



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

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Martin Ballet

Né le 18 novembre 1986 à Suresnes

Données sur la sécurité des
médicaments : Quelle
communication auprès des
médecins généralistes ?

**Thèse soutenue à RENNES
le 12 octobre 2017**

devant le jury composé de :

Pr. Emmanuel OGER

PU-PH, Pharmacologie, CHU de Rennes /
Président

Pr. Patrick JEGO

PU-PH, Médecine interne : gériatrie et biologie du
vieillessement, CHU de Rennes / *Examineur*

Pr. Didier MYHIÉ

PU associé de médecine générale, Département de
Médecine Générale, Université de Rennes 1 /
Examineur

Dr. Elisabeth POLARD

PH, Pharmacologie, CHU de Rennes / *Directrice de
thèse*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Martin Ballet

Né le 18 novembre 1986 à Suresnes

Données sur la sécurité des
médicaments : Quelle
communication auprès des
médecins généralistes ?

**Thèse soutenue à RENNES
le 12 octobre 2017**

devant le jury composé de :

Pr. Emmanuel OGER

PU-PH, Pharmacologie, CHU de Rennes /
Président

Pr. Patrick JEGO

PU-PH, Médecine interne : gériatrie et biologie du
vieillessement, CHU de Rennes / *Examineur*

Pr. Didier MYHIÉ

PU associé de médecine générale, Département de
Médecine Générale, Université de Rennes 1 /
Examineur

Dr. Elisabeth POLARD

PH, Pharmacologie, CHU de Rennes / *Directrice de
thèse*

**PROFESSEURS UNIVERSITAIRES –
PRATICIENS HOSPITALIERS**

NOM Prénom	Sous-section de CNU
ANNE-GALIBERT Marie Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie, embryologie, cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
BELLOU Abdel	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Service d'Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation fonctionnelles
BONNET Fabrice	Département de médecine de l'adulte / Service d'endocrinologie
BOUDJEMA Karim	Département de chirurgie viscérale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités émérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BRISSOT Pierre Professeur des universités en surnombre	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
CARRE François	Médecine du Sport
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie

CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et Cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DARNAULT Pierre	Anatomie Organogénèse
DAUBERT Jean-Claude	Département de Cardiologie et Maladies Vasculaires
DAVID Véronique	Laboratoire de génétique moléculaire et hormonologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie, Radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne, gériatrie, addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie
DEUGNIER Yves Professeur des universités en surnombre	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes, addictologie
DUPUY Alain	Dermatologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologue-Réanimation
EDAN Gilles	Clinique Neurologique
FEST Thierry	Hématologie
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie Infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et Zoologie appliquée
GARIN Etienne	Service de médecine nucléaire - CRLCC
GAUVRIT Jean-Yves	Service de radiologie et d'imagerie médicale
GODEY Benoit	O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude	Parasitologie

GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Hépatologie, Gastro-entérologie
HOUOT Roch	Hématologie, Transfusion option Hématologie
HUGE Sandrine Professeur des Universités associé	Médecine générale
HUSSON Jean Louis Professeur des universités émérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des universités émérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement
JEGOUX Franck	O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie, addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-Virologie
KERBRAT Pierre	Cancérologie, Radiothérapie .
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie, transfusion
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique
LE GUEUT Marlannick Professeur des universités en surnombre)	Médecine Légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation Médicale
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie
LEGUERRIER Alain Professeur des universités en surnombre	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-Obstétrique
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie

MABO Philippe	Cardiologie
MENER Eric (Professeur associé des universités de MG)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian	Maladies Infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent (Professeur associé)	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
MORTEMOUSQUE Bruno	Ophtalmologie
MOSSER Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé des universités de MG)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia Nadège	Cytologie et Histologie - Pôle cellules et tissus
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et Cytologie Pathologiques
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie

SIPROUDHIS Laurent	Service des maladies de l'appareil digestif
SOMME Dominique	Médecine interne, gériatrie, addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIE Jean Marc	Réanimation, médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses, maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé des universités)	Médecine générale
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie, addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologue-Réanimation, médecine d'urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES –
PRATICIENS HOSPITALIERS**

NOM Prénom	Sous-section de CNU
ALLORY Emmanuel (MC associé - MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINIE Julien	Cancérologie; radiothérapie
GALLAND Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
HAEGELEN Claire	Anatomie
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique

KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale
MAHÉ Guillaume	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
MARTINS Pédro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierric (MC associé - MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SAULEAU Paul	Physiologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence	Pharmacologie
ZIELINSKI Agata	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Emmanuel OGER**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le **Professeur Patrick JEGO**,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le **Docteur Didier MYHIE**,

Je te remercie d'avoir une nouvelle fois accepté d'évaluer mon travail.

A Madame le **Docteur Elisabeth POLARD**,

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer mon projet de thèse et d'avoir supporté mes retards et mes hésitations.

Mes plus sincères remerciements vont à Olivia BRIANTAIS, Véronique DELAHAYE et au Dr Thierry LABARTHE de l'URPS-MLB pour leur temps et leur intérêt pour ce travail. Je remercie les médecins du comité des thèses de l'URPS qui ont accordé une bourse pour la réalisation de ce travail.

A Julia et Axel,

Michel et Catherine,
Caroline et Olivia.

A Jean et Héloïse.

TABLE DES MATIERES

Introduction	12
Méthode	13
Résultats	14
Discussion	16

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Prescription mensuelle d'olmésartan. Jan 2015 – Fév 2017	24
Annexe 2 - Questionnaire	25

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Moyens d'information sur la sécurité des médicaments	15
Figure 2 - Souhaits de formation sur la sécurité des médicaments	16

Introduction

L'olmésartan, un antihypertenseur de la classe des antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), n'est plus remboursé depuis le 2 janvier 2017. En 2003, il avait obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France par reconnaissance mutuelle, puis son remboursement par l'assurance-maladie sur la foi d'un service médical rendu équivalent et d'un moindre coût par rapport aux ARA2 déjà commercialisés. Entre 2006 et 2012, 1 300 000 patients y ont été exposés en France.

En juillet 2012, des premiers cas d'entéropathie graves liés à l'olmésartan étaient publiés par des gastro-entérologues américains [1]. En février 2013, quatre cas français étaient présentés par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM. En septembre 2013, le CTPV demandait que les médecins soient informés de ces effets indésirables par courrier, et que la notification d'effets indésirables semblables soit encouragée.

La CNAMTS et l'ANSM publiaient, en mars et avril 2014, deux études confirmant l'association entre olmésartan et entéropathies, et permettant de quantifier le risque [2]. La Haute Autorité de Santé (HAS) était saisie en vue d'un déremboursement, après que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ait décidé de ne pas modifier la balance bénéfique/risque du médicament. La Commission de la Transparence de la HAS réévaluait le 29 avril 2015 le service médical rendu par le médicament et le déclarait insuffisant, programmant de fait son déremboursement.

Cependant lors du CTPV de juin 2015 on rapportait que « les mesures d'information n'ont pas eu l'impact souhaité », le nombre de cas d'entéropathie grave notifié restant élevé. Dans le même temps, les prescriptions d'olmésartan ne diminuaient pas [Annexe 1].

L'information avait pourtant été diffusée à plusieurs reprises sur le site internet de l'ANSM, dans les revues professionnelles, ainsi que par des courriers postaux directement adressés aux médecins. Les monographies des médicaments contenant de l'olmésartan avaient été modifiées et les différentes bases de données de médicaments actualisées. L'information avait également été reprise dans les bulletins périodiques des CRPV.

En avril 2016, l'annonce par la HAS du déremboursement de l'olmésartan se révélait la mesure la plus efficace pour la diminution des prescriptions, mais celle-ci n'était que de 48% [Annexe 1]. Le texte accompagnant l'annonce, clair et pratique, mentionnait la dangerosité du médicament, les mesures à prendre pour l'arrêter et les alternatives thérapeutiques.

Ces dernières années, les stratégies de réduction des risques d'autres médicaments fréquemment prescrits en médecine générale, comme la nitrofurantoïne et l'isotrétinoïne, n'ont pas été jugées plus efficaces lors de leur évaluation par l'ANSM [3,4].

Ces échecs des stratégies de réduction des prescriptions à risque posent la question de la diffusion de l'information sur la sécurité des médicaments, notamment auprès des médecins généralistes, prescripteurs quotidiens des médicaments de l'hypertension artérielle, des infections urinaires et de l'acné.

On sait que la connaissance d'une information médicale n'entraîne pas toujours son application, et que l'efficacité des communications institutionnelles concernant la sécurité des médicaments est au mieux modeste [5]. Il semblait alors opportun de demander aux médecins généralistes comment ils prennent connaissance de ces informations. Nous pensons par ailleurs que les centres régionaux de pharmacovigilance ont un rôle important à jouer dans cette transmission d'information, en tant qu'experts du médicament.

Il était alors intéressant d'interroger les médecins généralistes sur 1) leurs pratiques de formation sur la sécurité des médicaments, 2) la notoriété des moyens d'information déjà existant, 3) leurs souhaits de formation sur le sujet, en privilégiant des méthodes peu coûteuses et faciles à mettre en œuvre.

Méthode

Les médecins généralistes libéraux installés en Ille-et-Vilaine et dans les Côtes-d'Armor (départements qui dépendent du CRPV de Rennes) dont l'adresse postale était connue de l'Union Régionale des Professionnels de Santé des Médecins Libéraux de Bretagne (URPS-MLB) ont été inclus. Le 10 juillet 2017, ils ont reçu un courrier postal de pré-notification dont le publipostage a été financé par une bourse de l'URPS de 1500 euros, leur signifiant l'arrivée prochaine d'un courriel contenant un lien vers le questionnaire. Ils pouvaient renvoyer un coupon-réponse confirmant leur adresse électronique s'ils étaient intéressés par l'étude. Le 24 juillet 2017, tous les médecins dont l'adresse électronique était connue recevaient un courriel de l'URPS contenant un lien vers le questionnaire. Une relance par courriel avait lieu le 29 août.

Les réponses étaient anonymes. Un système d'enregistrement des adresses IP empêchait les doublons.

L'auto-questionnaire était proposé en ligne via le logiciel LimeSurvey édité par LimeSurvey GmbH. Il contenait 27 questions. Les questions portaient, en dehors de données démographiques, sur l'utilisation des outils numériques pour la formation professionnelle en général et la formation sur la sécurité des médicaments en

particulier, la qualité de la formation initiale et des connaissances actuelles, la notoriété des moyens d'information, les habitudes de formation, les relations avec le CRPV et les souhaits de formation. Le questionnaire est disponible dans son intégralité en Annexe 2.

L'analyse des résultats s'est faite à l'aide des outils statistiques et graphiques intégrés au logiciel LimeSurvey et grâce au logiciel Excel.

Résultats

Des courriers postaux de pré-notification ont été envoyés à 1488 médecins, puis 778 courriels contenant le lien vers le questionnaire ont été envoyés. Quatre-vingt-huit questionnaires ont été retournés, dont quatre-vingt-six étaient complets. Les répondeurs étaient des hommes à 59%, l'âge moyen était de 47,8 ans, la durée d'installation moyenne de 17 ans.

Dix-huit médecins (20%) jugeaient leurs connaissances actuelles sur la sécurité des médicaments bonnes ou très bonnes. Seize d'entre eux étaient lecteurs de Prescrire (89% contre 55% dans le reste de l'échantillon, $p < 0,01$), aucun ne recevait de visiteurs médicaux (23% dans le reste de l'échantillon, $p < 0,05$).

Seulement 3 médecins (3%) déclaraient avoir eu une bonne formation initiale sur le sujet, aucun ne déclarait avoir eu une très bonne formation initiale.

Vingt-neuf médecins (34%) avaient déjà contacté le CRPV pour un avis et trente-cinq (41%) pour déclarer un effet indésirable.

Soixante-huit médecins (78%) utilisaient internet pour leur formation professionnelle. Soixante-dix médecins (81%) possédaient un smartphone, vingt-neuf (34%) possédaient une tablette, douze médecins (14%) ne possédaient ni tablette ni smartphone. Respectivement 29% et 31% des possesseurs de smartphone et de tablette les utilisaient pour leur formation.

Quarante-cinq médecins (52%) avaient déjà téléchargé une application mobile médicale : 15 l'application du dictionnaire Vidal, 9 Apimed, 6 l'application de la banque Claude Bernard.

Trente-deux médecins (37%) utilisaient Facebook, dont quatre à but professionnel. Huit médecins (9%) utilisaient Twitter, dont cinq à but professionnel.

Le système d'abonnement par courrier électronique aux alertes de l'ANSM était connu par 31% des médecins interrogés, le bulletin trimestriel du CRPV de Rennes par un seul des médecins, les comptes Twitter de l'ANSM et du réseau des CRPV par

respectivement 3 et 1 médecin. Aucun ne connaissait le bulletin trimestriel édité conjointement par les CRPV de Rennes et Brest.

Les moyens d'information préférés étaient par ordre décroissant la consultation des Résumés des Caractéristiques du Produit, la lecture de la revue *Prescrire*, les échanges informels entre confrères, les requêtes sur internet sur moteur de recherche grand public et les formations présentielle. Les résultats complets sont détaillés figure 1.

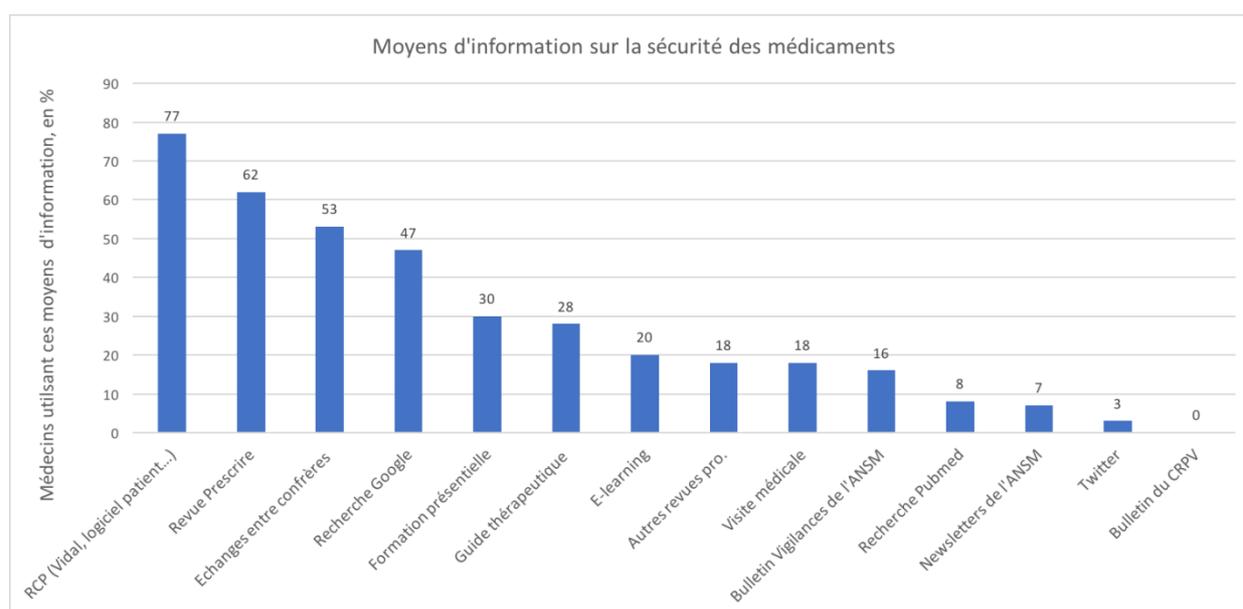


Figure 1 – Moyens d'information sur la sécurité des médicaments

De façon spontanée, 4 médecins citaient les « lettres des laboratoires » ou les « courriers des firmes » comme un moyen d'information.

Soixante-six médecins (75%) souhaitent la réception d'un bulletin périodique du CRPV par courrier électronique (65%) et/ou par courrier postal (22%). Les résultats complets sont détaillés figure 2.

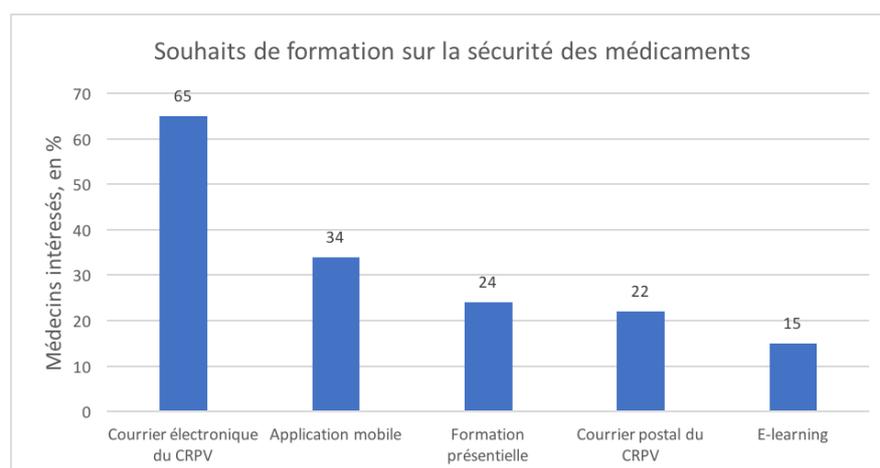


Figure 2 - Souhaits de formation sur la sécurité des médicaments

Concernant le contenu de l'information à délivrer, 64 médecins (73%) souhaitaient voir relayées les informations de l'ANSM, 59 (67%) des rappels sur les médicaments anciens et prescrits couramment, 56 (64%) des signaux précoces de pharmacovigilance.

Quarante-neuf médecins (56%) demandaient une information mensuelle.

Discussion

Seulement 20% des médecins interrogés jugeaient leurs connaissances sur la sécurité des médicaments bonnes ou très bonnes. Nous considérons qu'un niveau "moyen" n'est pas acceptable sur un sujet aussi important, dans un contexte d'aversion au risque sanitaire et de défiance du public vis-à-vis des médicaments. Ce résultat inquiétant nous conforte dans la légitimité du choix du sujet d'étude.

Le taux de réponse est faible mais habituel dans ce genre d'enquêtes. Les médecins généralistes sont souvent sollicités pour des questionnaires de thèse, et les freins à la participation sont les mêmes que les freins déclarés à la notification des effets indésirables des médicaments (charge de travail, indifférence, absence de feedback après notification) [6,7].

Une seule relance a été envoyée, car l'URPS souhaite ménager les médecins en diminuant le nombre de sollicitations.

Prescrire, outil nécessaire mais pas suffisant

Comme attendu, il y a une forte proportion de médecins lecteurs de la revue *Prescrire* dans notre échantillon (62% contre 19% chez l'ensemble des médecins généralistes français, $p < 0,001$), la sécurité des médicaments étant un des thèmes de prédilection de la revue. De la même façon, ils étaient plus nombreux à avoir déjà notifié un effet indésirable au CRPV (51% contre 29%), et ils recouraient moins à la

visite médicale des laboratoires pharmaceutiques et à la lecture d'autres revues professionnelles. Cependant ils n'étaient pas plus nombreux à avoir déjà contacté le CRPV pour un avis et ils exprimaient les mêmes besoins et souhaits de formation. D'ailleurs seulement 29% d'entre eux déclaraient avoir des connaissances « bonnes ou très bonnes » sur le sujet.

Ce biais de sélection ne nous paraissait alors pas nuire à la généralisation possible de l'enquête. De plus on sait qu'une information est mieux retenue quand elle est répétée et qu'elle est transmise par des moyens variés [4], *Prescrire* constituant alors un support parmi d'autres dans une offre variée.

Formation initiale

Les médecins déclaraient très largement une formation initiale insuffisante. Le module d'enseignement du deuxième cycle des études médicales "Le bon usage du médicament et des thérapeutiques médicamenteuses", dispensé à partir de la quatrième année [8], est négligé car il ne fait que rarement l'objet de questions lors de l'Examen Classant National.

La formation initiale nous semble primordiale car on sait que tous les modes de formation professionnelle continue ont une efficacité au mieux modeste, et que les habitudes prises en début de carrière sont difficiles à modifier [9]. Nous proposons alors que le titre de « Lecteur émérite de la revue *Prescrire* » ne permette plus de valider, pour les internes rennais, que 15 heures de cours renouvelables une fois, contre 30 heures aujourd'hui. Le Département de Médecine Générale de Rennes a pour projet de cibler les internes dès leur première année en leur proposant une « Journée thématique », en partenariat avec le CRPV, permettant de valider des heures de formation théorique. Ces contacts précoces entre étudiants et professionnels de la sécurité du médicament permettraient, de plus, de les « fidéliser » en leur présentant les outils numériques utiles à l'actualisation de leurs connaissances.

Outils numériques

Notre étude excluait les externes, les internes, les médecins non thésés ou non installés, et incluait peu de médecins de moins de 35 ans.

On sait que 99% de ces jeunes ou futurs médecins possèdent un smartphone ou une tablette et que 88% d'entre eux les utilisent quotidiennement dans leur pratique professionnelle. 85% utilisent Twitter ou Facebook, dont 45% à but professionnel. 86% utilisent des applications mobiles de santé [10]. Le terrain est donc prêt mais les outils mobiles pour la diffusion des informations de sécurité du médicament sont peu utilisés ou méconnus.

Les comptes Twitter de l'ANSM et de la HAS, qui sont suivis respectivement

par 10 000 et 43 000 personnes au 31 août 2017, publient surtout des informations destinées au grand public, et sont d'ailleurs suivis très majoritairement par des non-médecins.

Les quelques comptes de CRPV (Limoges, Tours, Lille) sont tous suivis par moins de 300 personnes, celui du Réseau des CRPV (@Reseau_CRPV) par 800 personnes. Actif depuis décembre 2016, il diffuse les communications importantes de l'ANSM, des alertes précoces, des quiz, les bulletins des différents CRPV. Nous pensons que ce sont des outils peu coûteux qui permettent de toucher des médecins très connectés et de développer une culture générale du médicament. A moyen terme, les réseaux sociaux doivent venir compléter l'offre d'information sur les médicaments, pour remplacer les médias actuels ou pour répéter les informations diffusées par les autres médias.

Les banques de données en ligne sur le médicament (Vidal, Banque Claude Bernard et autres) existent aussi sous forme d'application mobile. Elles sont exhaustives mais n'informent pas sur les actualisations de RCP, et constituent alors un outil inerte inapte à faire évoluer les acquis. A notre connaissance, il n'existe pas d'application mobile dédiée à l'information sur les nouvelles données de sécurité du médicament. L'application *Vigibip*, créée par François Montastruc et utilisée par le CRPV de Toulouse, permet de notifier des effets indésirables et de poser des questions à un pharmacologue mais ne permet pas au CRPV de diffuser des informations à ses utilisateurs. 34% des médecins interrogés sont favorables à la réception de notifications push via une application mobile. La diffusion exclusive d'informations spécifiques de pharmacovigilance par ce biais permettrait probablement de limiter l'effet de « chaos de l'information » dont peut souffrir une information reçue par courrier électronique, courrier postal ou sur un fil d'actualités Twitter [11].

Relations avec le CRPV

Le faible pourcentage de médecins ayant déjà contacté le CRPV pour un avis, et la notoriété nulle de son bulletin n'en font pas encore un acteur de la diffusion des informations sur la sécurité des médicaments. Les médecins perçoivent aujourd'hui principalement son rôle dans le recueil des effets indésirables. Pourtant le CRPV peut devenir, au même titre que les autres services du CHU dans leurs spécialités respectives, un interlocuteur de choix sur les questions de sécurité du médicament. Il peut jouer le rôle de leader d'opinion régional en jouant de sa proximité, et son expertise scientifique peut en faire un allié du médecin pour la sécurité des patients. Il peut se démarquer des agences d'évaluation jugées lentes à réagir, et suspectes de conflits d'intérêt à chaque nouveau scandale.

La diffusion par courriel d'un bulletin mensuel ou trimestriel, incluant des

signaux précoces, la transmission d'informations importantes de l'ANSM, des descriptions de cas d'effets indésirables rapportés par des praticiens locaux et des rappels sur les médicaments connus nous paraît acceptable par les médecins et pouvant être mis en œuvre facilement.

En organisant une formation dans le cadre du Développement Professionnel Continu, le CRPV pourrait augmenter son audience et permettre aux médecins de "monétiser" leur intérêt pour le sujet en heures de formation obligatoires, la seule autre façon de le faire pour l'instant étant de répondre aux tests de lecture de la revue *Prescrire*.

Communications de l'ANSM

Les communications de l'ANSM sont peu connues des médecins généralistes. Le bulletin trimestriel *Vigilances* regroupe, en plus de données de pharmacovigilance, des informations de matériovigilance et d'hémovigilance. Il y est souvent question de médicaments aux indications rares et à usage hospitalier, ce qui le rend le plus souvent inutile pour les généralistes. Le bulletin *ANSM Actu* (6600 lecteurs par mois en 2015), mensuel, fait plus de place aux médicaments. Les *newsletters* pluri-quotidiennes permettent une communication "en direct", mais les informations utiles au généraliste sont rares et noyées dans le flot des messages. Les *Points d'Information* concernent des informations ponctuelles sur un problème de sécurité bien précis. La consultation de toutes ces communications sur ansm.sante.fr est libre, leur réception par courriel se fait sur abonnement.

Les informations les plus importantes font en plus l'objet de courriers postaux ponctuels aux professionnels de santé, adressés par les laboratoires pharmaceutiques sous l'autorité de l'ANSM. Ces courriers ont montré des effets faibles ou inattendus sur les prescriptions, sans effet démontré sur la santé des patients [12, 13].

Visite académique, contraintes budgétaires et volonté politique

Nous avons choisi de ne pas interroger les médecins sur des méthodes de formation onéreuses et dont la mise en œuvre est très hypothétique, et de nous concentrer sur ce qui pouvait être mis en pratique par l'université et le CRPV. Ainsi la visite académique, pendant institutionnel de la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques, n'a pas été discutée. Les Caisses Régionales d'Assurance-Maladie s'en inspirent, via les Délégués de l'Assurance-Maladie (DAM), qui visitent régulièrement les médecins généralistes pour les inciter à réduire le coût de leurs prescriptions. Des études ont montré un impact de la visite académique sur les prescriptions modeste mais souvent supérieur aux autres modes de formation professionnelle [14].

Les incitations financières de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), initiée en 2011, n'ont pas montré d'efficacité sur les indicateurs de iatrogénie médicamenteuse : les traitements prolongés par benzodiazépine sont stables, les benzodiazépines à demi-vie longue ont été remplacées par des demi-vies moyennes ou courte et c'est le déremboursement des vasodilatateurs qui a entraîné leur quasi-disparition [15].

En avril 2016, c'est l'annonce du déremboursement de l'olmésartan qui se révélait la mesure la plus efficace, mais elle n'avait fait chuter les prescriptions que de 48% ; seul le déremboursement effectif neuf mois plus tard l'avait fait quasiment disparaître [Annexe 1].

Conclusion

Il existe, chez les médecins généralistes, une forte demande d'informations pratiques et indépendantes sur les médicaments. Les problèmes de sécurité des médicaments sont souvent découverts après mise sur le marché par les centres régionaux de pharmacovigilance. L'ancrage régional de ces centres, leur indépendance vis-à-vis des institutions, leurs liens avec l'université et leur disponibilité auprès des médecins peuvent également en faire des acteurs importants de la transmission de ces informations, en jouant un rôle dans la formation initiale comme dans la formation continue.

Imprimé n° 4



Scolarité médecine 3^{ème} cycle
2 avenue Professeur Léon Bernard
35043 RENNES Cedex

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : BALLET Martin

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

Titre :

Données sur la sécurité des médicaments : quelle communication auprès des médecins généralistes ?

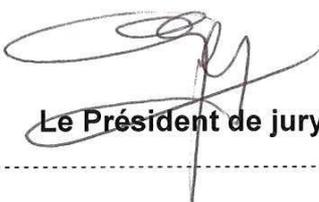
Rennes, le

5 Septembre 2017


Le Directeur de thèse

Rennes, le

5 Septembre 2017


Le Président de jury

Vu et permis d'imprimer

Rennes, le

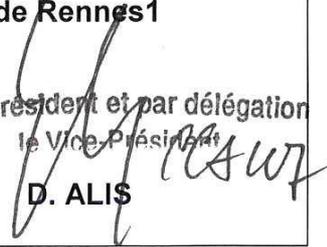
- 7 SEP. 2017

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Le Président de l'Université
de Rennes1

Pfe Président et par délégation
le Vice-Président


D. ALIS

Bibliographie

1. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu T-T, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):732–8.
2. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016 Oct;65(10):1664–9.
3. ANSM. Etude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France. Mai 2016
4. ANSM. Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France. Mars 2015
5. Mansouri M, Lockyer J. A meta-analysis of continuing medical education effectiveness. *J Contin Educ Health Prof.* 2007;27(1):6–15.
6. 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.
7. Pit SW, Vo T, Pyakurel S. The effectiveness of recruitment strategies on general practitioner's survey response rates - a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Jun 6;14:76.
8. Régime des études en vue du premier et du deuxième cycle des études médicales. *Journal Officiel* du 23-4-2013
9. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implementation Science.* 2012 May 31;7:50.
10. e-Santé PLL. Comment se connectent les jeunes médecins et jeunes pharmaciens ? [Internet]. *Le Lab e-Santé.* 2016 [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://lelabesante.com/comment-se-connectent-les-jeunes-medecins-et-jeunes-pharmaciens/>
11. Baseman JG, Revere D, Painter I, Toyoji M, Thiede H, Duchin J. Public health communications and alert fatigue. *BMC Health Serv Res.* 2013 Aug 5;13:295.
12. Bahri P. Public Pharmacovigilance Communication. *Drug-Safety.* 2012 Nov 20;33(12):1065–79.

13. Dusetzina SB, Higashi AS, Dorsey ER, Conti R, Huskamp HA, Zhu S, et al. Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review. *Med Care*. 2012 Jun;50(6):466–78.
14. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000409.
15. CNAM. Bilan ROSP Avril 2016 [Internet]. Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Bilan_ROSP_2015-210416.pdf

Glossaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-2

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM

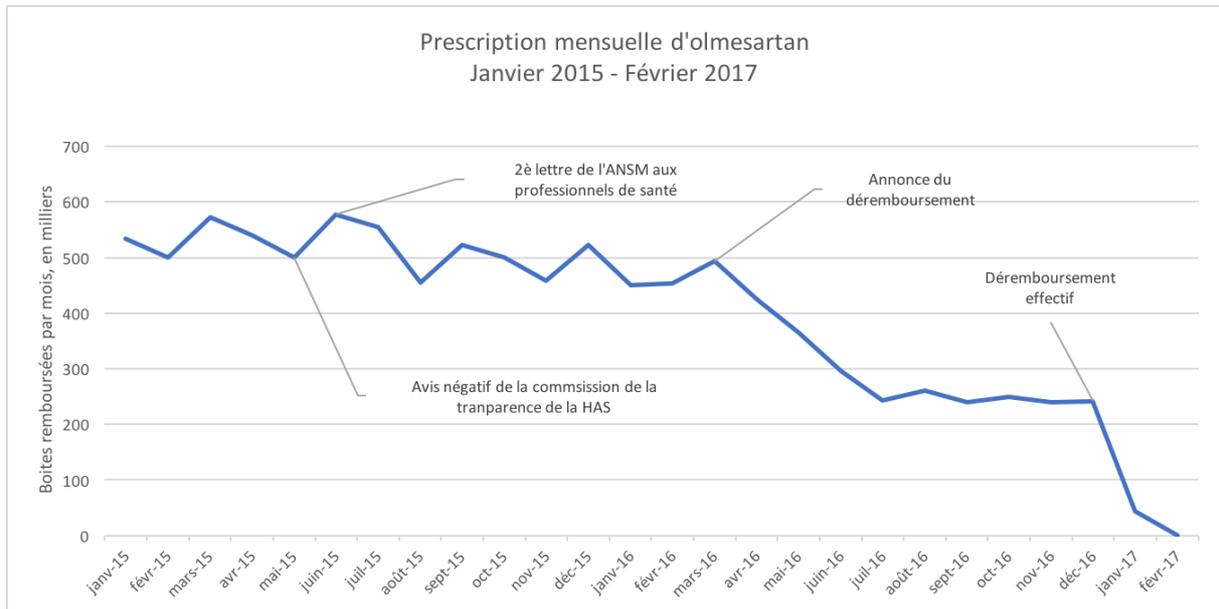
HAS : Haute autorité de santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique

URPS : Union régionale des professionnels de santé

Annexe 1



Annexe 1 – Prescription mensuelle d'olmesartan. Janvier 2015 – Février 2017

Annexe 2 : questionnaire

Données sur la sécurité des médicaments : Quelle communication auprès des médecins généralistes?

Démographie

Quelques questions pour mieux vous connaître

Vous êtes?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- une femme
- un homme

Quel âge avez-vous?

Veillez écrire votre réponse ici :

En quelle année vous êtes-vous installé?

Veillez écrire votre réponse ici :

Vos connaissances sur la sécurité des médicaments

Pensez-vous que vos connaissances actuelles sur la sécurité des médicaments sont:

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Très mauvaises
- Mauvaises
- Moyennes
- Bonnes
- Très bonnes

Pensez-vous que votre formation initiale sur la sécurité des médicaments était:

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Très mauvaise
- Mauvaise
- Moyenne
- Bonne
- Très bonne

Pratique du numérique

Ces questions évaluent votre utilisation des outils numériques dans la vie personnelle et professionnelle.

Utilisez-vous internet pour votre formation professionnelle?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Précisez

Possédez-vous?

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- un smartphone
- une tablette
- aucun des deux

Utilisez-vous votre smartphone pour votre formation professionnelle?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'un smartphone' à la question '8 [E]' (Possédez-vous?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Précisez

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '9 [F]' (Utilisez-vous votre smartphone pour votre formation professionnelle?)

Veillez écrire votre réponse ici :

[] Utilisez-vous votre tablette pour votre formation professionnelle?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'une tablette' à la question '8 [E]' (Possédez-vous?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

[] Précisez

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '11 [tabl]' (Utilisez-vous votre tablette pour votre formation professionnelle?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Avez-vous déjà téléchargé une application médicale pour smartphone ou tablette?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'une tablette' ou 'un smartphone' à la question '8 [E]' (Possédez-vous?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

La(es)quelle(s)

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '13 [G]' (Avez-vous déjà téléchargé une application médicale pour smartphone ou tablette?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Utilisez-vous les réseaux sociaux ?

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Facebook
- Twitter
- aucun des deux

Utilisez-vous Facebook à but professionnel?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Facebook' à la question '15 [I]' (Utilisez-vous les réseaux sociaux ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Précisez

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '16 [Ib]' (Utilisez-vous Facebook à but professionnel?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Utilisez-vous Twitter à but professionnel?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Twitter' à la question '15 [I]' (Utilisez-vous les réseaux sociaux ?)

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Précisez

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Oui' à la question '18 [Ia]' (Utilisez-vous Twitter à but professionnel?)

Veillez écrire votre réponse ici :

Votre CRPV et vous

Le Centre Régional de Pharmacovigilance, au service de tous les professionnels de santé, a pour missions de recueillir et analyser toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité, de répondre à toutes vos questions sur le médicament et de vous informer sur le risque médicamenteux.

Avez-vous déjà contacté le CRPV de Rennes pour un renseignement (effet indésirable, interaction médicamenteuse, alternative thérapeutique) ?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable médicamenteux au CRPV?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

Notoriété des moyens d'information sur le médicament

Parmi ces moyens d'information sur la sécurité des médicaments, lesquels connaissez-vous ?

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Newsletter quotidienne de l'ANSM (Abonnement sur ansm.sante.fr)
- Bulletin *Vigilances* trimestriel de l'ANSM (Abonnement sur ansm.sante.fr)
- Lettre d'information trimestrielle des CRPV de Rennes et Brest (sur omeditbretagne.fr)
- Compte Twitter du Réseau des CRPV @Reseau_CRPV
- Compte Twitter de l'ANSM @ansm

Vos habitudes de formation

Parmi ces moyens de formation, lesquels utilisez-vous pour vous informer sur la sécurité des médicaments?

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Revue Prescrire
- Autres revues professionnelles
- Visite médicale des laboratoires pharmaceutiques
- Résumé des Caractéristiques du Produit (Dictionnaire Vidal, logiciel d'aide à la prescription...)
- Guide thérapeutique
- Recherche bibliographique sur PubMed
- Recherche sur Google ou autre moteur de recherche
- Echanges entre confrères
- Formation présentielle
- E-learning
- Bulletin *Vigilances* de l'ANSM
- Newsletter de l'ANSM

- Lettre d'information trimestrielle des CRPV de Brest et Rennes disponible sur le site de l'OMÉDIT Bretagne
- Twitter
- Autre:

Vos souhaits de formation

Comment voulez-vous recevoir les informations de sécurité des médicaments?

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Formation présentielle organisée par le CRPV de Rennes
- E-learning
- Lettre d'information du CRPV par courrier postal
- Lettre d'information du CRPV par e-mail
- Application pour smartphone/tablette dédiée
- Autre:

• A quelle fréquence souhaitez-vous recevoir ces informations?

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Hebdomadaire
- Mensuelle
- Trimestrielle
- Autre

Par quel genre d'informations êtes-vous intéressé :

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :

La réponse était 'Formation présentielle organisée par le CRPV de Rennes' *ou* 'E-learning' *ou* 'Lettre d'information du CRPV par courrier postal' *ou* 'Lettre d'information du CRPV par e-mail' *ou* 'Application pour smartphone/tablette dédiée' à la question '24 [attentes1]' (Comment voulez-vous recevoir les informations de sécurité des médicaments?)

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Des signaux précoces de pharmacovigilance
- Les recommandations actualisées par l'ANSM sur la sécurité des médicaments
- Des rappels sur les médicaments anciens et éprouvés
-

Avez-vous des suggestions pour améliorer la diffusion des informations sur la sécurité des médicaments ?

Veillez écrire votre réponse ici :

BALLET, Martin .- Données sur la sécurité des médicaments : Quelle communication auprès des médecins généralistes ?

29 feuilles. 3 graphiques. 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Résumé français

Introduction. Les nouvelles données de sécurité des médicaments ne semblent pas atteindre les médecins généralistes. Pourtant, l'ANSM et les CRPV communiquent régulièrement. Ces informations sont reprises dans divers outils de formation professionnelle. Quels outils utilisent les médecins généralistes pour s'informer sur les nouvelles données de sécurité des médicaments ?

Méthode. Enquête auprès de 88 médecins généralistes d'Ille-et-Vilaine et des Côtes-d'Armor, par auto-questionnaire.

Résultats. 16% des médecins lisent les bulletins de l'ANSM, aucun ne lit le bulletin du CRPV de Rennes. 75% souhaitent recevoir des actualités périodiques de la part du CRPV. 3% pensent avoir eu une bonne formation initiale sur la sécurité des médicaments.

Discussion. Les médecins utilisent des moyens de formation inadaptés car ils ne connaissent pas les outils existants ou ne trouvent pas d'outils adaptés à leurs pratiques. Les CRPV peuvent jouer un rôle important dans cette formation.

Rubrique de classement : MEDECINE GENERALE

Mots-clés : Formation médicale continue, formation médicale initiale, communication sur la santé, recommandations comme sujet, revue des pratiques de prescription des médicaments

Mots-clés anglais MeSH : Continuing medical education, undergraduate medical education, health communication, guidelines as topic, drug utilization review

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel OGER

JURY : Assesseurs : Madame le Docteur Elisabeth POLARD-RIOU [directrice de thèse]
Monsieur le Professeur Patrick JEGO
Monsieur le Professeur Didier MYHIE

Adresses de l'auteur : 11 Avenue Aristide Briand 35000
Rennes