité de rencontrer des professionnels de terrain. Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury qui clôturera ces six années d'études.

**A Madame le Docteur Anne Dautriche,** pour m'avoir reçu et m'avoir aiguillé dans la mise en œuvre des déclarations d'effet indésirable. Merci pour vos précieux conseils et votre présence dans le jury.

**A Madame le Pharmacien Florence Combal,** pour votre soutien et la confiance que vous avez eue à mon égard. Je vous remercie, vous, ainsi que toute l'équipe, Vincent, Aline, Annick, Marie-Christine, Martine, pour la place que vous m'avez accordée, et pour tout ce que vous m'avez appris.

A Papa, Mama, Pépé, Mimi, Opa, Oma, sans qui tout ceci ne serait pas possible. Merci de m'avoir donné la chance de faire ce que je fais.

A Katharina et Hélène, mes deux sœurs que j'admire.

A Camille, pour les nombreuses relectures, et les joies chaque jour, depuis cinq ans.

A Jean-Paul, qui m'a fait vivre ma première délivrance, mon premier remplacement, ma première garde, et Colette pour sa maison chaleureuse.

A Pierre-Louis, pour cette année partagée au foyer et le succès qui a suivi.

A Baptiste, pour ton amitié qui m'est si chère,

A Paul, Mathieu, Florence, Alice, Jame, Justine, André, Jérémy, Justine, Samuel…

A toutes les personnes qui m'ont appris, d'une façon ou d'une autre, à Mme Quintelier.

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

# SERMENT

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

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

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

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

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

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

# Table des matières

**TABLE DES MATIERES** ..... **9**

**TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES** ..... **12**

**LISTE DES SIGLES OU ABREVIATIONS** ..... **13**

**INTRODUCTION** ..... **14**

**PARTIE I : LA PHARMACOVIGILANCE, ITINERAIRE D'UN EFFET INDESIRABLE ET IMPLICATION ACTUELLE DES OFFICINES** ..... **15**

**I. DEFINITION ET PARCOURS DE LA PHARMACOVIGILANCE** ..... **15**

1) LES PRINCIPES FONDAMENTAUX ..... 15

*a. Signalement des effets indésirables* ..... *15*

*b. Recueil des données et mesures correctives* ..... *16*

*c. Réalisation d'études* ..... *17*

2) STRUCTURE DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE ET EN EUROPE ET TRANSMISSION D'UNE NOTIFICATION SPONTANEE ..... 17

*a. La notification spontanée, première étape* ..... *17*

*b. Des relais au contact pour le recueil* ..... *18*

i. Centre régional de pharmacovigilance ..... 18

ii. Les industriels ..... 18

iii. Devenir de la notification dans les CRPV et chez les titulaires d'AMM ..... 19

*c. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et déclarations d'effets indésirables* ..... *19*

i. Organisation ..... 19

ii. Rôle dans le traitement des déclarations ..... 20

*d. L'Echelon européen* ..... *21*

i. Organisation européenne ..... 21

ii. Recommandations, avis et décisions ..... 22

iii. Cas des procédures décentralisées et de reconnaissances mutuelles ..... 23

3) DES OUTILS EN RENFORT DE LA SIMPLE NOTIFICATION SPONTANEE ..... 23

i. Formation ..... 23

ii. Médicaments sous surveillance renforcée, ou le triangle noir (31) (32) ..... 24
iii. Plans de gestions de risques ..... 24
iv. Periodic Safety Update Report (33)(35) ..... 25
v. Post-Autorisation Safety Studies (PASSs) ..... 26
4) METHODE D'EVALUATION (39) ..... 26

**II. PARTICIPATION DES OFFICINES ET DES PHARMACIENS A LA PHARMACOVIGILANCE 28**

1) LES CHIFFRES ..... 28
2) LES PRINCIPALES CAUSES DE LA SOUS-NOTIFICATION ..... 30
3) POURQUOI LE PHARMACIEN DOIT DECLARER LES EFFETS INDESIRABLES ..... 32
*a. Une obligation légale ..... 32*
*b. La pharmacovigilance au profit de la société ..... 32*
*c. L'intérêt du patient ..... 33*
*d. L'intérêt de l'officine et du pharmacien ..... 34*
*e. L'intérêt de la profession ..... 35*

**PARTIE II : MISE EN PLACE DE LA DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES DANS UNE OFFICINE, RESULTATS ET DISCUSSION. ..... 37**

**I. OBJET-INTRODUCTION ..... 37**

**II. MATERIEL ET METHODE ..... 38**

1) SMART, UN OUTIL POUR LA REALISATION CONCRETE DU PROJET ..... 38
*a. Spécifique ..... 38*
*b. Mesurable ..... 38*
*c. Atteignable ..... 39*
*d. Réaliste ..... 39*
*e. Temporalité ..... 39*
2) ELABORATION DE LA MISSION ET DU PLANNING ..... 40
*a. Etat des lieux avant intervention ..... 40*
*b. Préparation à la déclaration ..... 41*
*c. La période de déclaration ..... 42*
*d. Calendrier du programme ..... 43*

3) LE RENDEZ-VOUS AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE : DES MESSAGES CLES D'UN MEDECIN A DESTINATION DES OFFICINAUX POUR LES DECLARATIONS D'EFFET INDESIRABLE ..... 44

**III. RESULTATS ..... 45**

1) RESULTATS DE LA PHASE D'ETAT DES LIEUX ..... 45

*a. Phase 1 : recensement des effets indésirables ..... 45*

*b. La pharmacovigilance du point de vue de l'équipe ..... 46*

2) PHASE 2 : OBJECTIF DECLARATION ..... 47

3) APRES L'INTERVENTION ..... 49

4) LES EFFETS INDESIRABLES IDENTIFIES AU COURS DES DEUX PHASES ..... 49

**IV. DISCUSSION ..... 51**

1) LES ELEMENTS DE SATISFACTION DE LA MISSION ..... 51

2) LA RECHERCHE DES EFFETS INDESIRABLES ..... 52

3) LE RESSENTI DU PROFESSIONNEL, UN FREIN A LA DECLARATION ..... 54

*a. Quand le ressenti exprimé diffère du vécu, ou le vécu ressenti ..... 54*

*b. Quand le ressenti exprimé est vécu, ou le ressenti vécu ..... 55*

4) COMMENT ANCRER LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES OFFICINES ? ..... 56

**CONCLUSION ..... 58**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 59**

**ANNEXES ..... 65**

Annexe 1 : Formulaire 1 de recensement des effets indésirables au comptoir . 65

Annexe 2 : Questions ouvertes à destination de l'équipe concernant la pharmacovigilance ..... 67

Annexe 3 : Formation sur la pharmacovigilance ..... 68

Annexe 4 : Procédure de déclaration d'un effet indésirable et de suivi ..... 73

Annexe 5 : Guide de la déclaration de pharmacovigilance ..... 77

Annexe 6 : Suivi des effets indésirables au comptoir (déclarés ou non) ..... 80

# Table des tableaux et des figures

TABLEAU 1 MEDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTE CONCERNES PAR LA PHARMACOVIGILANCE ..... 15

TABLEAU 2 DEFINITIONS DES CIRCONSTANCES D'EFFETS INDESIRABLES QUI IMPLIQUENT UNE DECLARATION (ARTICLE R5151-152 DU CSP)(4) ..... 16

TABLEAU 3 ENREGISTREMENT DES EFFETS INDESIRABLES SELON LA STRUCTURE EVALUATRICE ..... 19

TABLEAU 4 CRITERES POUR L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE DE LA METHODE DE BEGAUD ..... 27

FIGURE 1 EVOLUTION DE LA CONTRIBUTION DES DECLARANTS..... 28

FIGURE 2 EVOLUTION DU NOMBRE DE DECLARATIONS SPONTANEES..... 29

FIGURE 3 RETROPLANNING DE LA MISSION..... 43

FIGURE 4 NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES RECENSES ET DECLARES PAR DISPENSATEUR AU COURS DE LA PHASE 2 ..... 47

FIGURE 5 PROPORTION D'EFFETS INDESIRABLES RECENSES PAR DISPENSATEURS (PHASE 1)..... 49

FIGURE 6 PROPORTION D'EFFETS INDESIRABLES RECENSES PAR DISPENSATEURS (PHASE 2)..... 50

FIGURE 7 NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DE L'ECHELON LOCAL AUX INSTANCES REGIONALES, NATIONALES ET INTERNATIONALES..... 68

# Liste des sigles ou abréviations

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

EMA = Agence Européenne du Médicament

CSP = Code de la Santé Publique

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

EEE = Espace Economique Européen

CTPV = Comité Technique de Pharmacovigilance

CE = Commission Européenne

PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

CHMP= Committee for Medicinal Products for Human use

BPPV = Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

PGR = Plan de Gestion de Risque

PSUR = Periodic Safety Update Report

PASSs = Post-Authorisation Safety Studies

ONP = Ordre National de Pharmaciens

# Introduction

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament repose sur l'évaluation de la balance entre les bénéfices à son utilisation et les risques qu'il présente. Les bénéfices sont représentés par tous les aspects positifs pour la santé : guérison, confort, augmentation de l'espérance de vie. En revanche, les risques correspondent aux effets indésirables qui peuvent survenir à tout moment du traitement médicamenteux, à différents grades de sévérités. Ces risques ne sont pas tous connus au moment de l'accession au marché et certains médicaments ont eu des conséquences sanitaires dramatiques par le passé : thalidomide, distilbène par exemple.

C'est pour surveiller et évaluer ces risques que la pharmacovigilance a été créée. Celle-ci a pour but, entre autres, de recueillir les événements médicaux péjoratifs pour le patient survenus suite à l'utilisation d'un médicament et d'établir le lien potentiel qu'il existe entre eux ; on parle d'imputabilité. Ainsi, des risques nouveaux peuvent être associés au médicament et conduire les autorités sanitaires à réévaluer son rapport bénéfice-risque. Ceci peut conduire par exemple à une modification des conditions de prescription, ou à un retrait du marché.

Le système de pharmacovigilance français repose, entre autres, sur la notification spontanée des cas d'effets indésirables. Il dépend donc de la participation des acteurs du système de soin, c'est-à-dire des professionnels de santé. Or, la sous-notification est un mal bien connu de ce système.

Alors qu'en 2013, chaque français a consommé en moyenne 48 boîtes de médicaments (1), alors que la libéralisation du marché est un débat récurrent, que la rémunération et la place du pharmacien font débat, il est nécessaire d'expliquer pourquoi, et comment, le pharmacien doit assumer sa place de professionnel du médicament en assurant une mission de vigilance médicamenteuse ?

Pour répondre à cette question, une première partie décrira le fonctionnement des systèmes de pharmacovigilance français et européen, ainsi que la place occupée par le pharmacien. Une deuxième partie présentera une intervention visant à augmenter les déclarations d'effets indésirables d'une officine afin d'assurer le rôle de garant de la sécurité d'emploi des médicaments qui incombe au pharmacien.

# Partie I : la pharmacovigilance, itinéraire d'un effet indésirable et implication actuelle des officines.

## I. Définition et parcours de la pharmacovigilance

### 1) Les principes fondamentaux

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) définissent la pharmacovigilance en ces termes : *« the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse reactions and other medicine-related problems »* (2)(3). Une traduction de cette définition serait : « la science et les activités en rapport avec la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et des autres problèmes liés aux médicaments ».

Cette activité existe parce que la prise de médicaments peut provoquer des « effets indésirables ». On entend par effet indésirable « une réaction nocive et non voulue à un médicament » (Article R.5121-152 du Code de la Santé Publique CSP (4)).

La définition française de la pharmacovigilance dans l'article R.5121-151 du CSP (5) reprend les notions de la définition de l'OMS et précise plus amplement les actions entrant dans le champ de la pharmacovigilance. Ainsi, trois axes constituant la pharmacovigilance sont détaillés.

#### a. Signalement des effets indésirables

Le premier axe établit que les effets indésirables suspectés d'être dus à des médicaments doivent être déclarés. Les différentes catégories de produits de santé listées à l'article R.5121-150 du CSP (6) soumises à la pharmacovigilance sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Médicaments et produits de santé concernés par la pharmacovigilance

| Catégorie de médicament | Article créateur |
|---|---|
| **Médicaments et produits ayant une Autorisation de Mise sur le marché (AMM).** | Article L5121-8 du CSP (7) |
| **Médicaments ayant une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).** | Article L5121-12 du CSP (8) |
| **Médicaments homéopathiques.** | Article L5121-13 du CSP (9) |
| **Médicaments traditionnels à base de plantes.** | Article L5121-14-1 du CSP (10) |

| Catégorie de médicament | Article créateur |
|---|---|
| **Allergènes préparés nominativement** | Article L4211-6 du CSP (11) |
| **Médicaments autorisés dans un Etat de l'Espace Economique Européen.** | Article L5121-9-1 du CSP (12) |
| **Préparations, médicaments immunologiques, biologiques, radiologiques dérivés du sang, etc.** | Article L5121-1 du CSP (13) |
| **Médicaments dérivés du sang et d'origine humaine sous réserve des exceptions prévues par décret.** | Article L5121-20 du CSP (14) |

Des précisions concernant les circonstances de survenues des effets indésirables à déclarer sont données. Il est notamment précisé que le signalement doit se faire lors de « surdosages, de mésusages, d'abus et d'erreurs médicamenteuses […] et d'expositions professionnelles » (tableau 2)(5).

Tableau 2 Définitions des circonstances d'effets indésirables qui impliquent une déclaration (Article R5151-152 du CSP)(4)

| Notion | Définition |
|---|---|
| **Surdosage** | Prise d'une quantité supérieure à la posologie recommandée par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). |
| **Mésusage** | Non-respect intentionnel des recommandations d'usage. |
| **Abus médicamenteux** | Usage excessif volontaire, ponctuel ou chronique, avec des symptômes psychiques ou psychologiques. |
| **Erreur médicamenteuse** | Erreur involontaire lors de la prescription, la délivrance ou l'administration d'un médicament. |
| **Exposition professionnelle** | Exposition à un médicament dans le cadre professionnel. |

### b. Recueil des données et mesures correctives

Le deuxième axe de la pharmacovigilance est initié par la prise en compte systématique des signalements par « le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation » des informations déclarées. À partir de ces données, il est possible par la suite de prendre des mesures correctives afin de prévenir et réduire les risques liés à l'utilisation des médicaments (article R5121-151 du CSP (5)).

### c. Réalisation d'études

Le dernier axe de la pharmacovigilance consiste en la réalisation d'enquête, d'études complémentaires lorsque des éléments concernant la sécurité d'emploi des médicaments ont besoin d'être approfondis.

Pour réaliser ces actions, un système structuré a été mis en place au fil des années et des besoins.

## 2) Structure du système de pharmacovigilance en France et en Europe et transmission d'une notification spontanée

### a. La notification spontanée, première étape

La déclaration d'un effet indésirable d'un médicament à usage humain est réalisée aujourd'hui par de nombreux acteurs. Tous ne sont pas soumis aux mêmes règles. La notification est par exemple obligatoire pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens (15). Les patients, les associations agréées de patients et les autres professionnels de santé ont également la possibilité de déclarer les effets indésirables, mais sans en avoir l'obligation.

Ces acteurs, prescripteurs, dispensateurs, consommateurs, sont le socle de base du système français de pharmacovigilance. Ils concourent à la notification spontanée des incidents survenus au cours des soins, et l'ensemble des utilisateurs forment donc un véritable réseau de veille. Par la déclaration constante des incidents, sans focus particulier sur un médicament, un signal d'alerte peut émerger en toute circonstance.

Pour réaliser les déclarations, des formulaires cerfa sont mis à disposition des déclarants : un formulaire pour les professionnels de santé, N° 10011*04, et un pour les patients, N° 15031*01[1]. Ces formulaires ont pour but de standardiser les déclarations et de transmettre les informations nécessaires pour l'enregistrement de l'incident.

[1] Formulaires de déclarations disponibles à l'adresse : http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/(offset)/0

### b. Des relais au contact pour le recueil

Lorsqu'un effet indésirable est déclaré, il est transmis par le déclarant au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend, ou au laboratoire titulaire de l'AMM.

#### *i. Centre régional de pharmacovigilance*

Il existe actuellement 31 CRPV sur le territoire national. Chacun de ces CRPV est agréé par arrêté du ministère de la Santé sur proposition du directeur de l'ANSM. Par cet arrêté est également déterminé le territoire d'intervention du CRPV, c'est-à-dire le territoire dont il a la charge. Les CRPV sont situés dans des établissements publics de santé au sein d'unité de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique et sont dirigés par un médecin formé en pharmacologie ou en toxicologie ou ayant une expérience d'au moins trois ans en pharmacovigilance (16).

#### *ii. Les industriels*

Les entreprises et organismes qui commercialisent des médicaments ont l'obligation de disposer d'un système de pharmacovigilance pour le recueil et l'évaluation des effets indésirables liés aux médicaments qu'ils exploitent. Ce système est décrit dans un dossier mis à jour en permanence dont une copie peut être demandée par le directeur de l'ANSM. Ce dossier contient également les rapports d'audit nécessaires à l'amélioration continue du système de pharmacovigilance de l'organisme exploitant (17).

Pour la gestion de ce système de pharmacovigilance, deux référents doivent être déclarés à l'ANSM (identité, qualité et fonction) :

- Le premier référent dispose d'une formation qualifiante en pharmacovigilance : il porte le titre de Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance. Il doit résider et exercer dans un état membre de l'Espace Economique Européen (EEE) afin de pouvoir fournir ses services en permanences à l'industriel.
- Le deuxième référent est médecin ou pharmacien, exerçant et résidant en France. Il dispose d'une expérience en matière de pharmacovigilance et est subordonné au premier référent (18).

### *iii. Devenir de la notification dans les CRPV et chez les titulaires d'AMM*

Les CRPV et les industriels doivent s'acquitter du recueil, de l'évaluation et de l'enregistrement des effets indésirables déclarés. Ils sont donc en contact avec les déclarants afin d'obtenir tous les éléments nécessaires à l'évaluation appropriée de l'effet indésirable. Suite à cette évaluation, l'événement est enregistré de manière anonyme sur une base de données nationale ou européenne (Eudravigilance) : CRPV et industriels ne sont pas soumis aux mêmes règles d'enregistrement (tableau 3).

Il est à noter par ailleurs que les exploitants ont l'obligation de rendre accessible sur Eudravigilance les notifications d'effets indésirables des médicaments qu'ils commercialisent et qui surviennent en dehors de l'EEE (19).

Tableau 3 Enregistrement des effets indésirables selon la structure évaluatrice

| | **CRPV** | **Industriels** |
|---|---|---|
| **Transmission d'un effet indésirable grave** | Sans délai au directeur de l'ANSM(20) | Sans délai sur la base de données Eudravigilance, au maximum dans les 15 jours(21) |
| **Transmission d'un effet indésirable non grave** | Sur la base de données nationale de pharmacovigilance | Sur Eudravigilance dans un délai de 90 jours(21) |

Enfin, il fait partie des attributions des industriels de participer à la détection des doublons en les signalant à l'ANSM et à l'EMA (22).

## c. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et déclarations d'effets indésirables

### *i. Organisation*

L'ANSM est une agence publique placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé (Article L5311-1 du CSP). Elle a pour mission, entre autres, de récolter les effets indésirables et de les évaluer. Elle est donc la destinataire des enregistrements réalisés par les CRPV et les industriels sur les bases de données (23)(24). Pour assumer ses missions, l'ANSM est dotée :

- d'une direction de la surveillance (Direction métier sous la gestion du directeur général adjoint responsable des opérations) avec un pôle pharmacovigilance, addictovigilance.
- d'un Comité Technique de Pharmacovigilance (CTP). Ce comité sert d'interface entre l'ANSM et les CRPV. Il est créé pour une durée de six ans par le directeur général de l'agence qui nomme les membres pour une durée de trois ans, renouvelable une fois. Peuvent être nommés des membres de la direction de la surveillance comme des membres d'autres directions (des différentes directions produits par exemple), ainsi que les directeurs des CRPV, leurs suppléants et les membres invités.

### *ii. Rôle dans le traitement des déclarations*

La Direction de la surveillance est en charge de l'organisation de la pharmacovigilance française, de la surveillance, l'évaluation des signaux et des alertes, et par conséquent de la surveillance des effets indésirables déclarés (25).

Cela passe par la participation au CTPV qui se réunit une fois par mois pour échanger sur les données actuelles de pharmacovigilance : effets indésirables graves, cas marquants lors d'un tour de table. Les informations proviennent de la base nationale de données, mais également des effets indésirables survenus en France, publiés sur Eudravigilance (cas publiés par les industriels et cas antérieurs).

À partir de ces données, le CTPV peut engager des enquêtes concernant le profil de sécurité d'emploi des médicaments en nommant un ou des CRPV dits rapporteurs. L'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance disponibles est effectuée, et les conclusions sur la sécurité d'emploi des médicaments sont alors examinées et validées par le CTPV. Suite à ces enquêtes, le directeur général, comme le CTPV qui lui rend des avis (26), peuvent lancer une procédure de réévaluation de la balance bénéfice/risque d'un médicament (Direction évaluation). Les travaux du CTPV peuvent conduire à des recommandations au directeur général : modifications de RCP, mesures de prévention des risques (lettre d'information aux professionnels).

La France étant intégrée au système de pharmacovigilance européen, l'ANSM avertit l'Agence Européenne du Médicament pour engager les procédures de réévaluation

lorsqu'elle estime qu'une modification de la balance bénéfice risque est nécessaire (24). Dans les cas d'urgences, le Directeur général peut décider dans l'intérêt de la santé publique de la modification des recommandations d'usage ou de la suspension d'une AMM, en attendant un arbitrage européen. Il doit alors avertir l'EMA et ses partenaires, le premier jour ouvrable suivant sa décision, en la justifiant avec les données de pharmacovigilances qui ont conduit à ladite décision (27).

Cet échange d'informations se retrouve également pour les effets indésirables. En effet, le directeur général doit partager, par voie électronique sur Eudravigilance, les effets indésirables survenus et notifiés sur le territoire français, dans un délai de 15 jours pour les effets indésirables graves et dans un délai de 90 jours pour les effets indésirables non graves (à compter du jour de réception) (28).

### d. L'Echelon européen

#### *i. Organisation européenne*

La veille médicamenteuse s'organise au niveau européen par deux entités : l'Agence Européenne du Médicament (EMA), siégeant à Londres, organe de contrôle du circuit du médicament, émettant des avis, et la Commission Européenne (CE), décisionnaire sur les recommandations de l'EMA.

L'EMA est constituée de deux comités référents en matière de pharmacovigilance et de sécurité d'emploi des médicaments :

- le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), composé d'un membre nommé par chaque état membre de l'EEE, de six experts indépendants nommés par la CE, d'un représentant des professionnels de santé et d'un représentant des associations de patients nommés par la CE sur proposition du parlement européen, ainsi que leurs suppléants ;
- le Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP), constitué d'un membre nommé par chaque état membre de l'EEE et de leurs suppléants, et jusqu'à cinq membres supplémentaires, choisis dans un groupe d'experts nommés par les états membres ou les agences pour des sujets spécifiques.

### *ii. Recommandations, avis et décisions*

Le PRAC, comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, se réunit mensuellement et a un rôle proche du CTPV en cela qu'il sert d'interface entre les différentes agences nationales. Il exerce ce rôle en analysant les données actuelles de pharmacovigilance pour réaliser des enquêtes quand le profil de sécurité d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse doit être réévalué. Le PRAC missionne alors un ou des Etats rapporteurs. Les résultats d'enquêtes sont validés et permettent d'établir des recommandations sur le profil de sécurité des médicaments. Ces recommandations sont transmises au CHMP.

Le rôle du CHMP est d'analyser ces recommandations afin de passer d'un aspect pharmacologique, technique, à un aspect réglementaire, utilitaire. Les données du profil de sécurité des médicaments sont transcrites en règle d'usage, en contre-indications, en précautions d'emplois par exemple. Le CHMP émet donc des avis quant à la modification des AMM, en la restriction (ou l'ouverture) d'indications, en la suspension d'AMM. En cas d'avis contraire aux recommandations du PRAC, une justification est nécessaire.

La décision finale revient à la Commission Européenne, organe exécutif, qui reçoit l'avis du CHMP et le valide ou non. Il est important de savoir que si nécessaire, au regard des informations dont il dispose, le CHMP peut en moins de 24 heures modifier les données de sécurité d'emploi d'un médicament. Il prévient alors les professionnels de santé via les agences nationales – qui peuvent même décider dans ce cas la suspension d'une AMM. Cette procédure, appelée « Urgent safety report » permet de passer outre la Commission Européenne, dans l'intérêt de la santé publique, jusqu'à un arbitrage ultérieur.

Les médicaments pédiatriques, les médicaments orphelins, les médicaments de phytothérapie, les médicaments d'origine biologiques, les médicaments vétérinaires ont des comités propres en lieu et place du CHMP. Ils émettent des avis soumis à la Commission Européenne.

### *iii. Cas des procédures décentralisées et de reconnaissances mutuelles*

Il existe sur le marché européen des médicaments dont l'AMM a fait l'objet d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. Dans ces cas-là, le CMDH, Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human se substitue au CHMP. Si aucun accord n'est trouvé entre les états membres dont le marché est ouvert au médicament en cours de réévaluation, l'arbitrage est renvoyé au CHMP.

En résumé, un pan de la pharmacovigilance consiste en la déclaration des effets indésirables. De ces déclarations, locales, après une analyse et une validation de proximité (CRPV), peuvent émerger au niveau des comités centralisateurs (ANSM, EMA) des signaux, des alertes liés à un ensemble d'éléments convergents. Si le lien est établi entre médicament et effet indésirable, des mesures correctrices sont apportées. Si le lien doit être confirmé, des enquêtes et des études sont demandées pour avoir confirmation du risque et aboutir par la suite à une décision. Cette partie de la pharmacovigilance, primordiale, nécessitant la contribution d'un nombre important d'intervenants est au cœur du système de la veille médicamenteuse. Elle en reste néanmoins un système « passif et réactionnel » : l'action ne débute qu'après la survenue de l'effet indésirable.

C'est pourquoi, un autre pan de la pharmacovigilance consiste à la mise en œuvre d'actions visant à limiter la survenue des effets indésirables et à favoriser leur détection.

## 3) Des outils en renfort de la simple notification spontanée

### *i. Formation*

La notification spontanée des effets indésirables ne peut fonctionner que si les professionnels de santé y participent. Pour cela, il est nécessaire de leur apporter les connaissances et les compétences nécessaires concernant le système de pharmacovigilance et son fonctionnement. C'est ainsi que les CRPV sont investis d'une mission, inscrite dans la loi, de renseignement des professionnels de santé et de formation (29). Cette obligation est rappelée dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance où il est précisé que les pharmaciens et médecins des CRPV doivent intervenir dans la formation initiale et continue des professionnels de santé (30).

Le renseignement des professionnels de santé passe par un rôle de conseil et d'assistance en cas de questions concernant l'iatrogénie médicamenteuse.

### *ii. Médicaments sous surveillance renforcée, ou le triangle noir (31) (32)*

Une liste[2] de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois depuis avril 2013 par l'EMA.

Les médicaments de cette liste sont des médicaments pour lesquelles les autorités souhaitent obtenir des informations complémentaires. Il s'agit principalement de molécules dont l'accession au marché est récente et pour lesquels il n'existe pas de données d'utilisation sur le long terme. Toutes les nouvelles molécules du marché européen depuis 2011 et les médicaments biologiques figurent sur cette liste. Les molécules pour lesquelles des études complémentaires ont été demandées pour le maintien de l'AMM (autorisations conditionnelles entre autres) en font également partis. D'autres molécules, plus anciennes, mais pour lesquelles des données sont manquantes, comme la dompéridone, font parties de cette liste à la demande du PRAC. Les médicaments sont retirés de la liste sur décision du PRAC ou au bout de cinq ans.

Porteurs dans leur notice d'un triangle noir et de la mention « ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée », cette mesure vise à attirer l'attention des professionnels de santé sur le statut particulier du médicament. L'objectif est d'obtenir la vigilance des professionnels de santé afin de stimuler la déclaration des événements inattendus.

### *iii. Plans de gestions de risques*

Aujourd'hui, pour toute nouvelle AMM ou modification importante d'AMM, il est demandé à l'exploitant de présenter un Plan de Gestion de Risque (PGR) aux autorités (33)(19).

Ces PGR doivent permettre d'approfondir les connaissances sur le médicament en termes de sécurité d'utilisation : il s'agit de caractériser et quantifier les risques du médicament. Le PGR doit comprendre une analyse des données actuelles quant au profil de sécurité du

NB : une modification importante d'AMM consiste en un changement de population cible : autre ligne thérapeutique, autre pathologie, autre groupe d'âge…
Un PGR s'applique à une molécule, non une spécialité

[2] Liste disponible sur le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1

médicament. Il doit également détailler comment ce profil sera réévalué avec les données recueillies après la mise sur le marché. Enfin, le PGR contient les actions imposées à l'exploitant en contrepartie de l'AMM (un plan de minimisation des risques par exemple, et la mesure de l'efficacité de ce plan). Un plan de minimisation des risques peut consister en « des actions de communications autour des risques à destination des professionnels de santé » (34).

Les Plans de Gestion de Risques peuvent être demandés, à tout moment, par les autorités européennes et/ou les autorités nationales. Ainsi certains médicaments vieux de plusieurs dizaines d'années dont le profil bénéfice-risque a changé, se sont vus imposés des PGR, à l'instar de Vastarel® trimetazidine.

### *iv. Periodic Safety Update Report (33)(35)*

Un Periodic Safety Uptade Report (PSUR) ou rapport périodique actualisé de sécurité est un dossier électronique transmis à intervalle régulier - la fréquence pouvant diminuer selon l'ancienneté de l'AMM - aux autorités compétentes par un exploitant. Un PSUR permet de donner des indications quant à l'utilisation d'une substance active depuis le PSUR précédent. Les éléments suivants sont fournis : population exposée, volume de vente, volume de prescription, nouvelles données quant aux risques et à la balance bénéfice risque, nouvelles données liées à des études scientifiques pour des indications autres que celles du RCP. De ces données sont analysées notamment l'adéquation entre l'indication du médicament et son utilisation réelle (risque de mésusage), l'efficacité des plans de minimisation des risques, la balance bénéfice risque.

Un PSUR peut conduire à la modification d'une AMM par les autorités (36).

Nota Bene :

- pour les associations fixes de molécules, l'exploitant peut formuler une demande afin de synchroniser les dates de remises de PSUR afin de procéder à une évaluation unique ;
- un PSUR s'intéressant à une molécule, il prend le nom de PSUSA (Periodic Safety Update Report Single Assessment) pour les médicaments de procédure décentralisée ou pour l'ensemble des spécialités contenant la molécule réévaluée. Une modification

de l'AMM basée sur un PSUSA doit conduire l'ensemble des exploitants à modifier le RCP des spécialités contenant la molécule.

### *v. Post-Autorisation Safety Studies (PASSs)*

Les PASSs correspondent à toute forme d'étude réalisée par un laboratoire titulaire d'une AMM dans le but d'identifier, caractériser ou quantifier un risque, de confirmer le profil de sécurité, ou d'évaluer l'efficacité de mesures de gestion de risques (37). Elles peuvent prendre la forme de méta-analyses.

Les PASSs peuvent être déclenchées de manières spontanées par les industriels, mais elles peuvent aussi être réalisées à la demande des autorités compétentes (nationales ou européennes). Elles peuvent alors être une condition pour le maintien de l'AMM, et le médicament passe sous le statut de médicament sous surveillance renforcée. Dans ces circonstances de contrainte, le protocole de l'étude ainsi que ses conclusions sont supervisés et évalués par le PRAC (ou par l'agence nationale qui a demandé l'étude).En résumé, le système de pharmacovigilance s'appuie sur la notification des événements indésirables pour faire émerger des risques nouveaux. Pour augmenter son efficacité, la mise en place de mesures comme la surveillance renforcée a été décidée : elle assure une attention particulière des professionnels de santé. Par ailleurs, l'inclusion de l'industrie pharmaceutique dans la surveillance des médicaments avec les plans de gestions de risques, les PASSs et les PSURs permet de multiplier les données. Pour une situation, il existe un ensemble complémentaire d'informations (de sécurité, d'efficacité, de patients exposés)(38) qui permettent de prendre une décision : modification des conditions de prescriptions ou retrait du marché par exemple.

Dans le cas d'un événement indésirable, l'information consiste à établir le lien de causalité entre un médicament et un événement. Par conséquent, l'analyse avant enregistrement des déclarations doit reposer sur une méthode fiable.

## 4) Méthode d'évaluation (39)

L'analyse des déclarations d'effets indésirables par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance a pour objectif de déterminer la responsabilité des médicaments dans la survenue des effets indésirables, c'est-à-dire l'imputabilité.

Pour cela, la méthode dite de Bégaud est actuellement utilisée. Elle comprend plusieurs critères (40).

Un premier ensemble de sept critères définit la causalité –ou l'imputabilité- intrinsèque. Cet ensemble de critères donne lieu à une analyse descriptive de l'événement indésirable puisque l'on s'intéressera à la chronologie et à la sémiologie (tableau 4).

Le huitième critère correspond à l'imputabilité extrinsèque. Il consiste à analyser la bibliographie pour évaluer le « potentiel de la molécule à donner des effets indésirables », autrement dit, si le médicament a déjà été impliqué dans des événements indésirables. Les sources bibliographiques correspondent au RCP, aux études scientifiques, aux bases de données de pharmacovigilance nationale et européenne.

Pour obtenir un résultat, une note échelonnée (vraisemblable, plausible, douteux, incompatible) est attribuée à chaque critère selon l'adéquation entre la situation décrite et le critère en question. En croisant les notes des différents critères, on obtient un score final permettant de juger l'imputabilité de l'effet indésirable au médicament.

Tableau 4 Critères pour l'imputabilité intrinsèque de la méthode de Bégaud

| **Score chronologique** | **Score sémiologique** |
|---|---|
| Délais entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable | Diagnostic différentiel pouvant expliquer l'événement décrit |
| Evolution de l'effet indésirable, notamment après arrêt du médicament | Signes biologiques ou cliniques en adéquation avec l'effet du médicament |
| Récurrence en cas de ré-administration du médicament | Facteurs favorisants l'effet indésirable (antécédents, interactions médicamenteuses…) |
| | Examens complémentaires en faveur de l'implication du médicament |

Connaissant les éléments nécessaires à l'analyse d'un effet indésirable, le pharmacien est apte à procéder au bon signalement des événements indésirables dont il a connaissance. Mais la participation du pharmacien d'officine à la pharmacovigilance n'est pas aujourd'hui aussi évidente qu'il n'y paraît.

La pharmacovigilance consiste donc en la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments à plusieurs niveaux : local, régional, national, international. L'ensemble crée un réseau de surveillance. La déclaration des effets indésirables conduit les autorités à avertir, modifier, supprimer des AMM, ou à réaliser des enquêtes pour réévaluer la balance bénéfice risque des médicaments. C'est donc un vecteur de sécurité et de protection de la santé publique. Comment les pharmaciens contribuent-ils à ce système ?

# II. Participation des officines et des pharmaciens à la pharmacovigilance

## 1) Les chiffres

En 2015, les pharmaciens ont déclaré 20% de l'ensemble des effets indésirables signalés aux CRPV (41), contre 65% pour les médecins spécialistes et 8% pour les médecins généralistes. Avec ces 9418 déclarations, les pharmaciens se hissent au deuxième rang des professionnels de santé déclarant le plus d'effets indésirables. Ceci est le fruit d'une progression de la participation des pharmaciens à la déclaration en l'espace de dix ans, passant ainsi de 10% des effets indésirables déclarés à 20% (figure 1 (41)).

Document non libre de droits non reproduit par respect du droit d'auteur.
Disponible :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf

Figure 1 Evolution de la contribution des déclarants

Cette progression est d'autant plus marquante qu'elle s'inscrit dans une hausse globale du nombre de déclarations d'effets indésirables tout déclarant confondu (figure 2 (41)). A titre indicatif, sur la période 2002-2014, alors que le nombre de déclarations a presque

doublé (18605 à 36111), les pharmaciens ont plus que triplé leur apport (moins de 1900 à plus de 9000).

Document non libre de droits non reproduit par respect du droit d'auteur.
Disponible :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf

**Figure 2 Evolution du nombre de déclarations spontanées**

Cette augmentation du nombre de déclarations est d'autant plus « intéressante » qu'elle a essentiellement profité à la notification des effets indésirables graves (figure 2), c'est-à-dire les cas où les enjeux de santé publique semblent les plus importants.

À la lecture de ces chiffres, les pharmaciens sont *a priori* des bons contributeurs à la pharmacovigilance au regard des autres professionnels de santé. Mais d'autres chiffres peuvent remettre en question ce statut, notamment lorsque l'on s'intéresse spécifiquement aux pharmaciens.

En 2015, selon l'Ordre National des Pharmaciens (ONP), 27 120 pharmaciens titulaires étaient inscrits en section A pour 21 591 pharmacies d'officines. Le nombre d'adjoints inscrit à la section D était de 27 906 (42).

Mis en opposition au nombre de déclarations d'effets indésirables effectuées par les pharmaciens, pour rappel, 9418 en 2015, la contribution de la profession à la pharmacovigilance est moins reluisante. En effet, avec 55 000 pharmaciens d'officines en activité susceptibles d'avoir connaissance d'événements indésirables chez leurs patients, moins d'un sur cinq (17%), a déclaré un effet indésirable.

En outre, si l'on observe les données en s'intéressant aux structures officinales, dans le « meilleur » des cas de figure, ce sont 44% des officines qui ont pu déclarer au moins un

effet indésirable en 2015 (9418 effets indésirables, 21 591 officines). Dans une évaluation des missions réalisées par les pharmaciens d'officine, menée par les Agences Régionales de Santé sur 250 officines, le taux de participations des officines à la pharmacovigilance était de 12,1% au cours de l'année 2010 avec 49 événements rapportés (43). Cela alors que dans le même rapport, les officines ont reçu en moyenne 240 patients par jour pour 142 ordonnances le mois précédant l'enquête.

Comment expliquer une participation si aléatoire des pharmaciens ?

## 2) Les principales causes de la sous-notification

Il existe de multiples raisons données par les professionnels de santé pour justifier la sous-notification. Mais certaines sont citées plus fréquemment et sont les principales responsables.

La première difficulté dans la déclaration d'un effet indésirable se trouve déjà dans la capacité à l'identifier (44). Du symptôme imitant une maladie à la réflexion de l'origine iatrogène possible du symptôme, en passant par la survenue tardive d'un effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse et donc la difficulté à faire le lien entre le deux, des effets indésirables peuvent passer inaperçus.

Ensuite, lorsqu'un effet indésirable est identifié, il est confronté aux freins du professionnel de santé. Ces freins sont toutes les raisons personnelles (motivation, expériences passées, formation) et professionnelles (temps nécessaire, charge de travail, rémunération) qui conduisent un pharmacien à ne pas déclarer un effet indésirable identifié.

Le manque de connaissance de la pharmacovigilance fait partie des motifs qui expliquent la non déclaration des effets indésirables (45). Cette méconnaissance peut concerner le système de pharmacovigilance en lui-même - son but et son fonctionnement, l'obligation de déclaration -, mais aussi le rôle de chacun (46). Certains pharmaciens estiment qu'un effet indésirable doit être notifié par le médecin traitant alors qu'ils peuvent le faire eux-mêmes (45), d'autant plus qu'ils ont une meilleure connaissance du traitement des patients (prescripteurs multiples).

Ce manque de connaissance se retrouve également dans la croyance de certains professionnels qu'il est de leur devoir de déclarer les effets indésirables uniquement lorsqu'ils peuvent démontrer la causalité du médicament dans la survenue du symptôme (47)(48). Les professionnels sont hésitants à déclarer uniquement sur une suspicion : cela va à l'encontre du caractère scientifique de leur métier et de l'Evidence Based Medecine. L'absence de certitude, le manque d'assurance conduit à la peur de paraître ridicule en notifiant un effet indésirable imaginaire, à la crainte de signaler un événement dont personne ne pourra vérifier l'imputabilité (49)(48)(45).

En pratique, lorsqu'ils isolent un nouveau symptôme, et l'identifient et le suspectent comme un effet indésirable, les professionnels de santé ont le réflexe de chercher dans la littérature. Le paradoxe est le suivant : en l'absence de données, les professionnels ne le déclarent pas, car ils ne peuvent vérifier l'imputabilité, signaler reviendrait à créer un bruit de fond, et si l'effet indésirable est connu, ils ne le déclarent plus, car l'imputabilité est vérifiée et qu'elle n'est plus à démontrer (46).

Pour remédier à ce manque de connaissance et aux craintes liées à la déclaration, des études ont mis en avant le besoin de formations pour certains professionnels au cours de leur vie professionnelle et d'un meilleur retour de la part des professionnels de la pharmacovigilance (47)(44). Les résultats semblent encourageants, mais ne peuvent suffire à une amélioration à long terme de la qualité et du nombre de déclarations d'effets indésirables (50)(46).

Car d'autres motifs à la sous-notification peuvent prendre le pas. Le manque de temps par exemple (45)(47) : nécessité d'obtenir la description de l'effet indésirable, d'accéder, puis de remplir le formulaire. Ce temps est perçu négativement d'autant plus qu'il interrompt le déroulement habituellement fluide et continu du travail (51). Au-delà du temps pour établir la déclaration, les professionnels peuvent craindre un rappel pour compléter les informations transmises lors de la déclaration.

## 3) Pourquoi le pharmacien doit déclarer les effets indésirables

### a. Une obligation légale

Le rôle du pharmacien dans la déclaration des effets indésirables est inscrit dans le Code de la Santé Publique, à l'article R5121-161 :

*« Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance »* (15).

Ce décret, publié au journal officiel le 09 novembre 2012 a renforcé l'activité de déclaration des professionnels de santé en rendant obligatoire la déclaration de tous les effets indésirables et non plus uniquement la déclaration des cas graves ou inattendus. Le but de cet élargissement est de favoriser la détection de problèmes liés à l'utilisation des médicaments.

C'est dans cette optique de sécurité sanitaire que le Code de déontologie des pharmaciens rappelle que « *les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux actions entreprises par les autorités compétentes en vue de la protection de la santé »* (52). Or, la pharmacovigilance a un objectif de protection de la santé publique.

### b. La pharmacovigilance au profit de la société

Le principe même de la pharmacovigilance est de veiller aux risques liés à l'utilisation des médicaments.

En effet, les effets indésirables d'un médicament peuvent être sous-estimés en termes de fréquence ou de gravité. Ils peuvent même être inconnus. Ces informations incomplètes concernant les médicaments sont issues de deux facteurs principaux :

- Les études réalisées pour l'obtention des AMM. Ces études complexes ont pour but de démontrer les apports bénéfiques du médicament et conduisent à la sélection de sujets tests répondant à des critères d'inclusions et de non-inclusions stricts. De fait, les patients recevant le médicament après sa mise sur le marché ne répondent pas forcément aux mêmes critères (polypathologies, polymédication) ;
- la probabilité de survenue d'un effet indésirable dans une population donnée. Un essai clinique est réalisé sur un nombre restreint de patients, pour une durée

limitée. Ainsi, la rareté d'occurrence de certains effets indésirables rend leur détection au cours des essais cliniques statistiquement impossible.

En réalité, une AMM est octroyée sur une base d'information qui ne reflète pas l'utilisation en vie réelle des médicaments. C'est en notifiant tous les effets indésirables suspectés que les professionnels fournissent les informations permettant de mieux connaître le profil de sécurité des médicaments en population générale, en particulier pour les nouvelles molécules. Les autorités sanitaires apportent par la suite les mesures correctrices. Finalement, la déclaration des effets indésirables conduit à une meilleure connaissance des médicaments et par suite, à une meilleure utilisation des médicaments.

En effet, avec ces nouvelles données, le professionnel de santé peut, avec une prescription plus adéquate, par une meilleure gestion des effets indésirables, réduire les coûts liés aux effets indésirables. Peuvent être évités les coûts liés à de nouvelles consultations, la prescription de médicaments correcteurs ou d'analyses biologiques, des hospitalisations, des malformations et séquelles, des décès, etc.

A l'échelle de la société, la pharmacovigilance a une portée sanitaire, mais aussi économique. Ces éléments se retrouvent à l'échelle de l'individu.

### c. L'intérêt du patient

La participation d'un pharmacien à la pharmacovigilance en déclarant les effets indésirables présente plusieurs intérêts pour un patient.

Tout d'abord le pharmacien qui participe à la pharmacovigilance aura une attention renforcée à l'égard des effets indésirables. Pour cela, il s'attachera à la recherche des symptômes évocateurs lors d'un renouvellement d'ordonnance en questionnant son patient sur les symptômes ressentis. Dépister les effets indésirables permet de :

- les prendre en charge, en donnant des conseils appropriés ou en renvoyant à une consultation médicale pour une adaptation du traitement ;
- maintenir une adhésion optimale du traitement par le biais du point précédent, considérant que le lien entre non-adhésion et événement indésirable est bidirectionnel (53).

En outre, le pharmacien, en établissant la déclaration, reconnaît à son patient son vécu, qui sera ensuite attribué ou non par le Centre Régional de Pharmacovigilance au médicament. Toutefois, la simple considération de l'événement par le pharmacien peut avoir des retombées positives pour l'officine.

### d. L'intérêt de l'officine et du pharmacien

En effet, en prêtant de l'attention au vécu et au ressenti du patient, le pharmacien fidélise son patient en instaurant une relation de confiance. Le patient sait qu'il peut se confier au pharmacien sur son ressenti, car ce dernier est à l'écoute.

Gagner la fidélité de son patient, c'est également gagner en image. À l'heure d'internet, de la concurrence, un patient fidèle satisfait de l'écoute de son pharmacien véhicule un message positif de l'officine auprès de ses proches. La déclaration des effets indésirables peut être une opportunité pour se démarquer et fidéliser de nouveaux patients.

Les effets positifs de la déclaration des effets indésirables ne se limitent pas aux aspects extérieurs de l'officine. Ils peuvent avoir un effet interne, autrement dit sur le travail au sein de l'entreprise.

En effet, la déclaration des effets indésirables peut devenir un outil de valorisation du travail. Elle peut faire l'objet d'objectifs chiffrés au sein de l'officine, utilisés par exemple dans le cadre des entretiens d'évaluations annuels. Elle peut de ce fait être un vecteur de qualité au sein de l'officine.

Car « dépister » les effets indésirables au quotidien nécessite pour le pharmacien de connaître les effets indésirables les plus fréquents afin de cibler son interrogatoire, mais aussi d'appliquer une méthodologie pour fixer son attention sur des points sensibles :

- pour connaître les effets indésirables, le pharmacien doit avoir l'exigence personnelle d'acquérir en continu les informations quant aux nouveaux médicaments et aux nouvelles données les concernant. Une meilleure connaissance des médicaments correspond à une prise en charge appropriée et réactive du patient (conseils, suivis biologiques, conduite à tenir en cas de signes évocateurs d'un effet indésirable)

- la méthodologie à appliquer au comptoir doit être une méthodologie globale de dispensation des médicaments listés ou non. Elle doit permettre d'uniformiser la pratique des différents collaborateurs afin que chaque patient reçoive le même service de qualité. La méthodologie doit donc instituer une base de travail pour qu'aucun élément important de l'acte pharmaceutique ne soit oublié, et, dans le cas précis de la pharmacovigilance, le dépistage et « l'exploitation » des effets indésirables.

Dès lors, la pharmacovigilance peut être à l'origine de la qualité au sein d'une officine. Or, la qualité d'un travail effectué rend compte de l'utilité et de la valeur de celui qui l'exerce.

### e. L'intérêt de la profession

La sous-notification est un problème bien identifié des systèmes de notification spontanée (54). Il en résulte un risque d'identification tardive de signaux d'alerte. Pour prendre conscience de l'importance de la notification spontanée, il faut savoir qu'elle est restée la principale source d'information conduisant à la fin de commercialisation de molécules en France entre 2005 et 2011. Et qu'elle restera à l'avenir une source d'information importante, même si les sources ont tendance à se multiplier (utilisation d'études pharmaco-épidémiologiques, des PASSs, PGR par exemple) (38)(55).

Dès lors, le pharmacien, en tant que responsable des médicaments, doit prendre conscience de son rôle et s'investir dans la déclaration des effets indésirables. C'est à ce titre qu'il peut influer sur le contrôle de la sécurité d'emploi des médicaments (56). Au-delà de l'effet bénéfique en termes de sécurité sanitaire, en assumant ce rôle, en prenant leurs responsabilités, les pharmaciens peuvent utiliser un outil accessible et déjà existant pour mettre en avant leur profession.

En effet, les notifications d'effets indésirables sont aujourd'hui comptabilisées par les CRPV et l'ANSM. Elles font l'objet d'une publication trimestrielle et annuelle dans le Bulletin des Vigilances de l'ANSM et sont donc un indicateur descriptif de l'activité des pharmaciens. Elles sont par conséquent un des leviers pour affirmer et démontrer l'implication des pharmaciens dans la santé publique, en particulier dans la surveillance des médicaments.

De bonnes performances dans ce domaine doivent permettre d'ouvrir de nouvelles portes et de nouvelles missions à l'initiative et en collaboration avec les autorités sanitaires et les laboratoires. Ces derniers doivent pouvoir avoir confiance dans la faculté des pharmaciens à réaliser un suivi et un dépistage rigoureux des effets indésirables des nouvelles molécules (57) et des médicaments sous surveillance renforcée. Ainsi, ils doivent voir dans la profession pharmaceutique des partenaires de choix pour la réalisation d'études et d'enquêtes concernant l'utilisation des médicaments en vie réelle.

En résumé, le pharmacien doit se rendre indispensable dans la surveillance des effets indésirables et dans la sécurité d'emploi des médicaments. Lorsque ce statut sera acquis, une rémunération sur objectif de santé publique sera négociable auprès des autorités, tout comme la rémunération des signalements par les industriels dans le cadre d'études post-marketing. La pharmacovigilance peut donc devenir une tribune pour les pharmaciens.

Comment alors mettre en place la pharmacovigilance dans une officine ?

# Partie II : Mise en place de la déclaration des effets indésirables dans une officine, résultats et discussion.

## I. Objet-Introduction

Cette partie va décrire la mise en place de la déclaration des effets indésirables dans une officine. La description détaillée doit permettre de comprendre chaque étape du projet, afin d'en comprendre le sens, et d'en tirer les meilleures conclusions possibles.

Cette mise en place a été l'objectif d'une mission réalisée lors du stage de pratique professionnelle de la 6$^{e}$ année des études de pharmacie (stage réalisé du 02 novembre 2015 au 14 mai 2016).

La mission présentait un intérêt formateur avec l'attribution et la gestion d'un projet dans son ensemble par un étudiant stagiaire. Elle devait remplir plusieurs critères :

- Répondre à un besoin de l'officine ;
- Impliquer l'ensemble de l'équipe officinale ;
- Répondre aux caractéristiques SMART (Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporalité) ;
- Etre pérenne.

L'officine où la mission a été réalisée se situait dans un quartier périphérique au centre-ville de Dijon. Le quartier, et la patientèle par extension, étaient composés d'une population majoritairement retraitée (58). On retrouvait également quelques familles et des étudiants. La patientèle correspondait à des habitués, bien connus de l'équipe.

Concernant l'offre de soin, on notait une présence stable dans le temps et diversifiée de professionnels de santé. À proximité immédiate (moins de 250 mètres) se trouvaient deux médecins généralistes, deux cabinets dentaires, un psychiatre, un dermatologue. Des cabinets infirmiers étaient également présents. À noter également la présence d'au moins cinq pharmacies dans l'environnement proche à moins d'un kilomètre.

La pharmacie employait deux préparatrices et deux pharmaciens titulaires et l'étudiant stagiaire.

Comme cela a été montré dans la première partie, la déclaration des effets indésirables est une activité de santé publique importante que le pharmacien se doit d'assurer et d'assumer. Cette activité était peu développée dans l'officine d'où le choix de ce thème. La mise en place des déclarations des effets indésirables répondait à d'autres besoins. Par exemple, en proposant ce service, l'officine pouvait se démarquer des officines voisines. Ou encore, en répondant aux besoins de la population particulière accueillie chaque jour : une population âgée souvent polymédiquée et pour lesquels les effets indésirables sont d'autant plus indésirables que la population qu'ils touchent, est fragile.

Pour réaliser la mission, plusieurs étapes ont été nécessaires, avec l'élaboration de différents outils.

# II. Matériel et méthode

## 1) SMART, un outil pour la réalisation concrète du projet

Que la mission réponde aux caractéristiques SMART (spécifique, mesurable, atteignable, réaliste, temporalité) était essentiel. Chaque caractéristique permettait de s'assurer que la mission était en rapport avec les besoins de l'officine, sans fixer des objectifs irréalistes.

### a. Spécifique

Pour l'officine, la déclaration des effets indésirables par exemple, intitulé de la mission, était spécifique parce que la notification des effets indésirables était anecdotique. Or, déclarer les effets indésirables est obligatoire. La mise en place des déclarations répondait au besoin (spécifique) de la pharmacie. La spécificité concernait également l'opportunité de proposer un service supplémentaire aux patients.

Pour l'équipe, il s'agissait de s'assurer que les outils, les étapes successives répondaient à des besoins essentiels (connaissances, compétences, outils) en vue de l'atteinte des objectifs.

### b. Mesurable

S'intéresser à des éléments mesurables, des indicateurs, était important : cela devait permettre de fixer des objectifs et de suivre l'évolution de l'équipe. C'est en fixant des

objectifs que chacun a pu cibler le but à atteindre, c'est-à-dire le résultat à présenter à l'ensemble de l'équipe.

Cela devait également permettre de prendre connaissance de difficultés éventuelles, de les analyser afin d'apporter les solutions adéquates.

### c. Atteignable

Pour que la mission soit une réussite, il fallait que ses objectifs soient atteignables, c'est-à-dire en rapport avec l'activité de l'officine. Il ne fallait pas aller dans l'excès d'optimisme, auquel cas un sentiment de projet irréalisable aurait pu naître au sein de l'équipe. Il ne fallait pas non plus manquer d'ambitions afin d'obtenir l'investissement de tous.

Remplir la caractéristique atteignable, c'était aussi mettre du matériel et des informations à disposition de tous à tout moment pour offrir l'autonomie nécessaire à la formation, la réalisation des déclarations.

### d. Réaliste

Le projet était réaliste, car il était en rapport avec l'activité pharmaceutique. Il s'intéressait au développement d'une mission du pharmacien, conférée par la loi et le code de déontologie.

### e. Temporalité

Pour mener à bien le projet, il fallait que celui-ci soit inscrit dans le temps. Grâce à un rétroplanning, différentes étapes de préparation, mise en place, application, exploitation se sont vues décerner une période de temps pour leur réalisation.

Cette période de temps était plus ou moins longue selon les besoins liés à l'étape, mais à la fin de la période, les actions prévues devaient avoir été réalisées pour passer à l'étape suivante. Ainsi, le planning détaillé des actions à entreprendre a permis de fixer des délais, afin de prévenir les retards, mais aussi de se rendre compte des dits retards quand ils existaient.

## 2) Elaboration de la mission et du planning

Avant de se lancer « corps et âme » dans la déclaration, une phase de réflexion a eu lieu pour concevoir le programme qui permettrait de donner les éléments nécessaires à l'équipe pour réaliser les déclarations. Une série chronologique d'étapes sont apparues.

### a. Etat des lieux avant intervention

La première étape qui s'est montrée nécessaire a été une phase d'état des lieux avant toute intervention. Celle-ci avait deux objectifs principaux :

- Avoir un aperçu des effets indésirables pouvant être rapportés au comptoir sur une période donnée ;
- Inventorier les interventions et les intentions de l'équipe lorsqu'elle avait connaissance de ces effets indésirables, notamment concernant la déclaration des effets indésirables.

Pour ce faire, un formulaire (Annexe 1 : formulaire 1 de recensement des effets indésirables au comptoir) a été réalisé et présenté lors d'une des réunions mensuelles de la pharmacie. Si les quatre premières questions répondaient simplement au besoin d'inventaire et de description des effets indésirables, les questions cinq « qu'avez-vous fait suite à la découverte de l'effet indésirable » et six « dans l'idéal, pour être complet, il aurait fallu » satisfaisaient à une autre logique. Ces questions permettaient d'observer si l'équipe réalisait déjà des déclarations ou bien si, à défaut de déclarer, elle préconisait une déclaration. Il s'agissait dans une certaine mesure d'éprouver le réflexe de pharmacovigilance. Ce formulaire devait être rempli pendant cinq semaines pour tout effet indésirable relevé (phase 1).

Pour mener l'équipe à la déclaration des effets indésirables, il semblait nécessaire de réaliser un rappel concernant la pharmacovigilance (fonctionnement, intérêt, obligations, etc.). Pour s'approcher au mieux des besoins de l'équipe, de ses exigences en tant qu'acteur, il fallait identifier les points clés qui permettraient à l'équipe de comprendre la pharmacovigilance afin qu'elle y participe. Pour ce faire, des interviews de cinq à dix minutes en face à face, avec une base de questions ouvertes (Annexe 2 : Questions ouvertes à

destination de l'équipe concernant la pharmacovigilance) ont été conduites pour dresser un bilan sur la pharmacovigilance.

### b. Préparation à la déclaration

L'étape suivante devait s'appuyer sur les éléments recueillis lors de la première phase pour adapter :

- les informations à acquérir auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne lors d'un rendez-vous, informations concernant notamment les effets indésirables à déclarer en priorité, les éléments à recueillir pour établir les déclarations d'effets indésirables. Cet entretien a eu lieu au CRPV en face à face avec une base de questions ouvertes ;
- le contenu de la formation (Annexe 3 : formation sur la pharmacovigilance). Le contenu dépendait des interrogations des collaborateurs, des connaissances qu'il était nécessaire d'actualiser, ainsi que des informations acquises au CRPV. Il fallait rester concis, concret et aller à l'essentiel pour insister sur l'intérêt de la déclaration officinale ;
- une procédure (Annexe 4 : procédure de déclaration d'un effet indésirable et de suivi) décrivant le processus à suivre de l'identification d'un effet indésirable, à sa déclaration, suivi de l'annonce du résultat au patient. La procédure devait assurer une même méthode de travail pour l'ensemble de l'équipe pour garantir une qualité constante des déclarations, tout en la rendant la plus simple et rapide possible ;
- le guide de déclaration (Annexe 5 : guide de la déclaration de pharmacovigilance). Ce guide devait résumer le strict nécessaire pour réaliser une déclaration d'effet indésirable de qualité : une déclaration dans un temps responsable, avec les informations adéquates. Le guide devait reprendre les éléments de la procédure en les présentant de manière plus simple.

Enfin, un formulaire (Annexe 6 : suivi des effets indésirables au comptoir) devait recenser sur la période de déclaration tous les effets indésirables rapportés et identifiés au comptoir, avec les arguments qui avaient conduit ou non à faire une déclaration.

La formation concernant la pharmacovigilance a eu lieu lors d'une réunion mensuelle à la pharmacie. Ont également été présentés lors de cette réunion la procédure, le guide de déclaration, le formulaire de recensement ainsi que les objectifs à atteindre. Les éléments essentiels (rappelés dans la formation, Annexe 3) pour réaliser une déclaration d'effet indésirable ont été présentés à cette occasion.

L'ensemble des supports a été distribué à l'équipe et mis à disposition dans un classeur intitulé « pharmacovigilance ».

### c. La période de déclaration

Cette période devait durer cinq semaines pendant laquelle chacun aurait un objectif chiffré d'effets indésirables à recenser et à déclarer, cet objectif étant en rapport avec les résultats de la première phase de recensement. Cette période (phase 2) avait pour vocation d'être l'application de la formation et de la procédure pour l'ensemble des opérateurs, pour « dédramatiser » la déclaration, pour en faire un acte moins imposant. Suite à cette période, la déclaration des effets indésirables devait être entrée dans les mœurs et ne devait plus être forcée ou imposée comme objectif.

## d. Calendrier du programme

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Phase pratique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Phase de formation (partage et mise à disposition) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Phase de rédaction des documents | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Phase en roue libre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Calendrier à respecter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Tâches à effectuer | Qui | Statut | S46 | S47 | S48 | S49 | S50 | S51 | S52 | S53 | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 | S6 | S7 | S8 | S9 | S10 | S11 | S12 | S13 | S14 | S15 | S16 | S17 | S18 | S19 |
| | Réflexion | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction du formulaire de recensement n°1 | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction du questionnaire sur les connaissances | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Etat des lieux, évaluation des besoins | Présentation de la mission et de la phase d'état des lieux | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Etat des lieux de la pratique = "phase 1" | Tous | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Questions ouvertes sur les connaissances | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recueil de données, préparation des supports et formation | Préparation du rendez vous au CRPV | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rendez vous CRPV | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction de la formation | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction des procédures guide de déclaration et information du patient | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction du formulaire de recensement n°2 | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Mise à dispositioin du matériel | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Formation de l'équipe | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Réalisation | Réalisation du recensement des effets indésirables et de leur déclaration )= "phase 2" | Tous | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Exploitation | Lecture des éléments recensés | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Apport des correctifs | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rédaction du questionnaire après intervention | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Questions ouvertes sur les impressions | JF | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Au quotidien | Suivi sans intervention | Tous | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figure 3 Retroplanning de la mission

### 3) Le rendez-vous au Centre Régional de Pharmacovigilance : des messages clés d'un médecin à destination des officinaux pour les déclarations d'effet indésirable

Selon la loi, il est nécessaire – obligatoire – de déclarer tous les effets indésirables suspectés. En pratique, cela semble impossible à cause du temps que cela nécessitait pour l'officine pour faire les déclarations et pour le CRPV pour les recueillir et les exploiter.

C'est pourquoi, si l'on ne pouvait déclarer tous les effets indésirables, il était au moins nécessaire de déclarer :

- les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus, chose qui était déjà prévue dans la version précédente de la loi en vigueur ;
- les effets indésirables « médicalement significatifs », c'est-à-dire qui pouvaient entraîner – ou qui ont entraîné – des conséquences néfastes. Par exemple, une dysgueusie sous inhibiteur de l'enzyme de conversion entraînant une baisse d'appétit et une perte de poids chez une personne âgée, ou encore un médicament entraînant des hypotensions orthostatiques et des chutes ;
- les symptômes suspectés d'être d'origine iatrogène par les patients, pour lesquels le pharmacien ne pouvait affirmer ou infirmer la mise en cause de médicament. Cette interrogation du patient ne devait pas rester sans réponse et le CRPV était la structure pouvant fournir ladite réponse ;
- les effets indésirables de classe, en particulier lorsqu'un relais d'un médicament était réalisé vers un autre médicament de la même classe et que l'effet indésirable était absent ou moindre.

Pour réaliser la déclaration de ces effets indésirables, il fallait en obtenir un récit le plus précis possible de la part des patients.

Tout d'abord, il était nécessaire de recueillir une description des symptômes. Nature, intensité, gravité, type, etc. Composant avec le seul témoignage des patients, selon le symptôme avec une observation visuelle du pharmacien, il fallait « savoir rester simple » lors de la rédaction de la déclaration. En cas de besoin, l'orientation vers un médecin pour affiner un diagnostic ne devait pas être oubliée.

Ensuite, la chronologie des événements devait être relevée : moment de prise du médicament, moment d'apparition du symptôme, évolution de celui-ci dans le temps et à l'arrêt du médicament.

L'exhaustivité des informations était importante, mais pas primordiale. Ceci était d'autant plus vrai que l'effet indésirable était grave et qu'il avait nécessité une prise en charge conséquente. Le CRPV enquêterait pour compléter les informations reçues auprès des autres professionnels de santé intervenus (en cas d'hospitalisation par exemple).

Ce supplément d'information pouvait éventuellement être obtenu directement auprès du déclarant, c'est pourquoi l'identification sur la notification ne devait pas être omise. De même, l'identité du patient (nom, prénom, date de naissance) devait apparaître pour éviter les doublons. En tout état de cause, l'anonymat des patients et des déclarants était garanti par le secret professionnel et par l'anonymisation des cas avant enregistrement sur les bases de données. Enfin, préciser si le médecin traitant avait été informé de la déclaration et son identité permettait de faciliter les investigations.

En cas de doutes, le CRPV était joignable directement par téléphone pour orienter les professionnels pour les déclarations. Il pouvait notamment informer un déclarant souhaitant notifier un effet indésirable si l'événement avait déjà été signalé par un autre professionnel de santé.

Par ailleurs, il ne fallait pas oublier que les CRPV avaient d'autres missions dont pouvaient bénéficier les pharmaciens. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance pouvaient par exemple donner un avis sur les risques d'effets indésirables, notamment en ce qui concernait l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte.

# III. Résultats

## 1) Résultats de la phase d'état des lieux

### a. Phase 1 : recensement des effets indésirables

Cette phase 1 a eu lieu du 14 décembre 2015 au 16 janvier 2016. Durant cette période, 27 effets indésirables ont été relevés par l'ensemble de l'équipe, chaque membre en ayant au moins enregistré un.

Cependant, il est à noter qu'aucun effet indésirable n'a été déclaré, et qu'aucun membre de l'équipe n'a suggéré à la question six du formulaire qu'il aurait pu faire une déclaration de l'effet indésirable relevé.

Sur les 27 événements recensés, quatre descriptions de symptômes n'étaient pas décrites dans les Résumés des Caractéristiques des Produits des médicaments mis en cause par les patients.

### b. La pharmacovigilance du point de vue de l'équipe

L'équipe a été questionnée à la fin de la phase 1 à l'aide des « questions ouvertes à destination de l'équipe concernant la pharmacovigilance » (Annexe 2).

Pharmaciens comme préparateurs ont reçu un enseignement concernant la pharmacovigilance lors de leur formation initiale. Depuis lors, les seuls rappels et formations reçus ont été réalisés par la lecture de journaux et revues spécialisées comme « Actualité pharmaceutique ».

L'équipe était d'accord sur le fait que les pharmaciens et les préparateurs participent à la déclaration des effets indésirables. En revanche, alors que les pharmaciens affirmaient justement qu'en théorie, tous les effets indésirables devaient être déclarés, les préparatrices avançaient que seuls les effets indésirables graves ou inattendus devaient obligatoirement être déclarés.

Concernant le réflexe de déclaration, les deux pharmaciens et une préparatrice ont affirmé qu'ils pensaient à déclarer un effet indésirable s'il s'avérait être inconnu ou grave. Des nuances ont été apportées. Un pharmacien a précisé qu'il pensait à déclarer un effet indésirable lorsqu'il ne le connaissait pas lui-même. Les deux pharmaciens ont ajouté songer à déclarer lorsque l'effet indésirable conduisait à un arrêt de traitement ou lorsque l'effet indésirable était invalidant pour le patient. Enfin, une préparatrice a signalé ne pas penser à déclarer les effets indésirables : lorsqu'elle avait connaissance d'un effet indésirable « qui interpelle », elle en référait à un des pharmaciens.

A propos des raisons pour expliquer l'absence de déclaration, le manque de temps était le premier facteur avancé. Venait ensuite le doute quant à l'intérêt de la déclaration : « est-

ce que ça vaut la peine de déclarer ces effets indésirables » en parlant des effets dits « mineurs » (connus, fréquents), « est-ce que cet effet indésirable pourrait faire l'objet d'une déclaration, est-ce qu'il la mérite ». Par ailleurs, il a été évoqué la difficulté de réaliser des déclarations sur le simple témoignage des patients : accusation du médicament sans arguments tangibles, manque de données et exhaustivité des informations recueillies notamment concernant l'automédication.

## 2) Phase 2 : objectif déclaration

Cette phase a eu lieu du 1er février 2016 au samedi 5 mars 2016. Objectif était donné à l'ensemble de l'équipe de recenser au moins deux effets indésirables et d'en déclarer un, en mettant en œuvre la procédure et les recommandations.

Durant cette période, 29 effets indésirables ont été recensés, dont 10 ont été déclarés soit 34% de taux de déclaration. Une personne de l'équipe, pharmacien, n'a pas participé à cette phase (absence et charge de travail). Les autres membres de l'équipe ont atteint leur objectif. Le temps de déclaration moyen (du recueil de l'information à la déclaration effective) était de 20 minutes, la plus longue ayant nécessité 35 minutes et la plus rapide 10 minutes.

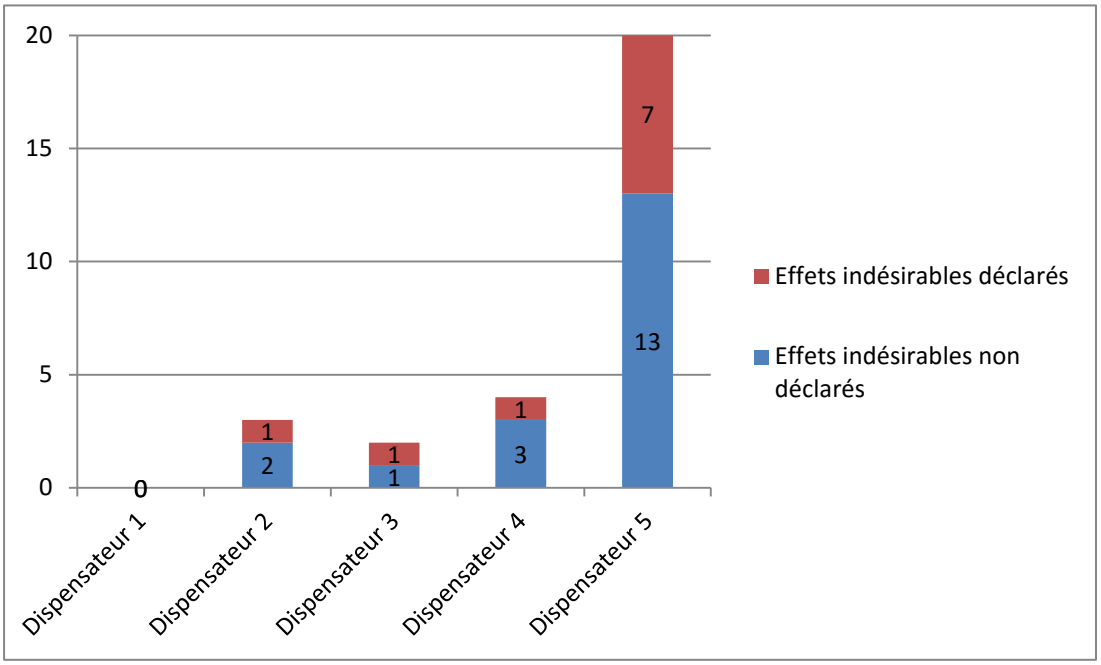


Figure 4 Nombre d'effets indésirables recensés et déclarés par dispensateur au cours de la phase 2

Sur les 10 déclarations effectuées, six concernaient un médicament prescrits pour un traitement chronique : dans trois cas un antidiabétique oral, un anti-arythmique, une contraception, et un hypnotique. Les quatre autres notifications concernaient des antibiotiques dans le traitement d'infections aigues.

Trois événements non décrits dans les RCP ont été identifiés, dont deux ont fait l'objet d'une déclaration. L'imputabilité a été retenue par le CRPV pour :

- une veinite profonde - diagnostic établi par un angiologue - faisant suite à un traitement par Pyostacine®, Exomuc® et Actisoufre® ;
- des arthralgies suite à l'initiation d'un traitement par gliclazide.

Le troisième événement n'a pas été déclaré faute de précisions dans la description des faits (patient traité par des psychotropes, ayant des difficultés à étayer et à ordonner son discours). Deux effets indésirables graves ont été recensés, mais étaient déjà déclarés par des médecins spécialistes (réaction allergique touchant l'arbre respiratoire sous Grazax®, œdème et brûlure cutanée sous Epiduo®).

Les deux raisons avancées le plus souvent pour justifier l'absence de déclaration d'un effet indésirable identifié ont été :

- l'effet indésirable est connu et fréquent, sept fois. Cet argument a notamment été utilisé par un patient, pharmacologue retraité pour dissuader le dispensateur de réaliser la déclaration ;
- faible symptomatologie, prise en charge adaptée par le médecin (correction) et ou résolution à l'arrêt du médicament, cinq fois.

Une autre raison citée a été le besoin d'avoir des investigations supplémentaires (cliniques ou biologiques) pour étayer un diagnostic devant des symptômes peu évocateurs, ou avec des patients aux profils particuliers : grande suspicion à l'égard des médicaments de la part du patient, difficultés mnésiques.

Les motivations évoquées pour signaler un effet indésirable étaient les suivantes :

- établir l'imputabilité, lorsqu'un doute quant à la responsabilité du médicament existait, ou lorsque l'événement n'était pas décrit ;
- volonté du patient de déclarer l'effet indésirable lorsque la proposition lui était faite ;

- l'intérêt pour la santé publique de déclarer l'effet indésirable pour des médicaments dont un usage plus rationnel aurait pu être fait (service médical rendu insuffisant, état physiologique du patient, non-respect des recommandations d'usage, par exemple).

## 3) Après l'intervention

Suite à l'intervention, le ressenti de l'équipe a été positif. La progressivité des informations apportées et les documents mis à disposition ont été salués. Les attentes de chacun ont été respectées avec l'apport d'informations précises, répondant aux besoins de praticité pour déterminer quand déclarer et comment déclarer efficacement.

La principale difficulté reste selon l'équipe le temps nécessaire pour le recueil des informations et leur rédaction.

L'identification d'effets indésirables n'a pas été un problème pour les intervenants. En effet, tous les membres de l'équipe se rejoignaient pour dire qu'il s'agissait d'une « façon de travailler » et qu'il était nécessaire d'être « attentif à ce que disent les patients et leur historique ».

Dans les semaines qui ont suivi, trois événements ont été déclarés : une suspicion d'effet indésirable grave avec hospitalisation, une suspicion d'effet indésirable inattendu par l'ampleur d'une dépression avec perte de poids importante, et une réaction allergique liée à l'utilisation d'un antalgique de palier deux.

## 4) Les effets indésirables identifiés au cours des deux phases

Pendant les dix semaines de relevés, ce ne sont donc pas moins de 56 effets indésirables qui ont été identifiés. La proportion d'effets indésirables enregistrés individuellement est restée stable entre les deux périodes (figure 5 et figure 6).

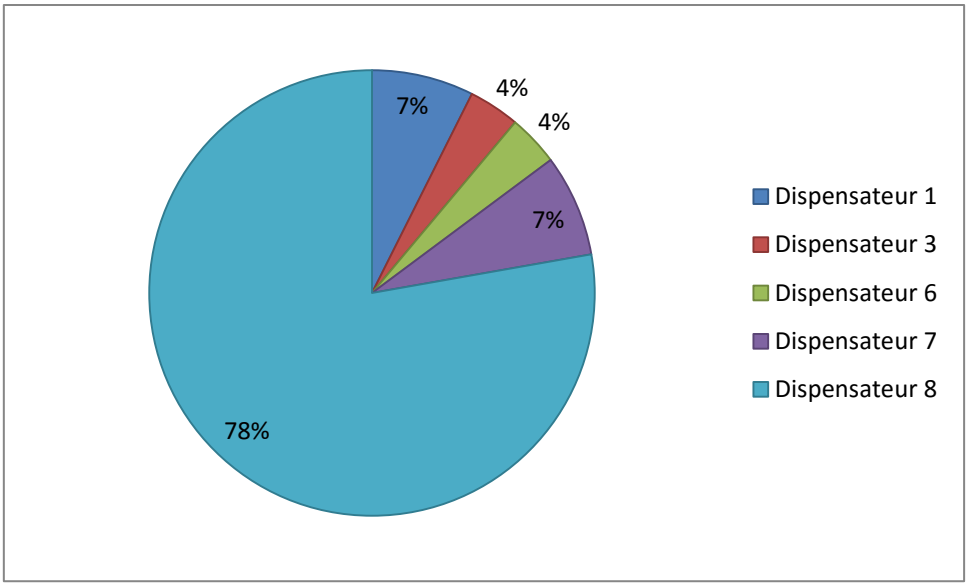


Figure 5 Proportion d'effets indésirables recensés par dispensateurs (phase 1)

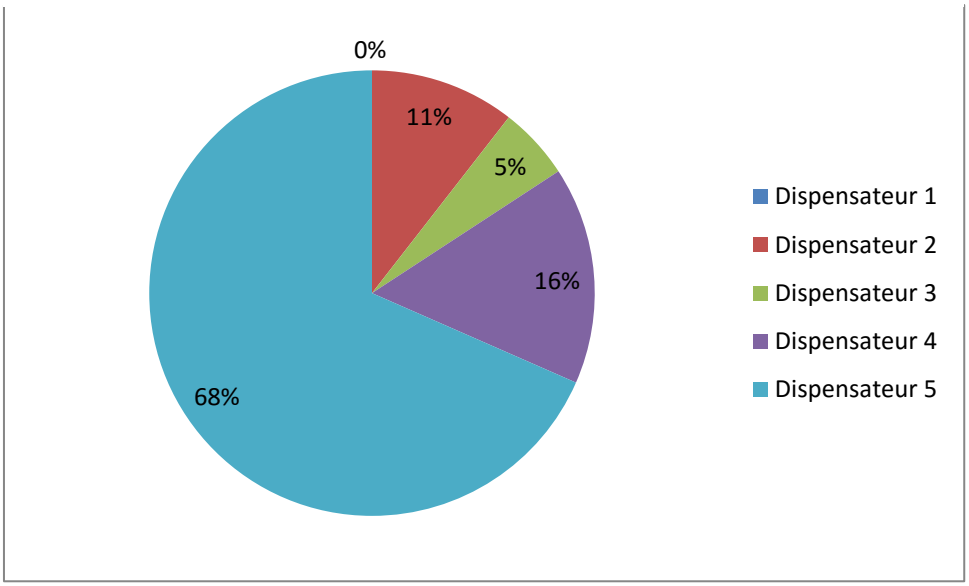


Figure 6 Proportion d'effets indésirables recensés par dispensateurs (phase 2)

Les effets indésirables enregistrés étaient pour la très grande majorité liés à :

- un mécanisme pharmacologique de la molécule (gynécomastie sous inhibiteur de la 5-alpha réductase) ;
- une réaction de type allergique (rash cutané avec l'utilisation d'antibiotiques).

Ils se manifestaient tous par des symptômes de malaises, ou de douleurs, ou dermatologiques, identifiables aisément par le patient lui-même par la gêne qu'ils occasionnaient, ou lors d'un interrogatoire.

C'est ainsi qu'environ la moitié des effets indésirables découverts a été le fait d'un interrogatoire et l'autre moitié d'une plainte. Les patients rapportaient plus volontiers un

événement lorsque celui-ci était intense et faisait suite à un nouveau traitement. A l'inverse, les effets indésirables identifiés lors d'un interrogatoire étaient plutôt des symptômes à bas bruit. De fait, sur les 10 déclarations de la phase 2, huit déclarations intervenaient sur des médicaments nouvellement prescrits.

# IV. Discussion

## 1) Les éléments de satisfaction de la mission

Plusieurs indicateurs permettent de porter un regard positif sur la mission.

Tout d'abord, l'atteinte des objectifs fixés lors de la mission et la satisfaction de l'équipe. La satisfaction de l'équipe porte sur la formation qu'elle a suivie et la mise à disposition d'outils pratiques (procédure et guide de déclaration). Leur contenu et leur accessibilité en a fait des outils qu'elle a pu s'approprier rapidement, et mettre en pratique pour atteindre les objectifs de la mission. Ainsi, à l'issue de la mission, elle se montre confiante dans la possibilité de déclarer à nouveau des effets indésirables dans l'avenir, la méthode étant connue.

Ensuite, l'intérêt des patients pour lesquels un effet indésirable a été déclaré. Si certains patients ont manifesté leur curiosité, voire l'interrogation, lors de la démarche, semblant découvrir cette mission du pharmacien, tous ont été satisfaits de la déclaration. La réaction des patients, du simple questionnement quant à la réception d'une réponse du CRPV au « merci » à l'annonce du résultat, illustre l'opportunité pour le pharmacien de s'affirmer en tant que professionnel de santé, à l'écoute de son patient et disponible.

Par ailleurs, par l'apport concret de la mission à la pharmacovigilance. Sur les deux périodes de cinq semaines, un nombre équivalent de symptômes pouvant être des effets indésirables graves ou inconnus sont relevés. La différence entre ces deux périodes réside dans le fait que les événements de la deuxième phase sont déclarés et qu'ils peuvent contribuer à l'émergence d'un signal. De façon similaire, dans les semaines qui suivent la mission (de mars à mai), même si l'on note une diminution de la fréquence des déclarations, trois événements marquants sont notifiés et exploités par le CRPV. Une évolution favorable

en faveur de la pharmacovigilance semble s'être installée dans l'officine. Même si le rythme des déclarations diminue, la persistance dans la déclaration des effets indésirables doit rester une priorité pour l'ensemble de l'équipe. Ceci est indispensable pour entretenir les acquis et les compétences qui permettent des déclarer les effets indésirables.

La mission, au-delà de ces résultats positifs, permet de prendre conscience de certains éléments permettant d'orienter le pharmacien dans sa pratique de la pharmacovigilance.

## 2) La recherche des effets indésirables

Le premier enseignement à tirer de la mission est la différence dans la répartition des effets indésirables identifiés par les dispensateurs (figure 5 et figure 6). Cette différence peut s'expliquer par :

- l'enregistrement rigoureux et systématique de tout effet indésirable suspecté par le biais des formulaires mis à disposition, qui était une des difficultés attendues ;
- la résolution à identifier des effets indésirables au comptoir ;

Si le premier point consiste en un simple biais pour la mission, le deuxième point est plus préjudiciable, car il est le fruit d'une différence de méthodologie dont les patients peuvent pâtir. En effet, la non identification d'un effet indésirable peut conduire à une baisse de l'observance et à une diminution de la qualité de vie du patient (53).

En quoi consiste cette résolution à identifier les effets indésirables ? Avant tout chose, il est nécessaire de considérer que les effets indésirables dont on peut avoir connaissance à l'officine sont surtout des événements symptomatiques. En lien avec une action pharmacologique ou allergique, ils se manifestent précocement par des symptômes de malaises, de douleurs, par des réactions dermatologiques, identifiables par le patient lui-même ou par le dispensateur lors d'un interrogatoire. La résolution passe par l'attention donnée par le dispensateur au discours du patient, à son historique, en réagissant et en investiguant dès lors que le patient ou l'historique évoquent un problème iatrogène, mais aussi en tout temps de l'acte pharmaceutique en posant des questions ciblées.

De la mission, l'on peut dire que les patients témoignent en général d'eux-mêmes des symptômes intenses ou d'apparition soudaine lors de la prise de nouveaux médicaments, parce qu'ils ont conscience de l'origine iatrogène du symptôme. Charge au dispensateur de répondre à cette plainte en faisant le nécessaire pour établir une déclaration d'effet indésirable en obtenant les précisions requises de la part du patient.

Mais la vigilance du dispensateur doit rester de mise parce que le patient, dans le cas de traitements chroniques, peut simplement demander à ne pas renouveler un médicament. Le patient a conscience du problème, mais ne l'évoque pas directement. C'est au dispensateur de chercher la raison et d'investiguer pour obtenir les détails des événements pour ce médicament que le patient « ne supporte pas ». Cette démarche doit aussi être retrouvée lors d'une modification d'un traitement chronique. Un changement de molécule, une nouvelle ligne de prescription, ne doit pas rester sans explications sur la motivation du changement.

Cette omniprésence dans la recherche des effets indésirables doit aussi avoir lieu en l'absence de plainte d'un patient, même envers un médicament qu'il prend depuis longtemps.

L'absence de plainte peut simplement signifier que le patient ne fait pas le lien entre le symptôme et le médicament. C'est ainsi qu'une partie des effets indésirables identifiés a été le fait d'un interrogatoire ciblé. En demandant « avez-vous des effets indésirables » à un patient traité par une statine, celui-ci peut répondre non quand bien même il souffrirait de myalgies. En lui demandant « souffrez-vous de douleurs musculaires », le patient a la possibilité de répondre oui, auquel cas le pharmacien pousse les investigations.

Cette attention des dispensateurs aux signaux d'effets indésirables doit être renforcée par le biais d'une méthodologie, qui consiste donc :

- à analyser l'historique médicamenteux du patient pour distinguer les changements au moment des renouvellements ;
- à questionner précisément les patients en évoquant des symptômes ;
- à rebondir lorsqu'un patient laisse entendre un problème d'origine iatrogène.

Cette méthodologie aurait pu être proposée à l'équipe entre les deux phases pour rappeler l'importance qu'elle attachait déjà à « être attentive à ce que disent les patients ».

Mais, même si elle permet une meilleure constatation des effets indésirables, la méthodologie ne peut résoudre le problème du ressenti du professionnel face à l'effet indésirable qu'il a identifié.

## 3) Le ressenti du professionnel, un frein à la déclaration

Ce ressenti du professionnel peut s'exprimer de différentes façons et varier selon la situation.

### a. Quand le ressenti exprimé diffère du vécu, ou le vécu ressenti

De fait, il est intéressant de noter la dichotomie dans le ressenti entre les questionnaires soumis à l'équipe (Annexe 2: questions ouvertes à destination de l'équipe concernant la pharmacovigilance ; impressions collectées à la fin du stage) et les données fournies dans les formulaires lors des phases pratiques (Annexe 1 : formulaire de recensement des effets indésirables au comptoir ; Annexe 6 : suivi des effets indésirables au comptoir).

Par exemple, dans le questionnaire initial concernant les connaissances sur la pharmacovigilance (Annexe 2), toute l'équipe dit penser à déclarer un effet indésirable lorsqu'il est grave ou inconnu, pour les pharmaciens, lorsqu'il conduit à l'arrêt d'un traitement. Qui plus est, les pharmaciens affirment qu'en théorie, tous les effets indésirables devraient être déclarés. Pourtant, dans les formulaires de recensement des effets indésirables dans la phase un (Annexe 1), parmi les effets indésirables relevés, quelles que soient les circonstances (arrêt d'un traitement, effet indésirable invalident par exemple), personne n'a suggéré de déclarer l'effet indésirable.

Il semble donc qu'il existe bel et bien une différence entre penser à ce qu'on devrait déclarer, et penser à déclarer ce que l'on identifie. En fait, c'est l'automatisme de la déclaration qui peut faire défaut, lui-même lié au manque d'habitude de déclarer les effets indésirables.

Mais même cet automatisme acquis, la déclaration est confrontée à d'autres barrières pour lesquels le ressenti exprimé et le ressenti relevé est différent. Dans le questionnaire final sur le ressenti de la mission, parmi les difficultés évoquées pour la réalisation des déclarations, tout le monde a évoqué le temps nécessaire pour effectuer ces déclarations. Pourtant, dans les formulaires de recensement de la phase 2 (Annexe 6), le manque de

temps n'a jamais été un argument mis en avant pour expliquer l'abstention de déclaration. D'autres arguments ont été préférés. Le terme de préféré est peut-être le plus adapté. En effet, confronté à un effet indésirable, par manque d'intérêt envers celui-ci et par volonté de ne pas investir du temps dans sa notification, les dispensateurs peuvent avoir choisi d'autres arguments plus « acceptables » pour justifier l'abstention.

### b. Quand le ressenti exprimé est vécu, ou le ressenti vécu

Ces arguments utilisés sont certes préférés, mais sont tout de même l'objet d'un ressenti : celui qu'un effet indésirable, parce qu'il n'est pas grave ou qu'il est connu, qu'il s'interrompt à l'arrêt du médicament, ne mérite pas d'être déclaré. Même avec une évolution favorable, un effet indésirable doit être déclaré parce qu'il peut être survenu dans des situations particulières. Le ressenti du professionnel tend à minimiser l'effet indésirable et l'intérêt que pourrait avoir sa déclaration, par manque d'assurance et de retour sur la déclaration (49)(47) :

*« Je ne sais pas si ça vaut la peine de déclarer ce genre d'effets au quotidien. J'ai pas conscience de l'impact réel de ces petites déclarations »*.

Enfin, le ressenti du professionnel s'exerce aussi sur le discours du patient. Il a été évoqué lors des questionnaires la difficulté de constituer une déclaration sur le discours du patient, parce que les informations sont non exhaustives et que le récit du patient n'est pas toujours précis. Ceci a été retrouvé comme motif d'abstention de déclaration (« patient méfiant, affabulateur », « patient amnésique »). Ces situations sont délicates puisque le dispensateur met directement en cause le patient et sa parole. Il est nécessaire de trouver des solutions pour que chaque patient puisse profiter de la même qualité de service et de soin. Le contact avec les aidants et l'interprofessionnalité, le contact avec le médecin prescripteur, semblent être de bonnes solutions pour affiner et objectiver le récit des événements.

Le ressenti est une des barrières à la déclaration. Mais la mission montre qu'il est possible de les surmonter, et que pour parvenir et persévérer dans la déclaration des effets indésirables, un ensemble de moyens doit être mis en œuvre.

## 4) Comment ancrer la pharmacovigilance dans les officines ?

La formation reste l'élément indispensable. C'est elle qui apporte la compréhension du besoin, éventuellement l'intérêt. Si la formation initiale est essentielle, il ne faut pas oublier que la formation continue, plébiscitée (47), contribue à développer le niveau de compétence et à augmenter le nombre de déclarations (50). Cette formation continue peut prendre plusieurs formes, interne à la pharmacie, externe, initié par le CRPV ou dans le cadre du Développement Professionnel Continu. En interne, cela peut simplement consister en un rappel des effets indésirables déclarés dans les derniers mois avec les comptes rendus reçus du CRPV. Cela peut aussi consister à la présentation d'un compte rendu des Bulletins des vigilances émis régulièrement par l'ANSM, ou des comptes rendus du PRAC publiés après chaque comité. Ceux-ci développent l'actualité de la vigilance médicamenteuse et permettent de s'informer sur les risques médicamenteux identifiés récemment.

Pour faciliter la pratique, des procédures et des fiches ou guides aidant à la déclaration doivent être proposés. Ils donnent les moyens de déclarer de manière efficiente, de canaliser les efforts et le temps de travail. Ils standardisent par ailleurs le travail entre les différents opérateurs ce qui permet une même qualité de résultat. La mise en relation avec les professionnels de santé du secteur est aussi un moyen de faciliter la déclaration des effets indésirables identifiés : elle permet une expertise commune dans les cas les plus difficiles. Pour faciliter cette mise en relation, un entretien avec les prescripteurs proches de la pharmacie pour présenter le projet et en donner les objectifs semble nécessaire. Cet entretien peut permettre de préciser les circonstances dans lesquelles le pharmacien doit orienter vers une consultation, mais également de déterminer par quel moyen les prescripteurs souhaitent être avertis des déclarations effectuées (par courrier, par email).

Mais les compétences et les moyens ne sont pas suffisants. Il est nécessaire de faire naître une motivation et de rompre les freins liés aux manques de certitudes.

En l'absence de rémunération, si la motivation ne préexiste pas chez un professionnel, des objectifs internes à la structure peuvent faire éclore celle-ci. Ces objectifs chiffrés ont permis dans la mission de faire participer au mieux l'ensemble de l'équipe avec un but à atteindre. Avec des objectifs communs, une émulation est née. Les objectifs doivent rester

abordables. Il n'est pas envisageable de déclarer tous les effets indésirables : cela demanderait trop de temps et serait source de découragement.

À défaut de tout déclarer, cela a été évoqué, la sélection des effets indésirables à notifier doit être faite. Il est évident que les effets indésirables graves ou inattendus sont une priorité, de même que la déclaration des événements indésirables survenues avec l'utilisation de médicament sous surveillance renforcée ou faisant l'objet d'un plan de gestion de risques. Pour les autres effets indésirables, le choix est difficile et n'est finalement qu'une question de ressenti. Quant à savoir comment faire ce choix, l'on peut imaginer un recensement au jour le jour des effets indésirables. Mensuellement, les effets indésirables sont repris et une sélection des plus marquants est faite pour être déclarés.

Pour rompre l'incertitude quant aux choix qui sont faits, il est nécessaire de se mettre en lien avec le Centre Régional de Pharmacovigilance. Si la réponse à la déclaration avec les résultats est une chose acquise, il peut être envisagé de recevoir un avis du CRPV quant à la déclaration elle-même (47). Ce feedback doit permettre aux déclarants de rompre le manque d'assurance quant à la sélection des effets indésirables à déclarer : les effets indésirables à signaler le sont plus souvent. Par ailleurs, l'avis sur le contenu de la déclaration doit en améliorer la qualité.

Reste alors la question de l'organisation de la pharmacovigilance dans une équipe ? Qui encadre, forme, qui donne le rythme, qui fait le lien avec le CRPV ? **Un référent pharmacovigilance au sein de l'équipe pour l'accompagner et l'orienter au quotidien semble optimal.** Ce référent doit être le garant de l'implication de la structure dans la pharmacovigilance. Un poste comme celui-ci avec une mise en relation sous forme d'un réseau avec un CRPV a déjà fait ses preuves au niveau hospitalier dans la région de Rennes (59) avec une augmentation du nombre de déclarations.

Ce statut de référent pharmacovigilance peut de manière très pragmatique être décerné au pharmacien référent assurance qualité. La pharmacovigilance ne vise-t-elle pas à garantir la sécurité d'usage des médicaments, et donc, la qualité des soins ?

UFR SCIENCES DE SANTÉ DIJON

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE

**THÈSE SOUTENUE par M Jan Furon**

## CONCLUSIONS

Il y a un véritable intérêt à intervenir auprès des équipes officinales pour que les pharmaciens exercent pleinement leur rôle dans la notification spontanée des effets indésirables. En effet, alors que les pharmaciens s'affichent comme les professionnels du médicament, moins d'un pharmacien sur cinq a déclaré un effet indésirable en 2015.

En déclarant les événements dont ils ont connaissance, les pharmaciens respectent leurs obligations, mais surtout, ils contribuent au fonctionnement du système de pharmacovigilance, français comme européen, en lui donnant les éléments nécessaires pour faire émerger des risques nouveaux. Les pharmaciens ont là une opportunité qu'ils se doivent de saisir. Ils pourront montrer que leur profession est indispensable au système de soin en participant à la protection de la santé publique.

Pour que la déclaration devienne une pratique courante, si la formation est une étape incontournable, il ne faut pas oublier que l'organisation du travail à l'officine et l'encadrement managérial sont indispensables pour pérenniser la notification des effets indésirables. À cette fin, il est indispensable de mettre en place un système de qualité à part entière portant sur l'acte de délivrance pour assurer au patient une offre de soin la meilleure qui soit.

Finalement, en assumant pleinement cette mission de pharmacovigilance, les pharmaciens participent à l'amélioration de la sécurité du médicament, mais peuvent aussi espérer des bienfaits pour leur profession en pleine mutation : anticiper une certification aujourd'hui simplement préconisée et enrichir des indicateurs d'activité pour négocier des honoraires.

**Le Directeur de thèse,** **Le Président,**

**Vu pour l'autorisation de Soutenance**

**Dijon, le**
**Le Vice-Doyen,**

UNIVERSITE DE BOURGOGNE UFR des Sciences de Santé Scolarité Pharmacie

**Y. ARTUR**

# Bibliographie


1. ANSM. Analyse des ventes de medicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 Jun. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf

2. European Medicines Agency. Pharmacovigilance [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104236.pdf

3. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes : pharmacovigilance an essential tool [Internet]. 2006 [cited 2016 Jun 6]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1

4. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-152. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

5. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-151. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

6. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-150. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

7. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifiant l'article L5121-8. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la Santé Publique.

8. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifiant l'article L5121-12. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la santé publique.

9. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits

de santé modifiant l'article L5121-13. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la santé publique.

10. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifiant l'article L5121-14-1. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la Santé Publique.

11. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifiant l'article L4211-6. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la Santé Publique.

12. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011- art. 5 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifiant l'article L5121-9-1. Journal Officiel de la République Française n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667. Code de la Santé Publique.

13. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 155 de modernisation de notre système de santé modifiant l'article L5121-1. Journal Officiel de la République Française n°0022 du 27 janvier 2016 texte n°1. Code de la Santé Publique.

14. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47 de financement de la sécurité sociale pour 2014 modifiant l'article L5121-20. Journal Officiel de la République Française n°0298 du 24 décembre 2013 page 21034. Code de la Santé Publique.

15. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-161. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

16. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-154. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

17. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-162. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

18. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la

pharmacovigilance modifiant l'article R5121-164. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

19. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-163. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

20. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-158. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

21. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-166. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

22. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-167. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

23. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 art. 173 de modernisation de notre système de santé modifiant l'article L5311-2. Journal Officiel de la République Française n°0022 du 27 janvier 2016. Code de la Santé Publique.

24. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-154. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organigramme et missions de la Direction de la surveillance de l'ANSM au 11/04/2016.

26. ANSM. Décision DG n°2013-100 portant création du Comité technique de pharmacovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 15/03/13 [Internet]. Available from: https://www.google.fr/search?client=firefox-b&q=CTPV+ansm&oq=CTPV+ansm&gs_l=serp.3..0.1183.2094.0.2288.5.4.0.1.1.0.216.367.0j1j1.2.0....0...1c.1.64.serp..2.3.371...0i22i30k1.6t95Ia8a5KE

27. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n° 2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 3 pris pour la transposition de la directive 2012/26/UE du 25 octobre 2012 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifiant l'article R5121-157. Journal Officiel de la République Française n°0243 du 18 octobre 2013 page 17151. Code de la Santé Publique.

28. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-156. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

29. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance modifiant l'article R5121-159. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

30. Afssaps. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - Mise à jour tenant compte de l'arrêté du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement des effets indésirables pour les patients et les associations agréées de patients. [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 25]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf

31. ANSM. Surveillance des médicaments [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0

32. European Medicines Agency. Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp

33. Commission Européenne. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the CouncilText with EEA relevance [Internet]. Available from: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF

34. Vidal. Plan de gestion des risques [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 25]. Available from: https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11094.htm#medicaments

35. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la

pharmacovigilance modifiant l'article R5121-168. Journal Officiel de la République Française n°0261 du 9 novembre 2012 page 17558. Code de la Santé Publique.

36. European Medicines Agency - Human medicines - Outcomes of periodic safety update report single assessments [Internet]. [cited 2016 Jun 26]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000620.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d

37. European Medicines Agency - Post-authorisation - Post-authorisation safety studies: questions and answers [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580796d88

38. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Dec;21(12):1289–94.

39. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. Thérapie. 2016 Apr;71(2):179–86.

40. Guerriaud M., Faure S., Clère N. Bases fondamentales en pharmacologie. Sciences du médicament, ed. Elsevier Masson 2014 : Elsevier Health Sciences France.

41. ANSM. Bulletin des vigilances de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé n° 69 du 15/04/2016 [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Jun 27]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf

42. Ordre National des Pharmaciens. Les grandes tendances de la démographie des pharmaciens au 1er janvier 2016 [Internet]. [cited 2016 May 30]. Available from: http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2

43. SIGMAN O. IGAS - Rapport n°RM 2011-090 intitulé Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau. 04/07/2011. Report No.: RM 2011-090.

44. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol. 2005 Dec;60(6):653–8.

45. 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.

46. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle J-F, Lebel D, Bussières J-F, et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. Drug Saf. 2009;32(7):579–90.

47. Stewart D, MacLure K, Paudyal V, Hughes C, Courtenay M, McLay J. Non-medical prescribers and pharmacovigilance: participation, competence and future needs. Int J Clin Pharm. 2013 Apr;35(2):268–74.

48. 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.

49. Gendron M. Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance. [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 12]. Available from: http://www.sftg.net/documents%20PDF/These%20reseau%20de%20pharmacovigilance%20IRMG-SFTG.pdf

50. Bracchi RCG, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail SA, Routledge PA. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. Br J Clin Pharmacol. 2005 Aug;60(2):221–3.

51. Gavaza P, Bui B. Pharmacy students' attitudes toward reporting serious adverse drug events. Am J Pharm Educ. 2012 Dec 12;76(10):194.

52. Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 codifiant l'article R4235-8 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française n°183 du 8 août 2004 page 14150. Code de la Santé Publique.

53. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? Expert Opin Drug Saf. 2014 Sep;13 Suppl 1:S41-55.

54. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385–96.

55. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2006 Dec;73(6):629–32.

56. Fédération internationale Pharmaceutique. Déclaration de principe de la FIP : le rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance approuvée par le Conseil de la FIP en août 2006.

57. Christensen ST, Bjerrum OJ. Detection of adverse drug reactions among ordinary users of liraglutide on the occasion of drug dispensing in the community pharmacy setting. J Patient Saf. 2013 Dec;9(4):219–23.

58. IMS Pharmastat. Typologie d'officines [Internet]. [cited 2016 Jul 15]. Available from: http://www.imspharmastat.fr/actualite-de-l-officine/typologie-d-officines.html

59. Picard S, Polard E, Oger E, Bellissant E. Impact of a regional pharmacovigilance network on notification of adverse drug reactions: results at 3 years. Thérapie. 2015 Jun;70(3):293–9.

# Annexes

## Annexe 1 : Formulaire 1 de recensement des effets indésirables au comptoir

Ce formulaire doit être rempli par les dispensateurs et doit permettre de référencer les cas de patients subissant ou ayant subi un effet indésirable. Il permet aussi de voir ce qui a été entrepris par le dispensateur.

Je répondrai à toutes les questions se rapportant au remplissage du formulaire si certains éléments vous paraissent flous. Un exemple pour les questions 5, 6 et 7 se trouve à la fin du formulaire.

Dispensateur : Patient: Date :

1. Effet indésirable évoqué suite à :
   - Plainte du patient
   - Interrogatoire
   - Autre :

2. Effet indésirable lié à un :
   - Nouveau médicament
   - Nouveau dosage
   - Ancien médicament, mais non détecté auparavant
   - Autre :

3. Médicament suspecté :

4. Description de l'effet indésirable :

5. Ce qui a été fait suite à la découverte de l'effet indésirable avec le patient :
   - Le patient doit en parler au prescripteur
   - Appel prescripteur pour signaler l'effet indésirable
   - Appel prescripteur pour modifier le traitement
   - Conseils pour améliorer les symptômes
   - Autre (préciser) :

6. Ce que vous auriez pu faire, mais que vous n'avez pas pu faire :

- Le patient doit en parler au prescripteur
- Appel prescripteur pour signaler l'effet indésirable
- Appel prescripteur pour modifier le traitement
- Conseils pour améliorer les symptômes
- Autre (préciser) :

7. Finalement, quand le patient est parti, les changements suivant étaient opérés :

- 
- 
- 

8. Avez-vous des remarques ? (sur les questions posées, question à rajouter…)

Pour la question 5 : Cochez les cases des actions qui ont été réalisées au comptoir, ou les décisions qui ont été prises avec le patient. Par exemple, s'il avait des vertiges avec un bêta bloquant et que vous lui avez conseillé d'en parler à son médecin, cochez la case correspondante.

Pour la question 6 : si vous pensez que vous auriez pu, ou dû appeler le médecin pour suggérer un changement de traitement sans attendre, cocher la case correspondante.

Pour la question 7 : si vous avez appelé le médecin et qu'un changement de traitement a été décidé.

## Annexe 2 : Questions ouvertes à destination de l'équipe concernant la pharmacovigilance

Questions jalons. Selon les réponses, relancer, approfondir

**Que pouvez-me dire de la pharmacovigilance ?**

(rôle, fonctionnement, mode de fonctionnement)

**Au comptoir, quand vous êtes face à un effet indésirable probable, pensez-vous à le déclarer ? Oui/Non et pourquoi ?**

**Quand vous pensez à le déclarer, le faites-vous ? Oui/non et pourquoi ?**

(=> de quoi avez-vous besoin pour faciliter les déclarations ?)

## Annexe 3 : Formation sur la pharmacovigilance

### 1) Définitions des effets indésirables

Effet indésirable : « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » article R5121-152 du CSP

Effet indésirable grave : « un 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 R5121-152 du CSP. En résumé, tout ce qui met en danger la vie, entraine des séquelles ou conduit à une hospitalisation.

" Effet indésirable inattendu " : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 »

" Mésusage " : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques

" Erreur médicamenteuse " : une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administrations.

### 2) La pharmacovigilance

La pharmacovigilance, c'est le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des événements déclarés.

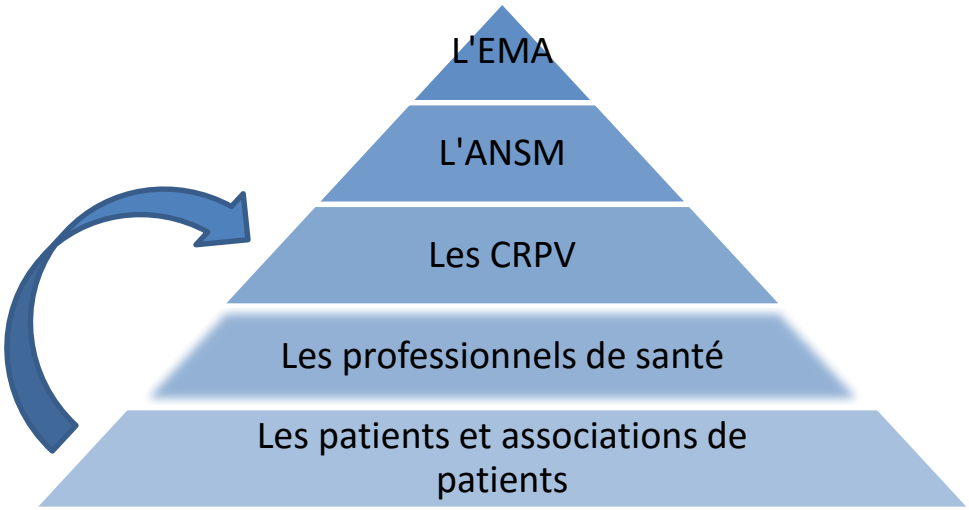


**Figure 7 Notification des effets indésirables de l'échelon local aux instances régionales, nationales et internationales**

### 3) Missions de la pharmacovigilance

Recueil, enregistrement et évaluation des effets indésirables. Rends des avis aux déclarants et des suggestions de prise en charge. La pharmacovigilance a donc une réelle activité de diagnostic de pathologies iatrogènes.

En cas de doute sur une thérapeutique, possibilité d'appeler le CRPV (par exemple, un médicament pour une femme enceinte)

#### Quelle évaluation ?

L'évaluation vise à mettre en cause la responsabilité du médicament dans la survenue de l'événement. La méthode de Bégaud est utilisée. On évalue :

- Imputabilité intrinsèque (étude de l'action propre du médicament) :
  - critère chronologique : délai de survenue de l'EI, évolution après arrêt, ré-administration

| | | |
|---|---|---|
| Délai de survenu de l'EI | Le délai entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'effet indésirable est-il cohérent ? | Diarrhée sous antibiotiques après quelques jours ;<br>Ostéoporose sous corticoïdes après quelques mois de traitement |
| Evolution après arrêt | Comment évolue le symptôme lorsque le médicament est arrêté ? | Evolution d'une myalgie provoquée par une statine, toux sous IEC |
| Ré-administration | L'EI réapparait-il à la réintroduction du médicament | Brûlure d'estomac sous AINS, récidive lors d'une prise suivante |

  - critère sémiologique : adéquation symptôme-pharmacologie : l'hypertension artérielle sous corticoïdes s'explique par son mécanisme d'action. La réaction cutanée sous antibiotique ne l'est pas.
- Imputabilité extrinsèque (étude des cas rapportés avec le médicament):
  - bibliographie

#### Qui déclare ?

Les patients, les associations de patient, et les professionnels de santé.

Les patients peuvent déclarer d'eux même sans passer par les professionnels de santé. Intérêt d'être à l'écoute des patients pour rester un acteur central en tenant compte de leur expérience avec le médicament.

### 4) Par quel moyen déclarer ?

Par téléphone, par courrier, par fax et par mail.

Si la déclaration se fait par écrit, un formulaire CERFA doit être remplit, ou alors un formulaire interne du CHU. Les formulaires papiers sont envoyés par fax, par mail par courrier.

### 5) Que déclare-t-on ?

**Selon la loi, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Au minimum, il faut déclarer les EIG et/ou inattendus **suspectés.**

Dans l'idéal, on déclare le maximum d'effets indésirables car :

- Un EI qui survient peut être le fruit d'une situation particulière chez un patient : nouvelle interaction (interaction non décrite), sensibilité individuelle (patient au métabolisme particulier), situation clinique (insuffisance rénale, cardiaque, etc). La déclaration peut permettre d'identifier cette situation ;
- Un EI jugé anodin peut mener à des conséquences cliniques plus graves. La notion de « critère grave médicalement significatif » doit permettre d'appréhender les effets indésirables ne répondant pas à la définition d'EIG ou inattendu, mais dont l'impact est réel et dont il faut tenir compte (Un hémorragie digestive filante chez un patient sous anticoagulant insuffisant cardiaque peut mener à terme à une anémie. Or, l'anémie chez ces patients péjore le pronostic vital, car majore le risque cardiaque) ;
- Le CRPV peut donner un avis sur une situation, par exemple en invitant à une consultation chez un spécialiste, en suggérant une thérapeutique différente…
- L'implication d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable doit être évaluée afin d'éviter son arrêt inutile. En effet, cet arrêt pour conduire à « une perte de chance » dans le traitement de la maladie.

Enfin, ne pas oublier de déclarer lorsqu'un patient demande si son médicament a pu lui donner le symptôme qu'il décrit (notamment lorsque le RCP ne le mentionne pas). Le

symptôme peut être un effet indésirable, la pharmacovigilance évaluera cette possibilité, mais cette déclaration permet aussi de prendre en compte la demande du patient, et de lui donner par la suite une réponse.

### 6) Comment bien déclarer ?

La méthode de bégaud s'appuie sur un faisceau d'éléments recueillis pour la déclaration. Pour bien déclarer, il faut une établir une bonne observation de l'événement indésirable. Ainsi, on veillera à recueillir :

- Une description la plus précise possible du ou des symptômes : **moment d'apparition**, **nature**, **évolution,** intensité, gêne occasionnée, fréquence, …
- Un relevé de l'historique médicamenteux, tenant compte de l'introduction de nouveaux médicaments (ou compléments alimentaires), d'une modification de prescription, etc. Cet historique médicamenteux doit faire apparaître les dates de modification de la thérapeutique (d'autant plus important que l'effet indésirable est survenu à proximité)

Il ne faut pas avoir peur de rester simple dans les observations. En cas d'informations incomplètes, le CRPV recontacte pour faire un complément d'information. Il a la possibilité de contacter le laboratoire d'analyse médicale pour obtenir un historique biologique, de même que de contacter le médecin pour affiner la description clinique du symptôme.

### 7) Quelles conséquences de la déclaration ?

Il y a une évaluation régionale de l'événement : la mise en cause de médicament est étudiée au CRPV, et un courrier en réponse est adressé au déclarant, précisant si la responsabilité du médicament a été retenue.

Tous les événements liés à un médicament sont enregistrés sur la base de données de pharmacovigilance qui est nationale. Il y a un donc un partage de l'information qui peut donner lieu à l'émergence d'un signal.

Les cas marquants, c'est-à-dire les EI non connus, sont partagés en Comité technique de pharmacovigilance une fois par mois (tour de table après ordres du jour) à l'ANSM.

Les cas graves sont transmis à l'ANSM qui les notifie à l'industriel.

Peuvent être décidés suite aux déclarations :

- une surveillance accrue du médicament, pour lequel un CRPV de référence est nommé. Ce CRPV sera responsable du suivi du médicament, et recensera tous les EIs enregistrés sur la base de données concernant le médicament mis en cause ;
- une modification du RCP (restriction d'AMM, modification des posologies) ;
- une modification des conditions de prescription et de délivrance (médecin spécialiste, suivi) ;
- un retrait du marché.

## 8) Résumé

Tout effet indésirable suspecté doit être déclaré au CRPV, qui évalue l'implication du médicament et transmet le résultat de son analyse.

Une bonne observation est l'élément clé de la déclaration avec une description la plus précise possible du symptôme et de l'historique médicamenteux.

L'évaluation de l'événement par la pharmacovigilance aboutit à une expertise d'une situation qui permet une amélioration de la prise en charge du patient et des pratiques en général.

## 9) Les messages du Docteur du CRPV

En priorité, déclarer les EIG et/ou inattendus (non mentionné dans le RCP ou dont l'évolution ne correspond pas au RCP).

L'anonymat des patients est assuré lors de l'enregistrement sur la base de données.

Concernant la déclaration : renseigner la pharmacie qui déclare, et la personne qui déclare ou qui s'occupe du dossier, afin que la pharmacovigilance puisse demander la personne en question en cas de besoin d'informations complémentaires. Dans l'idéal, noter si le patient peut être contacté, si le médecin traitant ou spécialiste peuvent être appelés.

Remplir comme on peut, avec les informations que l'on a, les observations, en sachant rester simple. On peut renvoyer vers le médecin pour faire une observation plus précise à l'aide d'un examen clinique. Attacher une grande importance sur l'aspect chronologique des événements : quand les médicaments sont introduits, quand l'événement arrive, quand évolue-t-il favorablement (à partir de quand ça allait mieux), quand est-il définitivement résolu…

On peut déclarer un effet indésirable de manière rétroactive.

Il faut se lancer, le CRPV peut faire un retour en cas de méthodologie incomplète.

## Annexe 4 : Procédure de déclaration d'un effet indésirable et de suivi

| | Pharmacie | Date de rédaction<br>Rédigé par<br>Validé par | Version Page<br><br>**Procédure de déclaration d'un effet indésirable et de suivi** |
|---|---|---|---|

**Objet :**

Cette procédure décrit la marche à suivre afin de réaliser une déclaration d'effet indésirable.

**Responsable :**

Toute personne déclarant un effet indésirable.

**Quand :**

A tout moment.

**Quoi :**

| Les effets indésirables graves | Les effets indésirables inattendus |
|---|---|
| Les effets indésirables pour lesquels l'évaluation présente un intérêt individuel pour le patient (à valeur diagnostic, confirmation d'allergie, etc) | Les effets indésirables pour lesquels l'évaluation présente un intérêt collectif : nouveaux médicaments, médicaments suivis, médicaments dont la balance bénéfice risque est médiocre |

**Comment :**

S'assurer que la fiche patient est créée et que le numéro de téléphone est renseigné.

Poser des questions concernant l'effet indésirable, ouvertes (« pourriez-vous me décrire un peu plus précisément ce que vous avez ressenti/comment cela s'est passé ? » ; « à quel moment ? »), puis fermées en cas de besoin pour affiner l'observation. Ne pas hésiter à prendre des notes sur un brouillon en notant les points essentiels ainsi que les mots clés utilisés par le patient. Points clés : signes cliniques, médicaments, et chronologie.

S'assurer que le patient n'a pas pris d'autres médicaments que ceux de l'historique, s'il existe.

Demander les noms du/des médecin prescripteur et médecin traitant.

Selon la charge de travail, demander si :

- Le patient a dix minutes pour faire une déclaration de pharmacovigilance
- Le patient accepte qu'on le rappel éventuellement pour faire une déclaration
- Il nous est possible, si besoin d'appeler le médecin traitant pour discuter avec lui de l'effet indésirable

Si besoin, renvoyer vers le médecin pour affiner/affirmer le diagnostic.

Remplir avec le patient, ou seul à posteriori lorsque la charge de travail le permet, la feuille de déclaration.

En cas de besoin, consulter le référant pharmacovigilance pour discuter la pertinence ou le contenu de la déclaration.

1. Remplir en premier lieu les sections « identification du déclarant », « pharmacie fréquentée par le patient » (numéro de téléphone et mail), « patient ».
    - S'identifier par le nom lors de la déclaration : la pharmacovigilance pourra vous recontacter afin de prendre des informations complémentaires (vous serez la personne la plus à même de donner ces informations au sein de la pharmacie).
    - Identification du patient : respecter l'anonymat si le patient n'a pas donné d'accord. Dans tous les cas, l'anonymat sera assuré lors de l'enregistrement à la pharmacovigilance.

2. Renseigner l'historique médicamenteux. Cibler la ou les période(s) clés. Rester simple, précis et faire avec les informations disponibles.
    - Pour remplir la partie historique médicamenteux, aller sur l'historique de délivrance (F2+h ou Tab+H+L) sur la fiche patient. Inscrire tout d'abord tous les noms de molécules ou de spécialités (laboratoire si générique), les dosages des médicaments délivrés. De manière rapide, donner l'ancienneté de la prise du médicament (en adéquation avec l'effet indésirable : inutile à priori de chercher l'initiation d'un traitement qui est pris depuis déjà plus d'un an si l'effet indésirable ne s'est manifesté

qu'il y a quelques jours ou semaines). Préciser la date de fin des traitements ou s'ils sont « en cours ».

- Une fois les médicaments renseignés, faire F5 pour reprendre la liste des factures, afin de reprendre les posologies depuis les ordonnances numérisées. Inscrire les posologies pour tous les médicaments.

3. Décrire l'effet indésirable, avec les dates de survenue, de fin, de début d'évolution (notamment par rapport à l'introduction, l'arrêt éventuel du médicament incriminé).
4. Ne pas hésiter à ajouter les informations complémentaires dont vous disposez et qui semblent pertinente au regard de la déclaration en cours (prises du médicament incriminé par le passé, explications quant aux modifications récentes du traitement, etc). Le médecin traitant, le laboratoire d'analyse biologique peuvent être renseignés ici. Si vous disposez de ces informations, préciser si le patient a donné son accord pour que la pharmacovigilance puisse les contacter si besoin.

En cas de doute sur le remplissage, demander l'avis du référent pharmacovigilance, ou du pharmacien responsable.

Ranger les déclarations dans le classeur de la plus récente à la plus ancienne. Inscrire en haut de la déclaration la date à laquelle vous avez transmis le formulaire. Préciser ensuite « transmission ok » lorsque le rapport a été reçu

Lors de la réception d'un courrier réponse de la pharmacovigilance, le donner au destinataire (déclarant).

Le déclarant doit l'ouvrir, reprendre la fiche de déclaration et veiller à la bonne concordance des informations afin de recontacter le CRPV en cas de besoin. Si tout est conforme aller sur la fiche patient et mettre une remarque pour signaler qu'une réponse de la pharmacovigilance est disponible (« pharmacovigilance + date du courrier + initiales du déclarant + médicament suspecté + effet indésirable »). Noter également les informations suivantes :

- Imputabilité retenue ou non du médicament
- Transmission anonyme à l'ANSM du cas ou non
- Suggestions de prise en charge (consultation spécialiste, éviction du médicament, etc). Noter également lorsqu'il n'y a pas de suggestion

Dans l'idéal, c'est au déclarant d'annoncer au patient les résultats de la pharmacovigilance. S'il n'est pas présent, le dispensateur devra simplement transmettre les informations inscrites sur la remarque vente. Noter sur la remarque patient que l'information lui a été transmise « information transmise le + date ». Laisser cette remarque vente jusqu'à ce que les suites médicales soient terminées = si la pharmacovigilance a suggéré une consultation d'allergologie et que le patient souhaite réaliser cette consultation, les conclusions d'allergologie pourront remplacer la remarque liée à la pharmacovigilance.

Sur la fiche patient, renseigner l'allergie médicamenteuse « tab h » « allergie » « saisie » entrer le cip du produit (princeps lors d'une association de molécules) et valider.

**Annexe 5 : Guide de la déclaration de pharmacovigilance**

# I. Je déclare :

| Les effets indésirables graves | Les effets indésirables inattendus |
|---|---|
| Les effets indésirables pour lesquels l'évaluation présente un intérêt individuel pour le patient (à valeur diagnostic, confirmation d'allergie, etc) | Les effets indésirables pour lesquels l'évaluation présente un intérêt collectif : nouveaux médicaments, médicaments suivis, médicaments dont la balance bénéfice risque est médiocre |

# II. Recueillir un effet indésirable

S'assurer que la fiche patient est créée et que le numéro de téléphone est renseigné.

Poser des questions concernant l'effet indésirable, ouvertes (« pourriez-vous me décrire un peu plus précisément ce que vous avez ressenti/comment cela s'est passé ? » ; « à quel moment ? »), puis fermées en cas de besoin pour affiner l'observation. Ne pas hésiter à prendre des notes sur un brouillon en notant les points essentiels ainsi que les mots clés utilisés par le patient. Points clés : signes cliniques, médicaments, et chronologie.

S'assurer que le patient n'a pas pris d'autres médicaments que ceux de l'historique, s'il existe.

Demander les noms du/des médecin prescripteur et médecin traitant.

Selon la charge de travail, demander si :

- Le patient a dix minutes pour faire une déclaration de pharmacovigilance
- Le patient accepte qu'on le rappel éventuellement pour faire une déclaration
- Il nous est possible, si besoin d'appeler le médecin traitant pour discuter avec lui de l'effet indésirable

Si besoin, renvoyer vers le médecin pour affiner/affirmer le diagnostic.

# III. Etablir une déclaration de pharmacovigilance

Remplir avec le patient, ou seul à posteriori lorsque la charge de travail le permet, la feuille de déclaration.

En cas de besoin, consulter le référant pharmacovigilance pour discuter la pertinence ou le contenu de la déclaration.

5. Remplir en premier lieu les sections « identification du déclarant », « pharmacie fréquentée par le patient » (numéro de téléphone et mail), « patient ».

- S'identifier par le nom lors de la déclaration : la pharmacovigilance pourra vous recontacter afin de prendre des informations complémentaires (vous serez la personne la plus à même de donner ces informations au sein de la pharmacie).
- Identification du patient : respecter l'anonymat si le patient n'a pas donné d'accord. Dans tous les cas, l'anonymat sera assuré lors de l'enregistrement à la pharmacovigilance.

6. Renseigner l'historique médicamenteux. Cibler la ou les période(s) clés. Rester simple, précis et faire avec les informations disponibles.
    - Pour remplir la partie historique médicamenteux, aller sur l'historique de délivrance (F2+h ou Tab+H+L) sur la fiche patient. Inscrire tout d'abord tous les noms de molécules ou de spécialités (laboratoire si générique), les dosages des médicaments délivrés. De manière rapide, donner l'ancienneté de la prise du médicament (en adéquation avec l'effet indésirable : inutile à priori de chercher l'initiation d'un traitement qui est pris depuis déjà plus d'un an si l'effet indésirable ne s'est manifesté qu'il y a quelques jours ou semaines). Précisé la date de fin des traitements ou s'ils sont « en cours ».
    - Une fois les médicaments renseignés, faire F5 pour reprendre la liste des factures, afin de reprendre les posologies depuis les ordonnances numérisées. Inscrire les posologies pour tous les médicaments.
7. Décrire l'effet indésirable, avec les dates de survenue, de fin, de début d'évolution (notamment par rapport à l'introduction, l'arrêt éventuel du médicament incriminé).
8. Ne pas hésiter à ajouter les informations complémentaires dont vous disposez et qui semblent pertinente au regard de la déclaration en cours (prises du médicament incriminé par le passé, explications quant aux modifications récentes du traitement, etc). Le médecin traitant, le laboratoire d'analyse biologique peuvent être renseignés ici. Si vous disposez de ces informations, préciser si le patient a donné son accord pour que la pharmacovigilance puisse les contacter si besoin.

En cas de doute sur le remplissage, demander l'avis du référent pharmacovigilance, ou du pharmacien responsable.

# IV. Après la déclaration

Ranger les déclarations dans le classeur de la plus récente à la plus ancienne. Inscrire en haut de la déclaration la date à laquelle vous avez transmis le formulaire. Préciser ensuite « transmission ok » lorsque le rapport a été reçu. Lors de la réponse de la pharmacovigilance, ranger la réponse avec la déclaration.

Si le patient est averti de la déclaration, lui transmettre l'avis de la pharmacovigilance.

## Annexe 6 : Suivi des effets indésirables au comptoir (déclarés ou non)

Ce formulaire doit permettre de référencer les effets indésirables dont nous avons eu connaissance au comptoir et la décision qui a été prise par le dispensateur qui en a eu connaissance. Le but du formulaire est de comprendre la démarche et d'évaluer le temps investi dans une déclaration si elle a eu lieu, le tout dans le but d'optimiser le travail de l'équipe.

| Vous venez d'avoir eu connaissance d'un effet indésirable. Vous avez fait une déclaration de pharmacovigilance ? | | |
|---|---|---|
| | Oui | Non |
| Description rapide du cas avec trois premières lettres du nom et prénom du patient. Si la réponse est oui, mettre simplement en copie la déclaration | | |
| Motifs, critères qui ont conduit à la décision de faire ou ne pas faire la déclaration | | |
| Temps passé estimé pour faire l'ensemble de la déclaration (recueil des informations, remplissage…) | | |
| Quelles ont été vos difficultés dans la prise de décision ou dans la démarche ? | | |

| | | |
|---|---|---|
| Suggestions pour faciliter la démarche | | |

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

**TITRE DE LA THÈSE : La pharmacovigilance dans une officine de proximité : du constat à la pratique courante**

**AUTEUR : Furon Jan**

**RESUMÉ :**

La pharmacovigilance française repose sur un système de notification spontanée des effets indésirables. La déclaration est réalisée à un niveau local par les professionnels de santé, auprès des centres régionaux de pharmacovigilances. Ce maillage de proximité permet à la fois d'accompagner les déclarants et de recueillir les effets indésirables afin d'en informer les autorités compétentes, qui prennent les décisions nécessaires.

L'efficacité de ce système repose sur sa capacité à déceler des risques nouveaux par le biais de techniques de détection de signaux. La participation des professionnels de santé, et des pharmaciens en particulier, spécialistes du médicament, est indispensable à la constitution des faisceaux d'éléments nécessaires à l'identification des risques.

Or, la déclaration des effets indésirables fait face à de multiples freins conduisant à une forte abstention dans la notification des cas, résultant en ce que l'on appelle une « sous-notification ». Pourtant, les pharmaciens pourraient tirer avantage d'une déclaration plus assidue : service supplémentaire proposé au patient, méthodologie de délivrance, indicateur d'activité de la profession.

Un programme de formation et de mise en place pour faire de la déclaration une pratique courante a été instauré dans une officine de proximité. L'analyse des données collectées (nombre de déclaration, impressions, etc.) a permis de comprendre les axes d'améliorations pour le déploiement et la pérennisation d'un tel programme à une échelle plus large.

**MOTS-CLÉS : déclaration, effet indésirable, pharmacien, officine, augmentation**