Pharmacovigilance en médecine générale

Dr Djamila CHIBANI

Mémoire de fin d'études : master complémentaire en médecine générale

Tuteurs : Marc Jamoulle & Philip Thibaut

Année académique 2013-2014

Publications

Posters

« Pharmacovigilance en médecine de famille en Belgique ». *Congrès de Médecine de Famille, Paris*. Avril 2014.

« Pharmacovigilance au quotidien ». *Journées Prescrire, Paris*. Mai 2014.

« Pharmacovigilance en médecine de famille en Belgique ». *Symposium « recherche en médecine générale », ULB Bruxelles*. Mai 2014.

Communication orale

« Pharmacovigilance in family medicine, retrieval system in practice and case reports 2013/2014 ». Congrès 19th WONCA Europe 2014, Lisbonne. Juillet 2014.

Remerciements

J’adresse mes remerciements ainsi que toute ma gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à l’élaboration de ce projet concluant un bien long parcours. Si je ne devais citer qu’un seul nom, ce serait celui de Marc Jamoulle.

Je remercie Marc Jamoulle pour son aide précieuse à l'élaboration de ce travail, pour sa motivation, sa patience, sa disponibilité, son écoute et le temps qu'il m'a consacré.

Je remercie également son équipe de m'avoir si bien accueillie et intégrée. Une belle rencontre qui remonte à mon premier stage en médecine générale en 2010 puis en 2012, pour se poursuivre ensuite en tant que docteur au sein de la maison médicale Espace Temps depuis octobre 2012.

Je le remercie pour tous les enrichissements qu’il m’a apportés par ses connaissances et sa riche expérience.

Je le remercie de m'avoir fait apprécier la médecine générale.

Je le remercie aussi d'avoir contribué à faire connaître ce travail à Paris au Congrès de la médecine générale ainsi que très prochainement aux journées Prescrire à Paris, au Congrès de la WONCA Europe à Lisbonne et au Symposium de l'ULB à Bruxelles.

Merci infiniment à toute l'équipe de l'Espace Temps pour m'avoir offert le Congrès à Paris mais aussi une journée de formation en pharmacologie à la faculté de médecine de Toulouse.

I. Abstract

Objectif:

La pharmacovigilance fait partie de la prévention tertiaire puisqu'elle a pour but de surveiller l'apparition de complications et de les prévenir. Pratiquer la pharmacovigilance relève de la prévention quaternaire, celle qui nous incite d'abord à ne pas nuire. En ces temps troublés où la surmédicalisation semble être un maître mot, il paraît important de se pencher sur le système belge de pharmacovigilance (CBPH), d'en comprendre les rouages et les objectifs et voir de quelle façon il était perçu ou employé par des collègues belges.

Méthode:

Une étude détaillée de l'information disponible, la visite du centre belge de pharmacovigilance et la participation à une formation en pharmacologie à la faculté de médecine de Toulouse ont permis de mesurer l'importance de la pharmacovigilance et son apport à la médecine clinique. Pendant le même temps, notre équipe relevait tous les cas de notification effectués en 2013 et début 2014. Un questionnaire a été soumis à quelques dizaines de médecins pour comprendre les obstacles mis à l'exercice quotidien de cette branche importante du travail du médecin qu'on appelle à juste titre traitant.

Résultats:

Le mode de fonctionnement du centre belge de pharmacovigilance peut être exposé ainsi que son rôle dans les rouages de recueil d'informations sur les effets secondaires des médicaments par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le système de notification mis en place à l'occasion de ce travail continue d'être utilisé comme un instrument de travail au quotidien et est disponible en ligne. A ce jour, 46 cas de notification, soit environ trois par mois, sont décrits en détail et commentés. Les obstacles à la pharmacovigilance mis en évidence lors de l'enquête auprès de médecins généralistes seront exposés et discutés.

Conclusion:

Il existe clairement une sous-notification d'effets indésirables (EI) de la part des médecins pour diverses raisons. Il est important de sensibiliser les médecins à notifier en levant les obstacles tant que possible et de favoriser des formations abordant la pharmacovigilance.De plus, il faut informer activement nos patients à notifier étant donné qu'il leur est possible de le faire en Belgique depuis 2012.

Mots-clefs : pharmacovigilance, prévention, notification, effet indésirable, médecine générale

II. Introduction

En ces temps troublés où la surmédicalisation semble être un maître mot, il paraît important de se pencher sur le système belge de pharmacovigilance, en comprendre les rouages et les objectifs et voir de quelle façon il était perçu ou employé par des collègues belges. L'objectif de ce travail est également d'identifier les différents obstacles à l'origine d'une sous-notification et de tenter de trouver des solutions pour y remédier.

1. Pharmacovigilance: définition de l'OMS

"*Pharmacovigilance is defined as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.*" [a]

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme étant "*La science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème associé à l'utilisation du médicament*". En dehors des dangers intrinsèques présentés par les produits eux-mêmes, les patients peuvent avoir une sensibilité particulière et imprévisible à certains médicaments. En outre, si plusieurs médicaments sont prescrits simultanément, il existe toujours un risque d'interactions indésirables. La pharmacovigilance - un terme générique utilisé pour décrire les processus de surveillance et d'évaluation des réactions indésirables aux médicaments - est une composante essentielle des systèmes (efficaces) de réglementation pharmaceutique, de la pratique clinique et des programmes de santé publique.[1]

[a] Uppsala monitoring center ; http://www.who-umc.org/

2. Pharmacovigilance , un réseau international

2.1. Vigibase : de la Thalidomide au WHO Uppsala monitoring center[b]

Dans les années 60, la Thalidomide, une molécule, utilisée comme sédatif et anti-nauséeux, au cours de la grossesse a été à l'origine de graves malformations congénitales touchant particulièrement les membres des nouveau-nés (amélie, phocomélie, ectromélie).

La Thalidomide a vu le jour en 1953, ce médicament a été délaissé par la première firme, c'est donc une autre firme, allemande, qui l'a commercialisé à partir de 1956 et ce dans 47 pays au total (excepté la France et les Etats-Unis). Il avait obtenu au départ une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'épilepsie, mais les résultats étaient médiocres. Une autre utilisation fortement répandue était les nausées et vomissements au cours de la grossesse. On est alors face à un mésusage de la molécule étant donné que son usage était autre que celui pour lequel elle avait obtenu une AMM. La Thalidomide avait donné des cas d'hypothyroïdie et de neuropathie mais était surtout tératogène et avait ainsi engendré des malformations congénitales.[2]

On peut dire que la Thalidomide et la tératogénèse qu'elle a induit a marqué un tournant dans la façon dont le médicament a été étudié avant et après sa commercialisation.[3]

C'est à la suite de cet évènement marquant que l'OMS a élaboré un système de pharmacovigilance à l'échelle mondiale dont la gestion a été confiée à l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) en Suède. Ce centre est devenu aujourd'hui la première source d'informations concernant les médicaments, un pôle mondial de produits, de services et de la recherche scientifique axée sur les données cliniques et la sécurité des patients. Il entretient la base de données mondiale de pharmacovigilance connue sous le nom de Vigibase.[4] Depuis 1978, l'UMC suit l'expansion du réseau de pharmacovigilance dans plus de 130 pays dans le cadre du programme de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments.[5]

2.2. EudraVigilance et l'Agence Européenne des Médicaments- EMA[c]

L'Agence européenne des médicaments est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé

[b] Uppsala monitoring center ; http://www.who-umc.org/
[c] http://www.ema.europa.eu/ema/

publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Eudravigilance est la base européenne de pharmacovigilance, créée en 2004 et hébergée par cette agence. Elle contient tous les effets indésirables graves survenus avec des médicaments en cours d'essai clinique ou autorisés sur le sol européen. La base de données

Eudravigilance constitue le point de collecte unique de toutes les informations de pharmacovigilance provenant des détenteurs d'AMM et des autorités compétentes nationales. La base de données doit être entièrement accessible, non seulement aux Etats membres,

à l'EMA, mais « dans une mesure appropriée », aux titulaires d'AMM ainsi qu'au public tout en garantissant la protection des données personnelles.[6]

2.3. Le CBPH et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)[d]

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) (loi du 20/07/2006), organisme fédéral d'intérêt public, est l'autorité compétente en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et des produits de santé. Le Centre Belge de Pharmacovigilance des médicaments à usage Humain (CBPH) est une branche de l'agence, plus particulièrement de la Direction générale POST autorisation qui assure la gestion de toutes les activités après la première autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou d'un produit de santé.

Dans le domaine de la « Vigilance » et notamment des médicaments, l'AFMPS prévient les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments ou de produits de santé par la collecte d'informations. Elle recueille les informations, les évalue et si nécessaire prend des mesures.

Les inspecteurs de pharmacovigilance de l'AFMPS collaborent avec les autorités nationales des autres Etats membres, avec l'OMS et avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour veiller à harmoniser les procédures d'inspection de pharmacovigilance dans l'union européenne.

3. La pharmacovigilance et le médecin généraliste

La PV a pour but non seulement de mettre en évidence des effets indésirables (EI) non connus mais aussi de rendre compte de la fréquence d'EI connus. Les autres objectifs sont de

[d] http://www.fagg-afmps.be/

réévaluer la balance bénéfices/risques des médicaments, de mettre à jour les notices, de permettre de modifier les modalités de prescription ou encore la suspension/retrait d'un médicament du marché si il y a lieu. En somme, la PV a pour but de protéger les patients.[7]
La pharmacovigilance est une branche du domaine de la prévention qui fait partie des rôles importants du médecin généraliste. Il existe plusieurs types de prévention à savoir la prévention primaire qui permet d'empêcher la survenue d'une maladie, il s'agit entre autres de la vaccination. Ensuite, la prévention secondaire permet le dépistage et la prise en charge d'une maladie dès le début afin d'en réduire son évolution.
La prévention tertiaire dont on reproduit la définition en encadré, a entre autres pour mission de prévenir les complications, la pharmacovigilance fait donc partie de la prévention tertiaire puisqu'elle a pour but de surveiller l'apparition de complications et de les prévenir. Il s'agit bien d'une activité essentielle de ce médecin qu'on dit « traitant » et à qui revient la gestion de l'information clinique du patient. Le médecin de famille, posté à la croisée de la rencontre entre le patient et la médecine doit pouvoir aider ce dernier à gérer les traitements, les interactions médicamenteuses aussi bien que les effets indésirables.

Action menée pour réduire l'effet et la prévalence d'un problème de santé chronique d'une personne ou d'une population en minimisant le handicap fonctionnel induit par un problème de santé aigu ou chronique.

La prévention tertiaire ; (source Wonca[8])

Se poser la question de la cohérence des soins, du bien-fondé des démarches thérapeutiques et de la sécurité de celles-ci est une forme de démarche de qualité qui se retrouve dans la définition de la prévention quaternaire.[9] C'est au nom de cette dernière que les médecins doivent se sentir concernés par l'observation attentive et continue de leurs propres pratiques afin de vérifier si l'adage Primum non nocere est bien respecté.

Action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures de soins éthiquement acceptables.

La prévention quaternaire ; (source Wonca[10])

4. Méthodologie

On a d'abord procédé à une recherche bibliographique dans Pubmed avec les MeSH suivants : *Adverse drug reaction reporting, pharmacovigilance, general practictioners, general practice, physician family, physician primary care.*

L'obtention des articles a pu se faire via la bibliothèque de l'ULB et par la demande d'articles complets (copy request) aux auteurs via leur adresse e-mail. Les articles sont stockés dans Mendeley (logiciel de gestion bibliographique) en groupe privé ce qui permet l'établissement d'une bibliographie collaborative. (http://mendeley.com)

Une prise de contact avec le Centre Belge de Pharmacovigilance Humaine (CBPH) et une visite à ce dernier a permis de réunir une importante documentation et d'établir des contacts personnels. La participation à une journée de la pharmacovigilance organisée par le CBPH à Bruxelles (10/12/13) et à une formation en pharmacologie à la faculté de médecine de Toulouse (12/04/14) chez le Professeur Montastruc a pu éclaircir le sujet de la PV ainsi que la contribution du médecin généraliste dans ce domaine.

Une mini-enquête auprès de trois groupes de médecins de famille a été réalisée.

Un système de notification adapté à la pratique de la médecine de famille a été élaboré progressivement. Ce système perdurera et est en utilisation collaborative continue et disponible en ligne.

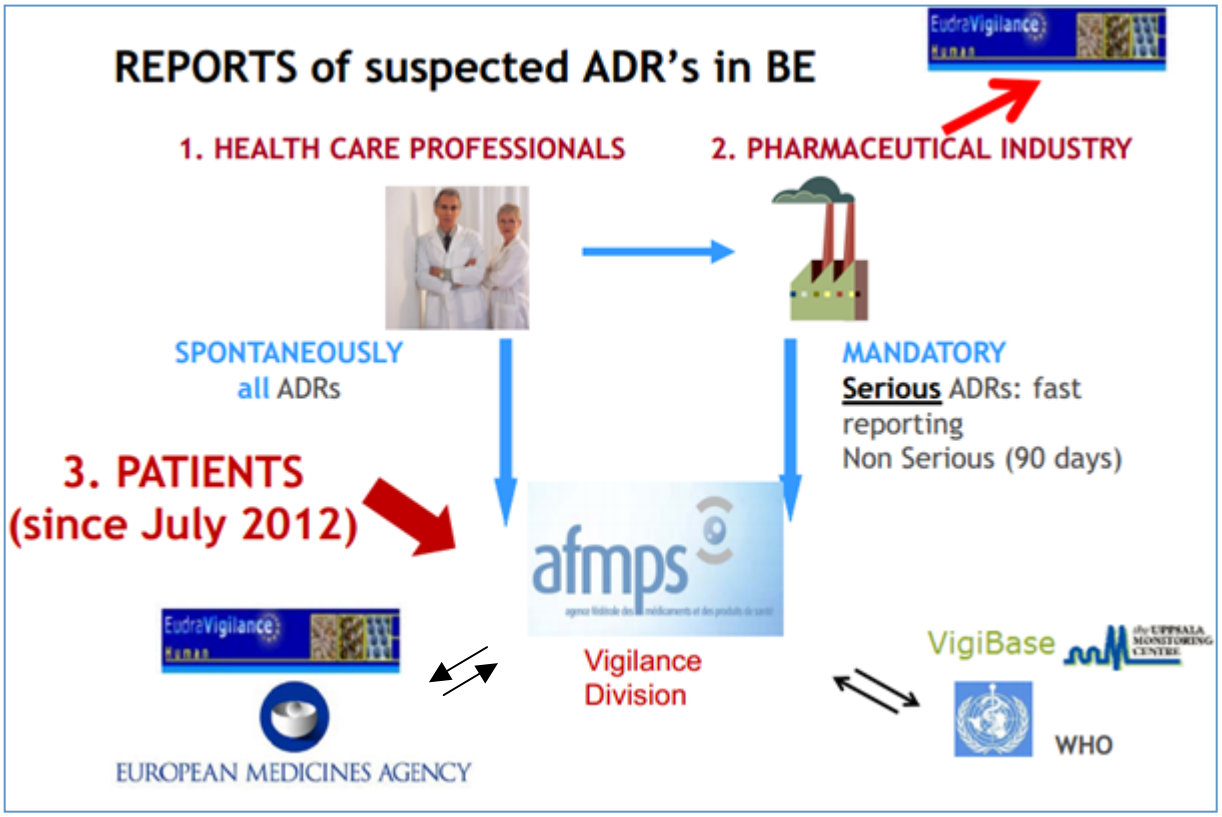
Enfin, le travail a été présenté sous forme de poster au Congrès de médecine de famille (Paris, avril 2014), et prochainement au Symposium de recherche en médecine générale (ULB, mai 2014), aux Journées Prescrire (Paris, mai 2014) et au Congrès Wonca Europe (Lisbonne, juillet 2014).

III. Fonctionnement du système de pharmacovigilance belge

Les professionnels de la santé (médecins, dentistes, pharmaciens, infirmiers et sages-femmes) notifient de manière spontanée au CBPH qui est sous la responsabilité de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Les firmes pharmaceutiques, détentrices d'autorisation de mise sur le marché (AMM), doivent notifier tout effet indésirable à l'AFMPS avec un délai plus rapide dans le cas d'effets indésirables graves (90 jours).

Depuis juillet 2012, les patients peuvent également rapporter les EI, via un formulaire téléchargeable sur le site internet www.afmps.be, soit par voie postale ou par e-mail. [annexe 1]

Figure: illustration du fonctionnement du système de pharmacovigilance



Source : AFMPS, Hamdaoui, J. (présentation 02/12/13) [7]

Une fois les effets indésirables notifiés à l'AFMPS pour évaluation, celle-ci les transmet à la base de données européenne (EudraVigilance) mais aussi à la base de données de l'OMS (VigiBase).
Après évaluation, l'AFMPS envoie un rapport à toute personne ayant notifié un EI. Le délai d'attente est de quelques semaines, cela varie en fonction du dossier à traiter.

IV. La notification d'effets indésirables

1. Qui peut notifier ?

La réponse la plus simple est tout le monde mais le personnel de santé devrait être sensibilisé en premier. Cela ne semble pas être le cas. Les chiffres concernant les notifications directes à l'AFMPS en Belgique restent faibles. D'après l'AFMPS, en 2013, il y a eu 518 notifications provenant de professionnels de la santé et 109 issues de patients. L'AFMPS a en outre reçu (et encodé dans Eudravigilance) : 969 cas du Centre Antipoison (dont +/- 90% cas patients) et 15 cas patients venant de Test-Achats.
Pour 2012, l'AFMPS a encodé dans Eudravigilance 477 cas provenant de professionnels de la santé et 414 cas venant de patients (y compris les cas provenant des partenaires Centre Antipoison et Test-Achats).

- manque de temps
- peu formés
- méconnaissance de la notification
- méconnaissance des EI à notifier
- ils n'y pensent pas
- ils pensent que les EI sont déjà connus
- ils pensent que les EI sont mineurs ou pas pertinents
- manque d'intérêt sur le sujet
- incertitude sur la relation causale du médicament et pensent qu'ils doivent établir le lien de causalité
- ils pensent que certains EI ont déjà été notifiés par des confrères
- peur de demande d'infos supplémentaires et donc plus de travail
- peur de sanctions disciplinaires ou procès, peur d'être mis en justice par les firmes pharmaceutiques pour "fausses" déclarations
- ils croient que les notifications sont inefficaces
- manque d'informations sur les médicaments prescrits par les confrères ou ceux en vente libre
- pas de rémunération
- pas de réception d'informations en retour par les professionnels de santé du système de PV
- absence de fiches de notification à disposition

Tableau 1: motifs de non notification par les médecins généralistes [11]

1.1. Notification par les médecins généralistes

Il y a clairement une sous-notification d'effets indésirables de la part des médecins comme le confirme la déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance[11], les enquêtes du WHO Uppsala monitoring center[12] ou des recherches de terrain[13]. En moyenne seulement 3% à 5% des effets indésirables sont notifiés.[11] Selon l'enquête de Aagaard et all[14] publiée en 2012, la Belgique a un taux de déclaration (ADR Reporting Rates) de 30 par million d'habitants et par an alors que la Suède en présente 333 et la Nouvelle Zélande plus de 600. Les différents motifs évoqués par ces différentes sources sont repris dans le tableau ci-dessus.
On peut suggérer différentes pistes de recherche pour tenter de comprendre cette non importance accordée par les praticiens à la notification d'EI. Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, on note que les médecins qui prescrivaient le moins étaient ceux qui déclaraient le plus d'effets indésirables. En effet, les médecins qui avaient tendance à surprescrire étaient plutôt désintéressés par la pharmacovigilance. Ceux-ci pouvaient être sous l'influence des firmes pharmaceutiques ou tout simplement ne pas prêter attention au système de pharmacovigilance.
Aussi, les médecins de sexe masculin, ceux en pratique solo et ceux âgés de plus de 55 ans participaient moins à la notification d'EI.[15]

Une autre hypothèse est la culture de compagnonnage obligé que les médecins généralistes ont avec les firmes pharmaceutiques [16,17], la non diffusion par celles-ci des messages attendus au sujet des effets indésirables[18] ainsi que la « commercialisation du rôle des médecins généralistes qui mine leur position d'interlocuteur de confiance avisé et indépendant »[19]. Une piste intéressante serait de mettre en place des recherches actions[20] ou des systèmes de notification associés à un bénéfice en terme de crédit formation[21]. La pharmacovigilance ne semble pas être inscrite dans le curriculum de formation universitaire des médecins belges.

1.2. Notification par les patients

Les patients ont la possibilité de notifier en Belgique depuis juillet 2012 par voie postale ou par e-mail en complétant le formulaire-patient disponible sur le site de l'AFMPS. Mais peu de gens le savent, donc lors de la consultation, il est primordial au moment de la prescription d'aborder les effets indésirables et de les renseigner sur la présence d'un site internet pour le signalement d'EI au centre de PV. Le formulaire papier devrait être à disposition des patients

dans les salles d'attente et dans les pharmacies mais aussi des fascicules et affiches pour une meilleure divulgation de l'information.

Une étude réalisée en 2010 en Italie, à Venise, a prouvé que le pharmacien d'officine jouait un rôle primordial dans la sensibilisation du patient à notifier des effets indésirables.[22]

Cette étude a concerné 211 pharmaciens. Il a été noté que les notifications des médecins et des patients différaient sur plusieurs points. Les patients avaient tendance à signaler des effets indésirables connus et moins graves contrairement aux médecins. Les patients déclaraient surtout des effets secondaires de médicaments principalement utilisés en routine tels que l'Amoxicilline/acide clavulanique, Kétoprofen, Ibuprofen ou encore Simvastatine.

On ne retrouve que très peu de rapports patients au sujet des agents anti-néoplasiques et produits de contraste. Cela s'explique par le fait que ce sont des agents à usage hospitalier essentiellement.

Ce sont principalement les femmes qui ont rapporté le plus d'effets indésirables en comparaison aux hommes. Au niveau de l'âge, plus de déclarations reçues de la tranche d'âge 18-65 ans qu'au-delà de 65 ans. On pourrait attribuer cela au fait que les personnes plus âgées fréquentent moins souvent les pharmacies. Mais notons que dans cette étude, beaucoup plus de femmes et de personnes âgées de moins de 65 ans ont accepté de participer à l'enquête. Une autre différence rencontrée par Van Hunsel et al dans les notifications des patients était que ceux-ci apportaient plus de détails alors que les médecins rédigeaient plutôt un rapport succinct.[23] A Toulouse, après avoir effectué une enquête auprès des professionnels de la santé et des patients, le professeur Montastruc et son équipe ont mis en évidence une différence entre ces derniers et les professionnels de la santé dans la perception du risque des effets indésirables. Ainsi les patients évoquent les somnifères comme les plus à risque alors que les autres mentionnent les anticoagulants comme les plus dangereux.[24]

Une revue de la littérature concernant la notification d'EI par les patients a permis de montrer l'importance de leur participation au système de pharmacovigilance.[25]

Les signalements des patients sont habituellement de bonne qualité et pourraient augmenter les notifications spontanées et ainsi améliorer le système de pharmacovigilance.

D'ailleurs, grâce aux signalements des patients, on pourrait encore mieux détecter les médicaments issus de contrefaçon.[26]

Une enquête [23] sur la notification des patients a été menée dans onze pays (Australie, Canada, Danemark, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Norvège, Malaisie, Philippines, Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis). Certains Etats comme l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ont été dans

les premiers à permettre aux patients de faire des signalements d'EI respectivement en 1964, 1965 et 1969, à savoir dès les premières années qui ont suivi la naissance de la pharmacovigilance. D'autres pays ont fait de même beaucoup plus tard comme la Norvège en 2010 ou encore la Belgique en 2012. C'est aux Etats-Unis que l'implication du patient dans le système de pharmacovigilance est la plus importante, en effet presque 50 % des effets secondaires rapportés sont issus des patients.

Trois moyens de notification existent pour les patients: forme papier, électronique et par téléphone. Bien entendu ces façons de notifier varient en fonction des pays, par exemple en Malaisie et aux Philippines la forme électronique n'est pas d'application alors qu'aux Pays-Bas, Danemark et Norvège seule la notification par voie électronique est possible. Par ailleurs, certains pays vont envoyer un rapport détaillé concernant le signalement alors que d'autres se contentent d'envoyer uniquement une lettre de confirmation de réception de l'effet indésirable. Pour la majorité des pays, un système de détection des notifications doubles est utilisé afin d'éviter de se retrouver avec des notifications identiques.

Cette étude nous apprend aussi qu'une augmentation des notifications a été enregistrée dans certaines circonstances comme en 2009/2010 lors de la campagne de vaccination antigrippe (H1N1) mais aussi lorsque les médias font part d'informations concernant les médicaments.

2. Comment notifier en médecine générale?

La notification d'un effet indésirable peut se faire soit par l'intermédiaire de la fiche électronique en ligne qui se trouve sur le site www.fichejaune.be ou en utilisant la fiche jaune papier prévue à cet effet. [annexe 2] Cette dernière peut non seulement être téléchargée sur le site de l'AFMPS (http://www.fagg-afmps.be/fr/) mais est aussi disponible dans le Répertoire Commenté des Médicaments. Par ailleurs, elle est également envoyée avec les périodiques Folia Pharmacotherapeutica du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) ou sur simple demande au CBPH par e-mail (adversedrugreactions@fagg-afmps.be). Au sein de notre Maison Médicale, Espace Temps Maison de Santé (ETMS) à Gilly (Charleroi), nous avons effectué des notifications par e-mail en élaborant un modèle reprenant les diverses informations nécessaires. (cfr point V)

On n'a pas envisagé ici les systèmes de notification automatisés au départ du dossier médical informatisé. La détection informatisée, c'est-à-dire la recherche d'effets indésirables par un

programme informatique électronique à partir des notes cliniques, semble efficace pour seulement un petit nombre d'EI.[27] Cette technique, rapide et peu coûteuse, n'est pas au point et son utilisation n'est pas d'actualité mais des recherches futures devraient être réalisées afin d'en améliorer son profil.

La détection automatisée des effets indésirables dans les bases de données issues de ces mêmes dossiers est possible mais guère applicable en Belgique au vu de l'amateurisme avec lequel y est traitée la question des bases de données informatisées.[28]

3. Que notifier?

Il est indispensable de notifier ce qui semble significatif et pertinent pour le médecin et ce, même si un lien de cause à effet reste incertain, c'est le CBPH qui se charge de l'évaluation.

On distingue plusieurs catégories d'effets indésirables selon une classification de gravité de l'OMS à savoir ; B hospitalisation ou prolongation de celle-ci/ C mise en jeu du pronostic vital/ D décès/ E incapacité-invalidité induite /F malformation congénitale induite / X autres à préciser.

Les différents effets indésirables à signaler sont repris dans le tableau suivant. Notons que les "Black triangle drugs"▼ qui incluent les médicaments possédant un nouveau principe actif et les médicaments biologiques doivent faire l'objet d'une plus grande attention.

Tableau 2 : effets indésirables devant faire l'objet d'une notification

Effets indésirables graves	< Hospitalisation ou prolongation de celle-ci < Risque vital < Décès < Invalidité, incapacité durable ou importante < Anomalie/malformation congénitale < Evènement médicalement significatif	
Effets indésirables inattendus	Nature, sévérité et évolution ne correspondant pas au RCP	
Effets indésirables suspects	Connus mais fréquence, gravité ou issue anormale	
Effets indésirables dans les situations particulières	Populations sensibles	< femmes enceintes ou allaitantes < personnes âgées < insuffisants rénaux ou hépatiques
	Vaccination	
	Passage d'un médicament à l'autre	< générique à générique < original à générique < générique à original < original à original
	Mésusage	usage volontaire incorrect (dose, administration ou indication)
	Abus	usage volontaire excessif
	Erreurs	erreurs involontaires (prescription, délivrance, administration)
	Expositions professionnelles	contact/exposition dans le cadre du travail
	"Black triangle drugs" ▼	médicaments soumis à une surveillance supplémentaire

Source : AFMPS

V. Pharmacovigilance en pratique clinique

1. Un système de notification adapté à la pratique de médecine générale

Les systèmes de notification habituels, comme la fiche jaune papier ou cette même fiche sous forme électronique, ne sont pas compatibles avec une activité intense de médecine de famille. On a donc cherché, par essai et erreur, une manière appropriée compatible avec une consultation chargée et la prise de notes dactylographiques en texte libre dans le dossier médical électronique habituellement utilisé. La grande souplesse du personnel du centre Belge de Pharmacovigilance Humaine a été essentielle dans la recherche d'un modus operandi approprié. Le personnel du CBPH a une grande réactivité aux e-mails et nous avons donc utilisé le courrier électronique de façon préférentielle. Toutefois, la notification directe sur e-mail ne satisfait pas le besoin de conserver l'information dans le dossier du patient ni les éventuelles mises à jour de la notification.

2. Une grille originale grâce à Google Drive

On a opté alors pour une retranscription par copier/coller des informations obtenues et notées au décours de la consultation dans un fichier tableur sur Google Drive. Cette façon de faire a plusieurs avantages. La notation peut se faire directement dans le dossier du patient selon une séquence adaptée. Le report sur le tableur peut se faire immédiatement tout en l'expliquant au patient dans la mesure où ce dernier est positionné de telle sorte qu'il peut suivre les manœuvres à l'écran. L'accord du patient est ainsi obtenu de façon explicite et les patients expriment généralement leur satisfaction de voir leur expérience reconnue, authentifiée, validée et probablement ultérieurement utile. Le tableau est bien sur anonymisé mais les informations y figurant sont suffisamment explicites pour que le médecin puisse retrouver la

notification et la mettre à jour. Cette mise à jour peut concerner des faits nouveaux ou une évolution du cas rapporté. Il est aussi très parlant de mentionner dans le tableau les éléments d'information scientifique apportés par le CBPH . On obtient alors une lisibilité étonnante du contenu d'une notification et des conclusions y compris l'indication du code de signalement à la base de données Vigibase.

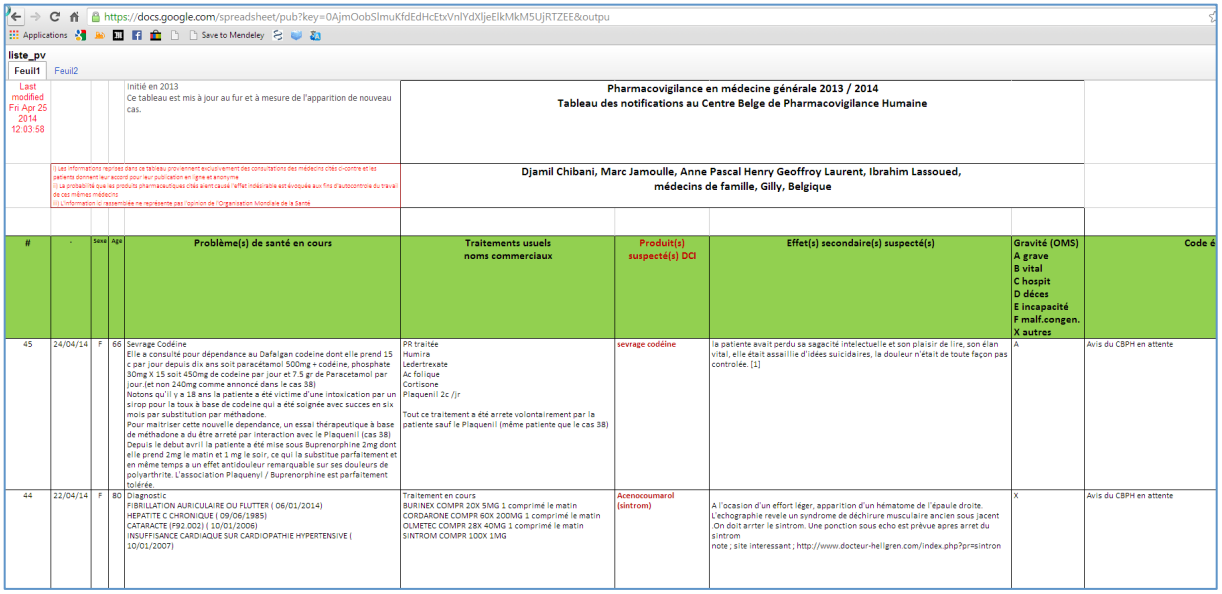
Le système Google Drive est collaboratif. Les autres membres du groupe de médecins peuvent avoir accès au même système de notification et y faire les annotations nécessaires.

2.1. Publication de notification en continu

Le système de publication online des fichiers Google Drive a été mis à profit. Les informations anonymes rassemblées sont donc mises en ligne de façon systématique. Cette publication de résultats anonymes (seuls l'âge et le sexe du patient sont renseignés et avec son accord) de pharmacovigilance active a eu un effet important sur la culture du groupe de médecins. La prise de conscience du nombre et de l'importance de certains effets indésirables signalés agissant comme un facteur de stimulation a apporté de l'intérêt à ce domaine négligé. Par ailleurs, ce système favorise la communication aux médecins spécialistes qui auraient pu participer à la prescription des produits incriminés. Si tel est le cas, un e-mail personnalisé est envoyé au médecin prescripteur accompagné du numéro du cas et du nom du patient. Il est important qu'un cardiologue prescripteur d'Atorvastatine sache que le patient l'a arrêté parce qu'il avait mal aux jambes ou qu'un prescripteur habituel de Dafalgan® codéine se rende compte des ravages que ses prescriptions d'apparence anodine peuvent faire.

2.2. Tableau de notification 2013/2014

Le lecteur intéressé pourra se rendre compte en ligne de la grande variété et de la complexité de certaines situations rencontrées. Les 46 cas rencontrés au sein de notre maison médicale au cours de l'année 2013 et début 2014 (16 mois) sont détaillés dans un tableau en ligne à l'adresse suivante: http://docpatient.net/int/tableau_pv_2014.pdf . [annexe 3]



https://docs.google.com/spreadsheet/pub?key=0AjmOobSImuKfdEdHcEtxVnlYdXljeElkMkM5UjRTZEE&outpu

Applications | Save to Mendeley

liste_pv

Feuil1 | Feuil2

Last modified Fri Apr 25 2014 12:03:58

Initié en 2013
Ce tableau est mis à jour au fur et à mesure de l'apparition de nouveau cas.

Pharmacovigilance en médecine générale 2013 / 2014
Tableau des notifications au Centre Belge de Pharmacovigilance Humaine

i) Les informations reprises dans ce tableau proviennent exclusivement des consultations des médecins cités ci-contre et les patients donnent leur accord pour leur publication en ligne et anonyme
ii) La probabilité que les produits pharmaceutiques cités aient causé l'effet indésirable est évoquée aux fins d'autocontrôle du travail de ces mêmes médecins
iii) L'information ici rassemblée ne représente pas l'opinion de l'Organisation Mondiale de la Santé

Djamil Chibani, Marc Jamoulle, Anne Pascal Henry Geoffroy Laurent, Ibrahim Lassoued, médecins de famille, Gilly, Belgique

#	.	Sexe	Age	Problème(s) de santé en cours	Traitements usuels noms commerciaux	Produit(s) suspecté(s) DCI	Effet(s) secondaire(s) suspecté(s)	Gravité (OMS) A grave B vital C hospit D décès E incapacité F malf.congen. X autres	Code é
45	24/04/14	F	66	Sevrage Codéine Elle a consulté pour dépendance au Dafalgan codeine dont elle prend 15 c par jour depuis dix ans soit paracétamol 500mg + codéine, phosphate 30mg X 15 soit 450mg de codeine par jour et 7.5 gr de Paracetamol par jour (et non 240mg comme annoncé dans le cas 38) Notons qu'il y a 18 ans la patiente a été victime d'une intoxication par un sirop pour la toux à base de codeine qui a été soignée avec succes en six mois par substitution par méthadone. Pour maîtriser cette nouvelle dépendance, un essai thérapeutique à base de méthadone a du être arreté par interaction avec le Plaquenil (cas 38) Depuis le debut avril la patiente a été mise sous Buprenorphine 2mg dont elle prend 2mg le matin et 1 mg le soir, ce qui la substitue parfaitement et en même temps a un effet antidouleur remarquable sur ses douleurs de polyarthrite. L'association Plaquenyl / Buprenorphine est parfaitement tolérée.	PR traitée Humira Ledertrexate Ac folique Cortisone Plaquenil 2c /jr Tout ce traitement a été arrete volontairement par la patiente sauf le Plaquenil (même patiente que le cas 38)	sevrage codéine	la patiente avait perdu sa sagacité intelectuelle et son plaisir de lire, son élan vital, elle etait assaillie d'idées suicidaires, la douleur n'etait de toute façon pas controlée. [1]	A	Avis du CBPH en attente
44	22/04/14	F	80	Diagnostic FIBRILLATION AURICULAIRE OU FLUTTER (06/01/2014) HEPATITE C CHRONIQUE (09/06/1985) CATARACTE (F92.002) (10/01/2006) INSUFFISANCE CARDIAQUE SUR CARDIOPATHIE HYPERTENSIVE (10/01/2007)	Traitement en cours BURINEX COMPR 20X 5MG 1 comprimé le matin CORDARONE COMPR 60X 200MG 1 comprimé le matin OLMETEC COMPR 28X 40MG 1 comprimé le matin SINTROM COMPR 100X 1MG	Acenocoumarol (sintrom)	A l'ocasion d'un effort léger, apparition d'un hématome de l'épaule droite. L'echographie revele un syndrome de déchirure musculaire ancien sous jacent .On doit arrter le sintrom. Une ponction sous echo est prévue apres arret du sintrom note ; site interessant ; http://www.docteur-hellgren.com/index.php?pr=sintron	X	Avis du CBPH en attente

3. Notifications réalisées en 2013/2014

On donne ici quelques commentaires sur les effets indésirables notifiés. L'ensemble des notifications est reproduit en annexe.

46 cas sur 16 mois:

Quarante-six cas de notification d'effets indésirables sérieux ont été réalisés en 2013 et lors des quatre premiers mois de 2014 (16 mois), soit près de 3 par mois par les 5 médecins de notre centre de santé. Sur 44 âges notés, une notification concerne un enfant de 11 ans. 6 notifications pour de jeunes adultes de 25 à 38 ans. 24 notifications entre 41 ans et 69 ans et 13 (28%) notifications chez les seniors de plus de 71 ans. 24 notifications sur 45 concernent des femmes. Certaines notifications concernent plusieurs produits suspectés. Il peut arriver aussi que le CBPH relève dans les médicaments pris par le patient des interactions potentiellement nuisibles auxquelles le généraliste notificateur n'avait pas pensé. De ce fait, le nombre de signalements à Vigibase par le CBPH est plus grand que le nombre de notifications initiales.

Du cas le plus simple au cas le plus complexe:

La distribution des effets indésirables sur 46 notifications, classées par domaine de prescription selon la CISP (Classification Internationale des Soins Primaires) montre l'importance du domaine neuropsychiatrique (P 14 cas et N 7 cas) comme source d'incidents thérapeutiques suivi par la cardiologie (K 9 cas). Les 3 cas du chapitre T, affections métaboliques et nutritionnelles, sont en réalité d'origine cardiologique puisqu'il s'agit de prescription d'hypolipémiants.

Tous les cas sauf un ont fait l'objet de signalement par le CBPH à la base de données de l'OMS Vigibase dont 2 avec le code Certain et 7 Probable.

Méthylphénidate, Duloxétine et Topiramate ont fait l'objet de deux notifications chacun. Il y a trois signalements de sevrage (Duloxétine, Zopiclone, Codéine). Trois cas ont fait l'objet d'une hospitalisation avec pour l'un d'eux mise en jeu du pronostic vital. Une seule notification n'a pu être documentée. Plusieurs notifications sont en attente des réponses du CBPH.

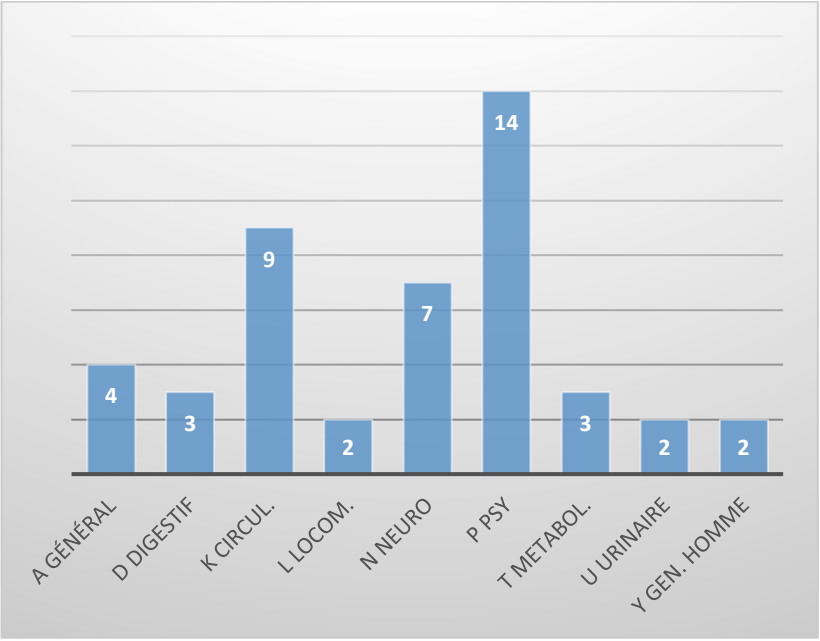


Tableau 2: distribution par chapitre de la CISP des effets indésirables notifiés

Interactivité élevée du CBPH:

Les avis du CBPH reviennent vers les médecins notificateurs dans les semaines qui suivent le signalement. Ces avis sont extrêmement détaillés.

Tableau 4 : cas n° 46; ce cas Xarelto® avec interactions médicamenteuses montre l'interactivité rapide du CBPH

Une patiente de 76 ans suivie pour HTA / FA / Insuffisance rénale (clearance 48) sous Cozaar plus® / Cordarone® / Asaflow® / Zyloric® / Halcion® / Alprazolam, et Xarelto® depuis le mois d'août (8 mois) un comprimé à 20mg par jour présente des saignements cutanés et sous cutanés. On demande l'avis urgent de savoir s'il faut arrêter le Xarelto®.
L'avis reçu le lendemain est très documenté ;
le NTHC (Namur Thrombosis and Hemostasis Center) conseille, dans son guide d'information pour les médecins, de retarder la prise suivante de Xarelto® ou d'interrompre le traitement et de rechercher l'étiologie et de traiter la cause sous-jacente, en cas de saignements légers.
http://www.uclmontgodinne.be/gorganimedical.php?action=servicedetail&serviceid=143#infomedecins
Sur cette page (et dans le Répertoire Commenté des Médicaments), on peut également voir que l'Amiodarone est un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P et que le Losartan, le Triazolam et l'Alprazolam sont des substrats du CYP3A4. Il y a donc un risque d'interaction pharmacocinétique par inhibition et/ou par compétition.
D'autre part, la patiente prenant également de l'Asaflow®, il y a un risque d'interaction pharmacodynamique.
La notification sera évaluée de façon plus approfondie et vous recevrez comme d'habitude, d'ici peu, un rapport d'évaluation complet.

Ces notifications comprennent le code de certitude utilisé pour notifier à Vigibase. Les codes allant de 1 à 6 (1: certain, 2: probable, 3: possible, 4: improbable, 5: non classifié et 6: non classifiable) correspondent à une échelle d'évaluation établie par l'OMS pour caractériser le lien de causalité entre l'effet indésirable et le médicament incriminé. Outre la justification de ces codes et les sources d'information comme Micromedex ou le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament, les réponses du CBPH comprennent des fichiers pdf sur les médicaments en cause ainsi que des tirés à part de certaines publications

consultées. Le personnel du CBPH est très réactif et très convivial. La réponse aux questions par e-mail ne se fait jamais attendre. Dans certains cas urgents, comme celui rapporté dans le tableau 4, la réponse est quasi immédiate.

Limitation de la méthode :

Il avait été envisagé de simplement laisser le personnel du CBPH prendre connaissance des nouveaux cas sur le tableau publié en ligne après avoir notifié par e-mail l'existence d'un nouveau cas. Cette méthode n'est plus utilisée à la demande expresse du CBPH. En effet, les informations publiées en ligne sont par essence modifiables et n'offrent pas une garantie de stabilité. Pour répondre à ces limites, une fois la notification transcrite dans le tableur, une copie du cas est transférée dans un fichier individuel qui est alors envoyé par e-mail au CBPH. De cette façon, la stabilité des informations communiquées peut être garantie. Des mises à jour éventuelles sont transmises par la même occasion et le personnel du CBPH peut mettre ses propres fiches à jour sans craindre de falsification a posteriori des notifications obtenues.

Par ailleurs, à la demande expresse du CBPH, les informations suivantes ont été mentionnées sur la publication en ligne;

i) Les informations reprises dans ce tableau proviennent exclusivement des consultations des médecins cités ci-contre et les patients donnent leur accord pour leur publication en ligne et anonyme.

ii) La probabilité que les produits pharmaceutiques cités aient causé l'effet indésirable est évoquée aux fins d'autocontrôle du travail de ces mêmes médecins.

iii) L'information ici rassemblée ne représente pas l'opinion de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Enfin, l'accessibilité du tableau en ligne sera désormais réservée aux personnes qui en font la demande.

4. Exemples de cas notifiés

On reprend ci-dessous trois des 46 cas notifiés. On remarque que les informations indispensables sont les problèmes en cours, les médicaments pris par le patient avec de préférence les périodes de prise, l'indication du médicament suspecté et l'effet constaté.

Des extraits de réponses du CBPH montrent le soin apporté à la réponse tant au niveau causal qu'au niveau des interactions médicamenteuses.

4.1. Cas 1: Pantoprazole et somnolence

Patiente de 38 ans avec suspicion d'une interaction médicamenteuse délétère. Elle présente un psoriasis arthropathique sévère traité par Méthotrexate et Prednisolone, une épilepsie traitée par Valproate et Phénobarbital. Elle a développé une dépendance aux opiacés post Tramadol (actuellement sous Buprénorphine). Gastrite et oesophagite avec Hélicobacter pylori multi-résistant.
La patiente se plaint de somnolence toute la journée, elle est vaseuse et a du mal à parler correctement. Elle dit que ce phénomène est apparu depuis qu'elle a reçu le Pantoprazole 40 mg 1x/J soit depuis le 03 mars 2014. Cela fait 14 jours de prise. --> STOP Pantoprazole. Elle revient à la consultation le 08/04/14, elle raconte qu'elle avait bien arrêté le Pantoprazole et 3 jours plus tard, elle n'était plus somnolente.

Traitements en cours: CILEST® 0,035/0,25 3X 21 COMPR
DEPAKINE® 145/333 50 COMPR CHRONO 500 2x/J
GARDENAL® COMPR 20X 100MG 1 comprimé au coucher
LEDERTREXATE® COMPR 30X 2,5MG
PANTOPRAZOLE EG COMPR EC 98X 40MG 1 comprimé à jeun
PARACETAMOL MYLAN COMPR 100X 500MG
PREDNISOLONE 1 gélule le matin
SUBUTEX® COMPR SUBLING 7X 8MG 1 comprimé le matin

Résumé de la réponse du centre belge de pharmacovigilance:

"*Possible (code 3) selon les critères de classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).*

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Pantoprazole EG® ne décrit pas d'interaction avec les médicaments pris de façon chronique par la patiente (Cilest®, Dépakine Chrono® 500, Gardénal®, Ledertrexate®, Paracétamol, Prednisolone, Subutex®). Le Micromedex (MM) du Pantoprazole fournit une revue détaillée des interactions médicamenteuses avec entre autres un risque d'interaction avec le Méthotrexate, avec comme conséquence un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du Méthotrexate ou de ses métabolites. Or, le RCP du Ledertrexate® et le MM du Méthotrexate mentionnent la somnolence et des troubles de la parole parmi les effets indésirables.

Le Stockley's Drug Interactions (10ème édition, 2013) signale des cas d'interaction médicamenteuse entre le Méthotrexate et les inhibiteurs de la pompe à proton, dont le Pantoprazole. Dans la littérature, des articles sont disponibles au sujet de l'interaction entre le Méthotrexate et les inhibiteurs de la pompe à proton. Vous en trouverez une sélection ci-jointe.

Le RCP actuel du Ledertrexate® ne décrit pas l'interaction avec le Pantoprazole ; cependant, la firme qui commercialise ce médicament a introduit un dossier ayant, entre autres, pour objet d'ajouter au RCP le risque d'interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce dossier est actuellement en cours d'évaluation au sein de l'AFMPS.

D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité:

- La symptomatologie aspécifique de l'effet indésirable observé dans le contexte d'interaction suspectée.

-La présence de facteurs de risque pour l'effet indésirable observé dans le contexte d'interaction suspectée : - Patiente de 38 ans souffrant d'épilepsie , de psoriasis arthropathique et d'une dépendance aux opiacés."

4.2. Cas 2: Ciprofloxacine et épilepsie

Homme de 56 ans avec comme antécédents : épilepsie / dépendance benzodiazépine/ hyperthyroïdie induite par médicament / suspicion diverticulite.

Traitements en cours: DEPAKINE® 500X1 (normalement 2 mais n'en prenait qu'un)
BROMAZEPAM , intoxication chronique depuis 10 ans 4 X 6 mg /J
INDERAL Retard ®160mg /J
STRUMAZOL® pour hyperthyroïdie induite par CORDARONE®

Evénement : Prise de 1 comprimé de Ciprofloxacine 500 mg et 1 comprimé de Flagyl® 500 mg matin et soir --->épilepsie après la deuxième prise!

Résumé de la réponse du centre belge de pharmacovigilance:

"Possible (code 3) pour Ciprofloxacine.

Selon les critères de classification de l'OMS :

tremblements, les douleurs musculo-squelettiques et les crises convulsives parmi les effets indésirables. Il est connu pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil

épileptogène.
Métronidazole sera également encodé causal, et cela, avec le code 3 (possible)."

4.3. Cas 3: Silodosine et vertiges

Homme de 79 ans avec comme antécédents: FA / stent/ prostatisme sévère / œsophagite / intolérance au lactose.

Traitements en cours: ASAFLOW®
CORDARONE®
SILODYX® (Silodosine)
SINTROM®

Evénement: Prise d'une gélule de Silodyx® 8 mg/soir.

Il a arrêté de lui-même après 5 semaines.

Raisons : il se lève 6 à 7 fois par nuit donc plus souvent (effet inverse!). Apparition d'une dysurie, oligurie, sensation de tête qui tourne. Quand il se lève la nuit, il doit d'abord s'asseoir.

Résumé de la réponse du centre belge de pharmacovigilance:

"Silodosine probable (code 2) en ce qui concerne les vertiges posturaux,
possible (code 3) en ce qui concerne l'augmentation de la fréquence des urines nocturnes, la dysurie et la pauciurie.
Le RCP signale l'hypotension orthostatique, l'augmentation de la fréquence des urines nocturnes, la dysurie et la pauciurie ne sont par contre pas mentionnées.
Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence : 12 rapports de condition aggravée, 7 rapports de dysurie, 4 rapports de nocturie, associés à la prise de la Silodosine."

VI. Mini-enquête auprès de médecins de famille

1. Etablissement d'un questionnaire [annexe 4]

Après une revue de la littérature, et devant le peu de notifications constatées en Belgique, on a voulu interroger un petit échantillon de médecins généralistes sur leurs connaissances de la pharmacovigilance. Un questionnaire a été élaboré, testé sur trois médecins puis retravaillé et enfin distribué lors de séances de GLEM (Groupe Local d'Evaluation Médicale) dans trois groupes différents.

2. Résultats obtenus et orientations suggérées

Le formulaire d'enquête a été soumis à deux groupes locaux d'évaluation de la pratique médicale (GLEM) situés en des endroits éloignés l'un de l'autre . Les formulaires ont été également donnés au groupe d'assistants (2ème master complémentaire MG) participants aux séminaires SPMA (Séminaires de Pratique Médicale Accompagnée) de Mons.

Tous les médecins ont répondu au questionnaire. Un des groupes venait justement d'avoir une séance de formation à la pharmacovigilance humaine.

Sur les 30 médecins, 12 sont des femmes. Ces médecins ont entre 1 et 39 ans de pratique et voient en moyenne 100 patients par semaine (entre 50 et 250). 24 connaissent le système de pharmacovigilance, 12 ont déjà fait au moins une notification dans l'année au CBPH tandis que 3 ne notifient qu'à la firme concernée.

Les contacts avec le CBPH ne s'établissent par e-mail que pour 3 d'entre eux. 9 sur 30 ont reçu une formation à la pharmacovigilance et 21 sur 30 expriment le besoin d'en avoir. 24 sur 30 trouvent que cette formation doit être réalisée au cours d'un GLEM (soirée de formation continue).

On retient principalement comme obstacles à la notification le manque de temps et la méconnaissance du système de PV. D'ailleurs, la demande de formation est très importante.

VII. Conclusion

La pharmacovigilance fait partie de la prévention tertiaire, pratiquer la pharmacovigilance relève de la prévention quaternaire. En tant que médecin généraliste, la prévention fait partie de notre pratique quotidienne, et le *Primum non nocere* est notre priorité. Et pourtant cette notion de pharmacovigilance est peu connue et peu pratiquée comme nous l'apprend notre enquête et les différents articles de la littérature scientifique qui montrent une sous-notification d'effets indésirables chez nous en Belgique comme ailleurs.

Des mesures visant à accroître les connaissances dans ce domaine afin d'augmenter la prise de conscience sur la problématique des effets indésirables doivent être proposées.
La mise en place de formations sur la pharmacovigilance avec des points d'accréditation mais aussi l'intégration de ce chapitre dans le cursus universitaire des étudiants seraient primordiaux.

Au sein de notre maison médicale Espace Temps, nous avons notifié 46 cas en 2013/2014 (16 mois) que nous avons rapportés sur un tableau disponible en ligne et en annexe. On s'est rendu compte de l'importance de ces notifications, et la mise en place de ce système collaboratif nous motive à continuer à nous y intéresser.
Enfin, il serait aussi important de sensibiliser les patients à notifier les effets indésirables étant donné qu'il leur est possible de le faire directement au centre de pharmacovigilance depuis juillet 2012.

VIII. Références

Une bibliographie plus exhaustive a été réalisée sur le site de bibliographie collaborative en ligne http://www.mendeley.com et est disponible sur demande.

1. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004

2. Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements. *Rev Prescrire* ; 23 (240): 417 (2003)

3. Woollam, D. H. Principles of Teratogenesis: Mode of Action of Thalidomide. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 58(7), 497–501 (1965)

4. Lindquist, M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. Drug Information Journal, 42, 409–419 (2008)

5. Duquet, N. La pharmacovigilance en pratique. Journal de pharmacie de Belgique; N° 4 : 97-103(2011/12)

6. Le Digarcher, A., Gribelin, N. Bases de données de pharmacovigilance et accès public. Hospices Civils de Lyon. Thèse de pharmacie. (2011)

7. Hamdani, J. Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) Post-Authorization Pharmacovigilance. Présentation en power point (communication personelle) (2013)

8. Wonca International Classification Committtee. An international glossary for general/family practice. WONCA Classification Committee. Family Practice, 12(3), 341–369 (1995)

9. Jamoulle, M. Prévention quaternaire. Pratiques 63:76–79 (2013)

10. Bentzen, N. Wonca Dictionary of General/Family Practice. Maanedsskr. Copenhagen. (2003)

11. Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. *Rev Prescrire* ; 25 (260): 276 (2005)

12. WHO Uppsala monitoring center. The importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products (2002, July 30)

13. Moride, Y., Haramburu, F. et al. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. British Journal of Clinical Pharmacology, 43(2), 177–81 (1997)

14. Aagaard, L., Strandell, J. et al. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. Analyses of Spontaneous Reports to VigiBase Drug Safety : An International Journal of

Medical Toxicology and Drug Experience ; 35(12), 1171–1182 (2012)

15. Cox, A.R., Anton, C. et al. Correlates of spontaneous reporting of adverse drug reactions within primary care: the paradox of low prescribers who are high reporters. Br J Clin Pharmacol; 69 (5): 529-34 (2010)

16. Campbell, E. G. Doctors and drug companies--scrutinizing influential relationships. The New England Journal of Medicine ;357(18), 1796–1797 (2007)

17. Fugh-Berman, A., Ahari, S. Following the script: how drug reps make friends and influence doctors. PLoS Medicine ; 4(4), e150 (2007)

18. Mintzes, B., Lexchin, J. et al. Pharmaceutical Sales Representatives and Patient Safety: A Comparative Prospective Study of Information Quality in Canada, France and the United States. Journal of General Internal Medicine (2013)

19. Light, D. W., Lexchin, J. et al. Institutional Corruption of Pharmaceuticals and the Myth of Safe and Effective Drugs. Journal of Law, Medicine and Ethics, Fall ; 590–600 (2013)

20. Biagi, C., Montanaro, N. et al. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). European Journal of Clinical Pharmacology, 69(2), 237–44 (2013)

21. Bracchi, R. C. G., Houghton, J. et al. 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. British Journal of Clinical Pharmacology; 60(2), 221–3 (2005)

22. Leone, R., Moretti, U. et al. Effect of pharmacist involvement on patient reporting of adverse drug reactions: first Italian study. Drug Saf ; 36(4): 267-76 (2013)

23. Van Hunsel, F., Harmark, L. et al. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients. An 11-Country Survey. Drug Saf; 35 (1): 45-60 (2012)

24. Bongard, V., Montastruc, J.L. et al. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. Br J Clin Pharmacol ; 54 (4): 433-6 (2002)

25. Blenkinsopp, A., Wilkie, P. et al. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* ; 63 (2):148-56 (2007)

26. Raine, J.M. : Drug safety : reporting systems for the general public; 4916 (August 2012)

27. Bates, D.W., Evans, R.S. et al. Detecting adverse events using information technology. Jamia . M1074; 10 (2): 115-128 (2003)

28. Jamoulle, M., Pestiaux, D. et al. Etude de faisabilité de la mise en place d'une base de données de morbidité en médecine générale en Wallonie et à Bruxelles Rapport final du groupe de chercheurs de la Fédération Wallonie Bruxelles (2011)

IX. Annexes

1. Formulaire de notification (patient)

2. Fiche jaune

3. Tableau des notifications

4. Questionnaire aux médecins

5. Poster

ANNEXE 1

Formulaire de notification (patient)

afmps
agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Formulaire pour les patients

DECLARATION CONFIDENTIELLE D'EFFET INDÉSIRABLE SURVENU SUITE A LA PRISE D'UN MEDICAMENT

1. Effet indésirable

Décrivez le plus précisément possible l'effet indésirable apparu (indiquez tous les symptômes). Indiquez dans quelles circonstances (? ■) l'effet indésirable est apparu. Décrivez son évolution (? ■).

_____

Si des examens (? ■) ont été effectués, indiquez-en la nature et les résultats.

_____

Quand l'effet indésirable est-il apparu?

Date de début: ____ / _____ / _____

Date de fin: ____ / _____ / _____

Et/ou durée de l'effet indésirable: _____

L'effet indésirable est-il apparu dans une des situations suivantes?

- ☐ Mésusage d'un médicament (? ■)
- ☐ Erreur médicamenteuse (? ■)
- ☐ Abus d'un médicament (? ■)
- ☐ Surdosage d'un médicament
- ☐ Exposition au médicament dans le cadre du travail (? ■)
- ☐ Je ne sais pas
- ☐ Non

Quel est le niveau de gravité de l'effet indésirable?

Cochez la case qui correspond le mieux à la gravité des symptômes observés.

- ☐ Léger
- ☐ Désagréable mais sans conséquence sur la vie quotidienne
- ☐ Avec des conséquences sur la vie quotidienne (p. ex. arrêt de travail provisoire, impossibilité de sortir de chez soi)
- ☐ Assez grave que pour devoir consulter un médecin ou un pharmacien
- ☐ Hospitalisation nécessaire
- ☐ A causé un problème très grave, précisez _____
- ☐ A mis la vie en jeu
- ☐ A causé le décès

Quelle est l'évolution de l'effet indésirable?

Cochez la case qui correspond le mieux à l'évolution des symptômes.

- ☐ Disparition des symptômes
- ☐ En cours d'amélioration
- ☐ Guérison avec séquelles
- ☐ Mêmes symptômes toujours présents
- ☐ Aggravation
- ☐ Décès
- ☐ Autre: _____
- ☐ Inconnu

Pouvez-vous donner plus de détails au sujet de l'effet indésirable?

Les symptômes étaient-ils déjà apparus dans le passé? ☐ Non – ☐ Oui

Y a-t-il d'autres causes (? ■) possibles à l'apparition ou à l'aggravation des symptômes observés? ☐ Non – ☐ Oui

Les symptômes ont-ils été traités? ☐ Non – ☐ Oui

Autres données pertinentes? ☐ Non – ☐ Oui

Si oui, pouvez-vous commenter votre réponse?

_____

2. Personne chez qui l'effet indésirable est apparu

Chez qui l'effet indésirable est-il apparu?

- ☐ Chez vous
- ☐ Chez votre enfant
- ☐ Chez une autre personne, précisez

_____

Informations au sujet de la personne chez qui l'effet indésirable est apparu:

Initiales: _____ Poids: _____ kg

Sexe: ☐ Homme ☐ Femme Taille: _____ cm

Date de naissance* ____ / _____ / ou âge*: _____ ☐ ans ☐ mois

(*) S'il s'agit d'un enfant **de moins de 2 ans**, précisez si le(s) médicaments a (ont) été administré(s):

☐ à l'enfant ☐ à la mère lors de l'allaitement ☐ à la mère durant la grossesse, au cours du ☐ 1e ☐ 2e ☐ 3e trimestre ou au cours de la (des) _____ semaine(s) de la grossesse.

Notez ici les affections médicales (? ■)

_____

Notez ici les allergies

_____

Notez ici d'autres informations (p. ex. consommation de tabac, d'alcool, grossesse):

_____

3. Médicament(s)

Il s'agit ici des médicaments disponibles avec ou sans prescription, des vaccins, des préparations à base de plantes, des médicaments homéopathiques, qu'ils soient pris pour une période courte (p. ex. quelques jours ou semaines) ou plus longue (p. ex. quelques mois ou années).

Nom du médicament /produit en majuscules	Comment a-t-il été utilisé ? p. ex. par la bouche, injection	Dose (? ■) utilisée (p. ex. 1 comprimé de 500 mg 1 fois par jour)	Dates de début et de fin d'utilisation **		Pour quelle raison ce médicament a-t-il été pris?	A-t-il été arrêté à cause de l'effet indésirable?***
MEDICAMENT(S) **SUSPECTE(S)**: donnez des renseignements sur le(s) médicament(s) que vous pensez être **responsable(s) de l'effet indésirable**						
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
AUTRE(S) MEDICAMENT(S)/PRODUIT(S): donnez des renseignements sur **tous les autres médicaments/produits** (p. ex. également les compléments alimentaires, le jus de pamplemousse) utilisés au même moment ou peu avant						
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui
			/ /	/ /		☐ Non – ☐ Oui

(**) Si les dates précises ne sont pas connues, combien de temps le médicament a-t-il été pris avant l'apparition de l'effet indésirable ?_____

(***) Si l'utilisation du médicament a été **arrêtée ou diminuée,** après l'apparition de l'effet indésirable, y a-t-il eu **amélioration ou disparition**? ☐ Non - ☐ Oui
Si le médicament **a été à nouveau utilisé**, l'effet indésirable est-il réapparu?
☐ Non - ☐ Oui

Autres informations pertinentes

N° de lot (? ■) du (des) médicament(s) suspecté(s):

_____

S'agissait-il d'un médicament périmé? ☐ Non – ☐ Oui

Autre(s) information(s): _____

4. Données du déclarant

Veuillez indiquer **vos coordonnées**:

Nom: _____ Prénom: _____

Rue: _____ Numéro:_____ Boîte:_____ Code postal: _____ Localité : _____

N° de téléphone: _____/_____ Adresse e-mail: _____ Date : ___ / _____ / _____

Êtes-vous d'accord que l'afmps **vous** contacte dans le cas où de plus amples informations seraient nécessaires? ☐ Non - ☐ Oui

Si plus d'informations médicales sont nécessaires, êtes-vous d'accord que l'afmps contacte votre **dispensateur de soin**?

☐ Non - ☐ Oui, voici ses **coordonnées**:

☐ Médecin généraliste ☐ Spécialiste, précisez _____ ☐ Pharmacien ☐ Autre, précisez _____

Nom: _____ Prénom: _____

Rue: _____ Numéro:____ Boîte:____ Code postal: ____ Localité : _____

N° de téléphone: _____/_____ Adresse e-mail: _____

À envoyer à: patientinfo@afmps.be (après l'avoir sauvé sur votre PC) ou par la poste à:

agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)
Division Vigilance
Eurostation II — Place Victor Horta 40/40 — 1060 BRUXELLES

CONFIDENTIALITE

Toutes les données déclarées par cette fiche, y compris les données concernant l'identité des personnes concernées, sont traitées de façon confidentielle conformément aux dispositions de la réglementation belge et européenne.

*Les données personnelles que vous avez procurées sont traitées par l'afmps dans un but de pharmacovigilance comme notifié à la Commission de la protection de la vie privée. L'afmps respecte les conditions de la **Loi vie privée**.*

REMARQUE

En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou pour avoir plus d'informations, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien ; la déclaration que vous avez faite par cette fiche ne remplace en aucun cas un conseil médical. La déclaration d'un effet indésirable a pour but de contribuer à la surveillance de la sécurité des médicaments et à la garantie que les bénéfices des médicaments l'emportent sur leurs risques.

Vous pouvez trouver plus d'informations sur le système de pharmacovigilance national via le site web www.afmps.be.

ANNEXE 2

Fiche jaune

Eurostation II
Place Victor Horta 40 Boîte 40
1060 BRUXELLES

CENTRE BELGE DE PHARMACOVIGILANCE
POUR LES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN (CBPH)

AGENCE FÉDÉRALE DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTÉ (AFMPS)

Port payé par le destinataire

2009 V1

Pliez selon le pointillé.
Humectez les bords préencollés et pressez.

1. L'administration d'un (des) médicament(s) mentionné(s) au verso a-t-elle été **arrêtée**, suite à l'apparition de l'effet indésirable (= dechallenge) ? ☐ NON ☐ OUI. Précisez le(s)quel(s) :

2. Si OUI à la question 1 : l'arrêt de l'administration a-t-il été suivi d'une **amélioration** ou d'une **disparition** de l'effet indésirable ? ☐ NON ☐ OUI

3. Si OUI à la question 2 : un (des) médicament(s) supprimé(s) a-t-il (ont-ils) été **réadministré**(s) (= rechallenge) ? ☐ NON ☐ OUI. Précisez le(s)quel(s) :

4. Si OUI à la question 3 : y a-t-il eu **réapparition** de l'effet indésirable ? ☐ NON ☐ OUI

AUTRES OBSERVATIONS :

4. DONNÉES DU NOTIFICATEUR

Nom - Prénom :
Titre (+ spécialité si d'application) :

Numéro INAMI :
Rue - Numéro :
Code postal - Ville/Commune :
Tél : Fax :
Adresse e-mail :

Date : Signature :

CONFIDENTIALITÉ

*Toutes les données notifiées par cette fiche, y compris les données concernant l'identité du notificateur, sont traitées de façon **confidentielle** conformément aux dispositions de la législation belge et européenne.*

Si vous avez des questions relatives à la notification d'un effet indésirable, veuillez consulter le site web www.afmps.be ou envoyer un mail à l'adresse adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

CACHET

NOTIFICATION CONFIDENTIELLE D'EFFET INDÉSIRABLE POUVANT ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT

1. DONNÉES DU PATIENT

DONNÉES PERSONNELLES

Initiales .....
Sexe ☐ M ☐ F
Poids ..... kg
Taille ..... cm
Date de naissance . . / . . / . . . . ou âge ..... ☐ mois ☐ ans

S'il s'agit d'un nouveau-né, précisez si le(s) médicament(s) a (ont) été administré(s) :

☐ au nouveau-né ☐ à la mère lors de l'allaitement
☐ à la mère durant la grossesse : trimestre de grossesse : ☐ 1er ☐ 2e ☐ 3e

AFFECTIONS ACTUELLES

ALLERGIES CONNUES

ANTÉCEDENTS SIGNIFICATIFS p.ex. médicaux, neuro-psychiatriques, chirurgicaux

DÉPENDANCES p.ex. alcool, tabac, drogue, médicaments

2. EFFET INDÉSIRABLE

*Veuillez **décrire** l'effet observé **en détail**, en spécifiant son **intensité**. Précisez si l'effet constaté est l'**aggravation** d'une pathologie existante. Si des **examens complémentaires** ont été effectués, précisez lesquels et donnez-en les résultats. Vous pouvez également inclure à votre convenance un rapport d'hospitalisation ou d'examens complémentaires (anonymisés).*

NATURE ET INTENSITÉ

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

DATES DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Date de début . . / . . / . . . .
Date de fin . . / . . / . . . .
Et/ou durée de l'effet indésirable

CRITÈRES DE GRAVITÉ (OMS)

Avez-vous observé un des événements suivants ?

☐ OUI. Précisez lequel :
- ☐ Décès
- ☐ Mise en jeu du pronostic vital
- ☐ Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
- ☐ Incapacité ou invalidité importante ou durable
- ☐ Anomalie/malformation congénitale
- ☐ Autre événement médicalement significatif. Précisez lequel :

☐ NON

ÉVOLUTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

☐ Inconnue
☐ Guérison sans séquelle
☐ Guérison avec séquelles. Précisez lesquelles :

☐ Amélioration en cours
☐ Pas d'amélioration
☐ Décès

À quelle date avez-vous constaté l'évolution indiquée ci-dessus ? . . / . . / . . . .

Y A-T-IL EU UN TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DE L'EFFET INDÉSIRABLE ?

☐ Non connu
☐ NON
☐ OUI. Précisez lequel :

3. MÉDICAMENT(S)

*Veuillez noter ci-dessous (en MAJUSCULES), si possible, **tous** les médicaments pris par le patient au moment de l'effet indésirable ou quelque temps avant son apparition (y compris les médicaments utilisés pour les affections chroniques et les médicaments en délivrance libre si vous en avez connaissance). IMPORTANT ! Veuillez **souligner** le(s) médicament(s) que vous **suspectez**.*

Nom des médicaments en majuscules (soulignez les médicaments suspectés)	Voie d'administration	Posologie : Dose unitaire et fréquence d'administration	Dates d'administration :		Indication
			Début*	Fin*	

(*) Si les dates ne sont pas connues, précisez, si possible (même approximativement), la **durée** du traitement **avant** l'apparition de l'effet indésirable.

ANNEXE 3

Tableau des notifications

Last modified Wed Apr 30 2014 10:16:11

Initié en 2013
Ce tableau est mis à jour au fur et à mesure de l'apparition de nouveaux cas.

Pharmacovigilance en médecine générale 2013 / 2014
Tableau des notifications au Centre Belge de Pharmacovigilance Humaine

Djamila Chibani, Marc Jamoulle, Anne Pascal Henry, Geoffroy Laurent, Ibrahim Lassoued,
médecins de famille, Gilly, Belgique

i) Les informations reprises dans ce tableau proviennent exclusivement des consultations des médecins cités ci-contre et les patients donnent leur accord pour leur publication en ligne et anonyme
ii) La probabilité que les produits pharmaceutiques cités aient causé l'effet indésirable est évoquée aux fins d'autocontrôle du travail de ces mêmes médecins
iii) L'information ici rassemblée ne représente pas l'opinion de l'Organisation Mondiale de la Santé

#	.	Sex	Age	Problème(s) de santé en cours	Traitements usuels noms commerciaux	Produit(s) suspecté(s) DCI	Effet(s) secondaire(s) suspecté(s)	Gravité (OMS B vital C hospit D déces E incapacité F malf.conge X autres: pré	Code échelle OMS attribué par le CBPH et principaux commentaires 1 certain 2 probable 3 possible 4 improbable 5 non classifié 6 non classifiable
46	29/04/14	F	76	Insuffisance rénale / FA / HTA Depuis 3 semaines, apparition soudaine par trois fois et sans raison ni frottement ni choc de mini suffusions hémorragiques punctiformes sur le dos de la main, avec apparition spontanée d'une goutte de sang, laissant une mini trace érythémateuse circulaire de trois mm de large. Par ailleurs, la patiente décrit l'apparition de minis hématomes sous-cutanés qui surviennent avec une légère sensation douloureuse fugace et un halo bleuté sous-cutané. Elle signale le fait à son mari en disant ; j'ai encore une petite veine qui pète). La patiente présentait déjà de larges plages de varices sous-cutanées violacées de la face antérieure des jambes dont elle dit qu'elle sont maintenant plus douloureuses mais pas plus étendues. Une biologie du 13 janvier montre un facteur de von Willebrand à 210% (normes 50-150) et le 10 mars de 314% (normes 50-160). Le 13 janvier le PTT est à 51% et à 27% le 10 mars. Une hématologue consultée par téléphone conseille de diminuer la dose à 15mg. Le Fvw n'est pas alarmant. Sources (doc : http://atvb.ahajournals.org/content/21/5/731.full http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre8/antagonis.html) On conseille aussi l'arrêt de l'AAS. Dans le doute je suspends le Xarelto. On convient avec la patiente de se revoir dans une semaine pour un contrôle de la coagulation.	Sous Cozaar plus / Cordarone / Xarelto / Asaflow / Zyloric / Halcion / Alprazolam sous Xarelto depuis le mois d'août (8 mois) un co à 20mg par jour	Rivaroxaban (Xarelto)	Saignement cutané spontané et sous-cutané	X	Avis reçu le 30/04/14: le NTHC (Namur Thrombosis and Hemostasis Center) conseille, dans son guide d'information pour les médecins, de retarder la prise suivante de Xarelto ou d'interrompre le traitement et de rechercher l'étiologie et de traiter la cause sous-jacente, en cas de saignements légers. http://www.uclmontgodinne.be/gorganimedical.php?action=servicedetail&serviceid=143#infomedecins Sur cette page (et dans le Répertoire Commenté des Médicaments), on peut également voir que l'Amiodarone est un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P et que le Losartan, le Triazolam et l'Alprazolam sont des substrats du CYP3A4. Il y a donc un risque d'interaction pharmacocinétique par inhibition et/ou par compétition. D'autre part, la patiente prenant également de l'Asaflow, il y a un risque d'interaction pharmacodynamique. La notification sera évaluée de façon plus approfondie et vous recevrez comme d'habitude, d'ici peu, un rapport d'évaluation complet.
45	24/04/14	F	66	Sevrage Codéine. Elle a consulté pour dépendance au Dafalgan codeine dont elle prend 15 co par jour depuis dix ans soit Paracétamol 500mg + codéine, phosphate 30mg X 15 soit 450mg de codeine par jour et 7.5 gr de Paracétamol par jour(et non 240mg comme annoncé dans le cas 38). Notons qu'il y a 18 ans, la patiente a été victime d'une intoxication par un sirop pour la toux à base de codeine qui a été soignée avec succès en six mois par substitution par Méthadone. Pour maîtriser cette nouvelle dépendance, un essai thérapeutique à base de Méthadone a dû être arrêté par interaction avec le Plaquenil (cas 38). Depuis début avril, la patiente a été mise sous Buprénorphine 2mg dont elle prend 2mg le matin et 1 mg le soir, ce qui la substitue parfaitement et en même temps a un effet antidouleur remarquable sur ses douleurs de polyarthrite. L'association Plaquenil / Buprénorphine est parfaitement tolérée.	PR traitée Humira Lederthrexate Acide folique Cortisone Plaquenil 2co /jr Tout ce traitement a été arrêté volontairement par la patiente sauf le Plaquenil (même patiente que le cas 38).	Sevrage codéine	La patiente avait perdu sa sagacité intellectuelle et son plaisir de lire, son élan vital. Elle était assaillie d'idées suicidaires, la douleur n'était de toute façon pas contrôlée.	X	En attente.
44	22/04/14	F	80	Diagnostics: FIBRILLATION AURICULAIRE OU FLUTTER (06/01/2014) HEPATITE C CHRONIQUE (09/06/1985) CATARACTE (F92.002) (10/01/2006) INSUFFISANCE CARDIAQUE SUR CARDIOPATHIE HYPERTENSIVE (10/01/2007)	Traitement en cours: BURINEX COMPR 20X 5MG 1 comprimé le matin CORDARONE COMPR 60X 200MG 1 comprimé le matin OLMETEC COMPR 28X 40MG 1 comprimé le matin SINTROM COMPR 100X 1MG	Acenocoumarol (Sintrom)	A l'occasion d'un effort léger, apparition d'un hématome de l'épaule droite. L'échographie révèle un syndrome de déchirure musculaire ancien sous-jacent .On doit arrêter le Sintrom. Une ponction sous écho est prévue après arrêt du Sintrom. note ; site intéressant ; http://www.docteur-hellgren.com/index.php?pr=sintron	X	En attente.

43	17/04/14	F	66	Femme de 66 ans. Elle sort de l'hôpital où elle a été vue par un neurologue. On a découvert un néo du poumon très localisé et a bénéficié d'une lobectomie supérieure droite . Elle suit une chimiothérapie. En raison d'ATCD de thrombose cérébrale, le neurologue la met sous Atorvastatine alors qu'elle n'a pas d'hypercholestérolémie. Je la vois le 18 mars et fait arrêter l'Atorvastatine prescrite sans raison. Le 23 mars, le neurologue la revoit, dit que j'ai raison, mais represcrit l'Atorvastatine que la patiente commence alors à prendre fin mars. Le 8 avril elle est épuisée, fatiguée, a mal aux jambes depuis le début de la prise de l'Atorvastatine. La marche est devenue très difficile. On renonce à une chimiothérapie ce jour là tellement elle est fatiguée et dépérit alors que les paramètres biologiques sont excellents. Elle revoit son pneumologue qui conforte mon avis et fait arrêter l'Atorvastatine. Cinq jours après l'arrêt, la fatigue est en régression et les douleurs aux jambes ont disparu.	Traitement en cours: ACETYLCYSTEINE EG COMPR EFFERV 10X 600MG 1 comprimé le matin ASAFLOW COMPR EC 56X 160MG 1 comprimé au coucher ATORVASTATIN APOTEX COMPR 28X 20MG 1 comprimé au coucher LYRICA CAPS 56X 75MG 1 capsule le matin , 1 le soir Carboplatine Navelbine Zofran Solu-médrol Litican	Atorvastatine	Fatigue extrême, difficulté sévère à la marche, épuisement	X	En attente.
42	15/04/14	F	41	Cocaïnomane Heroïnomane AVC sur coke marche avec bequilles	Traitements en cours: FLUOXETINE 40mg/jr DESO 30 0,03/0,15 3X 21 COMPR NOZINAN COMPR 20X 100MG PANTOMED COMPR EC 100X 20MG 1 comprimé à jeun SERETIDE DISKUS DOS 60 50MCG/500MCG 1 inhalation le matin , 1 le soir TRAZODONE MYLAN COMPR 90X 100MG 1 comprimé au coucher VENTOLIN AEROSOL DOS 200D 100 MCG/DOSE 1 inhalation le matin , 1 à midi , 1 le soir	Fluoxétine	Depuis AVC, crises de colère incontrôlées insomnies ++ anxiété++ nervosité ++ labilité émotionnelle++ Stop Fluoxétine, on remplace par Trazolan Patiente revue après une semaine . Depuis l'arrêt de Fluoxétine, les crises de colère ont quasi disparu.	X	En attente.
41	11/4/201	M	56	Apparition d'une éruption psoriasiforme une dizaine de jours après le début de la prise de Bisoprolol ; effet secondaire décrit dans la notice et sur uptodate (<1%) Patient souffrant déjà de Psoriasis. Problèmes en cours: DIABETE DE TYPE 2 (26/02/2013) contrôlé par régime seul PSORIASIS LOCALISE (08/11/2010) LOMBO-SCIATALGIE (25/02/2006) MALADIE DE L'OESOPHAGE (04/09/2006)	BISOPROLOL EG COMPR 28X 2,5MG 1 co le matin--> Stop DOVOBET GEL 60 G0,5/50	Bisoprolol	Eruption psoriasiforme	X	En attente.
40	7/4/2014	F	38	Suspicion d'une interaction médicamenteuse délétère pour la patiente avec cas complexe de psoriasis arthropathique sévère traité par Méthotrexate et Prednisolone. Epilepsie post médicamenteuse sévère (Valproate et Phénobarbital), dépendance aux opiacés post Tramadol (sous Buprénorphine). Oesogastrite avec Hélicobacter pylori mutlirésistant (Pantoprazole 40). La patiente est somnolente toute la journée, est vaseuse et a du mal à parler correctement. Elle dit que ce phénomène est apparu depuis qu'elle a reçu le Pantoprazole 40mg 1co/jr soit depuis le 03 mars donc 14 jours. Je la revois le 8/04. Elle a arrêté le Pantoprazole et 3 jours plus tard elle n'était plus somnolente. Pas trouvé d'interaction médicamenteuse sur uptodate.	CILEST 0,035/0,25 3X 21 COMPR DEPAKINE 145/333 50 COMPR CHRONO 500 1 compr. Chrono 500 (lib. prolongée, séc.) le matin , 1 le soir GARDENAL COMPR 20X 100MG 1 comprimé au coucher LEDERTREXATE COMPR 30X 2,5MG PANTOPRAZOLE EG COMPR EC 98X 40MG 1 comprimé à jeun PARACETAMOL MYLAN COMPR 100X 500MG 2 comprimés le matin , 2 à midi , 2 le soir PREDNISOLONE 1 gélule le matin SUBUTEX COMPR SUBLING 7X 8MG 1 comprimé le matin	Pantoprazole	Somnolence sévère	X	Possible (code 3) selon les critères de classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Pantoprazole EG® ne décrit pas d'interaction avec les médicaments pris de façon chronique par la patiente (Cilest®, Dépakine Chrono® 500, Gardenal®, Ledertrexate®, Paracétamol, Prednisolone, Subutex®). Le Micromedex (MM) du Pantoprazole fournit une revue détaillée des interactions médicamenteuses avec entre autres un risque d'interaction avec le Méthotrexate, avec comme conséquence un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du Méthotrexate ou de ses métabolites. Or, le RCP du Ledertrexate® et le MM du Méthotrexate mentionnent la somnolence et des troubles de la parole parmi les effets indésirables Le Stockley's Drug Interactions (10ème édition, 2013) signale des cas d'interaction médicamenteuse entre le Méthotrexate et les inhibiteurs de la pompe à proton, dont le Pantoprazole. Dans la littérature, des articles sont disponibles au sujet de l'interaction entre le Méthotrexate et les inhibiteurs de la pompe à proton. Vous en trouverez une sélection ci-jointe. Le RCP actuel du Ledertrexate® ne décrit pas l'interaction avec le Pantoprazole ; cependant, la firme qui commercialise ce médicament a introduit un dossier ayant, entre autres, pour objet d'ajouter au RCP le risque d'interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce dossier est actuellement en cours d'évaluation au sein de l'afmps. D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité: La symptomatologie aspécifique de l'effet indésirable observé dans le contexte d'interaction suspectée. La présence de facteurs de risque pour l'effet indésirable observé dans le contexte d'interaction suspectée : Patiente de 38 ans souffrant d'épilepsie post-médicamenteuse, de psoriasis arthropathique et d'une dépendance aux opiacés (post-Tramadol®) La comorbidité importante
39	2/4/2014	M	78	Lente augmentation des GGT. Essai ; suppression Paracétamol et Bétahistine qui passent par le foie. Betahistine ; Hepatic impairment: Use with caution; primarily undergoes hepatic metabolism. Essai Tramadol goutte comme antidouleur.	Bétahistine 2 co/jr et Paracétamol à la demande. Tamsulosine 4mg/jr , Asaflow 1/jr Euglucon 1co/jr	Bétahistine 2 co/jr et Paracétamol	Stéatose hépatique et augmentation progressive des GGT. Résultats prise de sang dès GAMMA-GT: : 05/02/2014 : 269 U/L ((8 - 49)) : 15/07/2013 : 255 U / L (([15 - 85])) : 27/02/2013 : 168 U/L (([8 - 49])) : 04/01/2012 : 105 mU/ml (([8 - 49])) : 03/08/2011 : 71 mU/ml (([8 - 49])) : 09/03/2011 : 52 mU/ml (([8 - 49])) : 31/03/2010 : 52 mU/mL (([8 - 61])) : 24/07/2009 : 57 mU/mL (([8 - 61])) : 11/05/2009 : 57 mU/mL (([8 - 61]))	X	En attente.
38		F	66	Patiente de 66 ans, en traitement de substitution par Méthadone 20mg/jr pour dépendance sévère à la codeine (240mg/ jr < plusieurs années). Par ailleurs, elle souffre de polyarthrite rhumatoïde traitée notamment par Plaquenil (HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE 200 mg) 2 par jour.	Méthadone 20mg/jr Plaquenil 1co/jr	Hydroxychloroquine (Plaquenil) interaction avec Méthadone	La Méthadone a été commencée le 28 mars à 20mg. Le Plaquenil est pris en même temps. La patiente constate une augmentation des battements du coeur le premier jour. Le lendemain, elle reprend la Méthadone et reprend un comprimé de Plaquenil. Elle constate à nouveau des irrégularités de son rythme cardiaque, accompagnées de malaises nauséeux. Elle decide alors d'elle-même de ne plus prendre le Plaquenil. La recherche en ligne ne donne pas d'info sur cette interaction. Le cardiologue consulté par téléphone n'en connait pas non plus mais envoie un SMS dix minutes plus tard faisant état d'allongement du QT avec Plaquenil. On convient de stopper la Méthadone.	A	En attente.

37		M	50	Patient dépressif chronique en bonne évolution	Sevrage progressif Edronax et Risperdal	Edronax (Reboxétine) Risperdal (Rispéridone)	Le patient est traité depuis plusieurs années par ces deux produits. Il a procédé à un sevrage progressif. Un mois après l'arrêt définitif, il voit apparaître des symptômes divers; douleurs dans les jambes, deux épisodes d'énurésie, paresthésies des cuisses et du périnée, paresthésies diverses. Une mise au point détaillée écarte un syndrome neurologique .	X	La relation de causalité entre l'effet indésirable et les médicaments (EDRONAX® et RISPERDAL®) nous paraît comme étant actuellement possible (code 3) selon les critères de classification de l'OMS. Le RCP d'EDRONAX® (Réboxétine) signale que des cas de symptômes de manque incluant céphalées, vertiges, nervosité et nausées ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation. Par ailleurs, les douleurs au niveau des jambes et l'endormissement au niveau de l'entre-jambe ne sont pas décrits dans un contexte de sevrage. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'article rapportant des cas de symptômes de sevrage en rapport avec la Réboxétine. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 7 rapports de syndrome de sevrage médicamenteux associés à la prise de Réboxétine. Le RCP de RISPERDAL® (Rispéridone) signale le syndrome de sevrage parmi les effets indésirables. Des symptômes aigus de sevrage, incluant nausée, vomissement, sudation, et insomnie ayant été très décrits .La survenue de mouvements anormaux involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) a également été rapportée. Des cas de mouvements involontaires ont été décrits. Vous en trouverez une sélection ci-jointe1. Par ailleurs, les douleurs au niveau des jambes et l'endormissement au niveau de l'entre-jambe ne sont pas décrits dans un contexte de sevrage. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 94 rapports de syndrome de sevrage médicamenteux associés à la prise de Rispéridone.
36		M	25	Oesophagite ulcérée à Hélicobacter Pylori	Flagyl 500X2 / Biclar 500 X 2 / Omeprazole 20 mg X 1	Métronidazole (Flagyl)	Au 5 ème jour de la prise: mauvais goût dans la bouche le matin au réveil,piccotements au niveau de la langue et des joues, les boissons sucrées ont un goût amer, goût poisson, perte d'appétit. Il est allé aux urgences avec une sensation d'angoisse. 24h après l'arrêt de tous les produits,la dysgueusie et l'angoisse ont disparu et l'appétit est revenu. Il persiste encore un certain endormissement de la langue et des joues (comme si on l'avait anesthésié pour les dents).	X	Possible (code 3) pour Flagyl®, Biclar® et l'Oméprazole. o FLAGYL® Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Flagyl® et le Micromedex (MM) du Métronidazole signalent des troubles du goût, de l'anorexie ainsi que divers troubles psychiatriques parmi les effets indésirables. Ces documents ne décrivent pas de paresthésie au niveau de la langue et des joues mais signalent des neuropathies sensitives périphériques comme effet indésirable, dans la catégorie de celui apparu chez le patient. o BICLAR® Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Biclar® signale une modification du goût et des troubles transitoires du système nerveux central avec entre autres des psychoses, parmi les effets indésirables. Le Micromedex (MM) de la Clarithromycine fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres des troubles du goût et de l'anxiété. o Oméprazole Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Losec®, médicament de référence pour l'Oméprazole, signale des effets psychiatriques (tels que agitation et dépression), des paresthésies et des troubles du goût parmi les effets indésirables. Le Micromedex (MM) de l'Oméprazole fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres des effets psychiatriques (tels que agressivité et dépression). La paresthésie est décrite, mais dans un cas rapportant des troubles musculaires. L'anorexie est également décrite, mais dans des contextes de néphrite interstitielle ou d'insuffisance hépatique.
35		M	71	HTA/ Hypercholestérolémie	Crestor 5 mg/jour, Lipanthyl 145 mg/jour, Loortan 1co/jr	Rosuvastatine (Crestor) / Fenofibrate (Lipanthyl)	Son docteur est retraité. il vient à la consultation pour renouveler son ancien traitement. On décide de stopper les hypolipémiants pour savoir s'il en a vraiment besoin. Quinze jours plus tard il revient à la consultation en disant qu'il trouve curieux de ne plus avoir mal aux jambes. Depuis l'arrêt des 2 médicaments , il se sent mieux.	X	Possible (code 3) pour le médicament Crestor . Possible (code 3) pour le médicament Lipanthyl. o CRESTOR® Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Crestor signale les myalgies parmi les effets indésirables. Le RCP mentionne également en section 4.5 (Interactions) «Lorsqu'ils sont administrés en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, le Gemfibrozil, le Fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (supérieures ou égales a 1 g/jour) accroissent le risque de myopathie, probablement en raison du fait qu'ils sont capables d'induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie » Le Micromedex (MM) de la Rosuvastatine fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres les myalgies. o LIPANTHYL® Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Lipanthyl signale les myalgies diffuses parmi les effets indésirables. Le RCP mentionne également en section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) «…le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase…». Le Micromedex (MM) du Fénofibrate fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres les myalgies. Le Micromedex (MM) signale un risque d'interaction majeure entre la Rosuvastatine et le Fénofibrate pouvant induire un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse.
34		F	50	Varices membre inférieur	_	Polidocanol (Aethoxysklérol)	Elle a reçu une injection locale Aethoxysklérol (Polidocanol) fin décembre 2013. Soit après une semaine, elle a eu une urticaire géante disséminée sur l'ensemble du corps y compris près de la zone d'injection du mollet, suivi d'un érysipèle.	A	Certain (code 1) pour le Polidocanol. Le RCP signale des dermatites allergiques, une urticaire de contact et diverses anomalies au site d'injection avec entre autres une irritation, du prurit. Dans la littérature, nous avons trouvé un article rapportant un cas d'urticaire généralisée retardée.
33		M	79	FA/ Post stent / Prostatisme sévère /Oesophagite / Intolérance au lactose	Asaflow/Cordarone / Silodyx / Sintrom	Silodosine (Silodyx)	Prise d'1 gélule de Silodyx 8mg/soir. Il a arrêté de lui-même après 5 semaines. Raisons : il se lève 6 à 7 fois par nuit donc plus souvent (effet inverse!). Apparition d'une dysurie, oligurie,sensation de tête qui tourne. Quand il se lève la nuit, il doit d'abord s'asseoir.	X	Silodosine probable (code 2) en ce qui concerne les vertiges posturaux, possible (code 3) en ce qui concerne l'augmentation de la fréquence des urines nocturnes, la dysurie et la pauciurie. Le RCP signale l'hypotension orthostatique, l'augmentation de la fréquence des urines nocturnes, la dysurie et la pauciurie ne sont par contre pas mentionnées. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence : - 12 rapports de condition aggravée, - 7 rapports de dysurie, - 4 rapports de nocturie, associés à la prise de la Silodosine.
32		M	62	Artérite membres inf/ Coronarite / Hypercholestérolémie / HTA / Tabagisme/ AIT	Amlor / Asaflow / Atorvastatine / Co-lisinopril/ Ezetrol	Ezétimibe (Ezetrol)	Il a pris le l'Ezetimide prescrit par un cardiologue pendant 3 semaines et l'a arrêté spontanément pour dorsalgies et myalgies. Les douleurs ont disparu après une semaine et il n'a plus repris le médicament car il avait trop peur de le reprendre. Il n'arrivait plus à marcher tellement il avait mal au bas du dos.	X	Probable (code 2) pour l'Ezétimibe. Le RCP signale les myalgies, les douleurs lombaires et la faiblesse musculaire parmi les effets indésirables de l' Ezetrol® co-administré avec une statine, ce qui est le cas du patient, traité avec Atorvastatine. Depuis la mise sur la marché de ce médicament, des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés, et que la plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient une statine de façon concomitante à EZETROL. Il est également mentionné que tous les patients débutant un traitement par EZETROL doivent être informés du risque d'atteinte musculaire, et doivent signaler rapidement toute sensibilité douloureuse, toute douleur ou faiblesse musculaires inexpliquées.
31		F	49	Migraine	Topiramate (Topamax)	Topiramate (Topamax)	Sous Topamax pour migraine, efficace mais perte de la perception du pétillant dans les boissons et donc ne boit plus de bière ni de coca.	X	Possible (code 3) pour le Topiramate. Divers effets indésirables neurologiques pouvant expliquer la perte de la perception du pétillant dans les boissons gazeuses et les picotements au niveau des mains : dysgueusie, hypogueusie, hypoesthésie, paresthésie.

30		F	45	Anxiété phobique / Epilepsie / Migraine	Topamax / Convulex / Sumatriptan / Zyprexa/Clozan	Topiramate (Topamax)/ Valproate (Convulex)	Elle se plaint, avec confirmation par le compagnon, de perturbations de la mémoire tant de la mémoire de travail que de faits anciens, et cela quelques mois après le début de la prise de Convulex et Topamax.	X	Possible (code 3) pour le médicament Topamax. Possible (code 3) pour le médicament Convulex. Possible (code 3) pour le médicament Zyprexa. Non classifiable (code 6) pour le médicament Clozan. o TOPAMAX® Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Topamax signale la détérioration de la fonction cognitive. Le RCP mentionne plus spécifiquement les troubles de l'attention et de la mémoire ainsi que l'amnésie parmi les effets indésirables. Le Micromedex (MM) du Topiramate fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres les troubles cognitifs et les troubles de la mémoire. o CONVULEX® Pas les problèmes de mémoire comme effet indésirable. Le Micromedex (MM) de l'Acide valproïque fournit entre autres un cas de démence réversible chez une jeune femme de 21 ans. Les problèmes de mémoire et l'impact sur les activités intellectuelles se sont améliorés à l' arrêt du traitement. L'amnésie est également signalée comme effet indésirable pour le Valproate semisodium. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 334 rapports d'amnésie associés à la prise de l'Acide valproïque. ZYPREXA® sera également encodé comme médicament suspecté d'avoir joué un rôle causal dans l'apparition de l'effet indésirable, et cela, avec le code 3 (Possible). Pour les raisons suivantes: le Micromedex (MM) de l' Olanzapine fournit une revue détaillée des effets indésirables avec entre autres l'amnésie. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 203 rapports d'amnésie associés à la prise de l' Olanzapine.
29		M	56	Angor / Apnée du sommeil sous CPAP	Furosémide / Asaflow/ Simvastatine / Oméprazole	Loprazolam (Dormonoct)	Il a pris 0.5co de Dormonoct 30min avant d'aller au lit. Après une demi-heure, il commence des hallucinations, voit des gros cactus un peu partout et des trucs bizarres qui bougeaient devant les yeux, comme des gros nuages. Il s'est endormi, a fait de nombreux cauchemars. Réveillé à 07h du mat, il se sentait mal; palpitations, accélération du rythme cardiaque et vertiges qui ont duré toute la journée.	X	Probable (code 2) pour Loprazolam. Réactions psychiatriques et paradoxales telles que des hallucinations, des cauchemars, de la nervosité et de l' agitation (…). Les vertiges . les palpitations ne sont par contre pas rapportées en tant que telles. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) n'a permis de mettre en évidence aucun rapport de palpitations ou d'accélération du rythme cardiaque. 1 rapport de tachycardie ventriculaire a cependant été associé à la prise de Loprazolam.
28		M	62	Diabète/ HTA	Daonil / Metformine / Losartan / Barnidipine	Barnidipine (Vasexten)	Le patient a pris 1co de Vasexten(Barnidipine) en plus du Losartan. Il a pris le 1er co le soir vers 21h . Il s'endort à 22h30 et se réveille vers minuit avec des maux de tête violents. Il a repris un co le lendemain soir et s'est à nouveau réveillé avec des maux de tête. Il en a pris le troisième jour, idem. Ensuite, il a arrêté et les maux de tête ont disparu. Il n'a jamais de maux de tête d'habitude. La liaison entre le produit et les maux de tête ne fait aucun doute pour lui.	X	En attente.
27		M	29	Dépendance tabagique / Emphysème / Pneumothorax	_	Cigarette électronique	Le patient a fumé 3ml en trois jours (dans un ml il y a 0.11mg de nicotine). Il a spontanément arrêté après 3 jours car se sentait très nerveux et avait perdu l'appétit.	X	Non classifiable (code 6) pour la cigarette électronique. Pas de description de perte d'appétit mais une incommodité gastro-intestinale, pas la nervosité mais des palpitations et des troubles du sommeil. La dépression et les troubles du sommeil comme effet indésirable dans la catégorie de celui apparu chez le patient. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 63 rapports de nervosité et 168 rapports de diminution de l'appétit associés à la prise de nicotine.
26		F	79	Tassement ancien ostéoporotique en L2/ Troubles ioniques (hyponatrémie légère et hyperkaliémie) sur diurétiques et sur SSRI/ Décompensation cardiaque aiguë / Cardiopathie hypertensive /Fibrillation auriculaire anticoagulée par antivitamine K / Infection nosocomiale : pneumopathie d'inhalation résolutive/ Confusion sévère multifactorielle transitoire Hépatite C	Temesta expidet 1mg 1x/j Remergon Soltab 15mg 1x/j Cordarone	Buprénorphine patch (Transtec)	Effets indésirables des médicaments, épilepsie non convulsive	B,C	Probable (code 2) pour Buprénorphine. La perte d'appétit, les nausées, la fatigue, la confusion parmi les effets indésirables mais pas l'épilepsie. Le RCP du Transtec® signale que ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas de troubles convulsifs et de troubles de la conscience. Il mentionne également, en section 4.5 Interactions, qu'une majoration des effets sur le système nerveux central est possible lors de l'administration concomitante avec, entre autres, des hypnotiques, des sédatifs et des antidépresseurs ; or, la patiente est également traitée par Remergon Soltab® (Mirtazapine, 15 mg 1x/jour) et Temesta Expidet® (Lorazépam, 1 mg 1x/jour). Une interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 est également mentionée ; or, la patiente est également traitée par Cordarone® (Amiodarone, inhibiteur CYP3A4). Le Petit Manuel de Pharmacovigilance de la Revue Prescrire mentionne, dans le profil d'effets indésirables des opioïdes, des convulsions. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence : - 143 rapports de tremblements, - 83 rapports de convulsions Grand Mal, associés à la prise de la Buprénorphine.
25		M	44	Dépendance opiacés / HTA / Oesophagite / Dépendance aux BZD/ Syndrome des jambes sans repos	Methadone 7mg 1x /jr Lorazepam 2mg 1 co le soir Tritace 5mg 1X/Jr Omeprazole 20mg 1 x /jr Diazepam 10mg 2X/jr Pramipexole 1 co/soir	Pramipexole (Sifrol)	Le patient prend 1co entier prescrit pour syndrome des jambes sans repos. Effet 1 : le médicament provoque une somnolence nocturne et diurne inhabituelle pendant 48h. Effet 2: le patient n'en prend plus pendant 15 jours mais vu l' intensité du problème des jambes sans repos, il en reprend mais par précaution il ne prend qu'un demi co. Deuxième prise de Sifrol : 0.5 co, 5 minutes après la prise du produit, plusieurs syncopes successives, il chute en avant et se cogne la tête. Ambulance, hospitalisation. L'ambulancier a constaté une bradycardie à 40, ce qui a provoqué la décision d' hospitaliser.	B	Probable (code 2) pour le Sifrol. Somnolence et accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, hypotension parmi les effets indésirables. Une revue détaillée des effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques avec entre autres hypotension et attaque de sommeil (avec un risque accru d'apparition lors d'une thérapie sédative concomitante). Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 14 rapports de bradycardie associés à la prise de la Pramipexole.
24		M	72	Dépression	0,5ml de Solian /jr	Amisulpride (Solian)	La famille me déclare que monsieur est désinhibé depuis la prise du solian: il fait la bise aux copines de son épouse, il les touche au niveau du dos, bras (famille musulmane et trouve cela fort gênant).	X	Non classifiable (code 6). Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'article au sujet de la désinhibition en rapport avec l' Amisulpride. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 1 rapport de désinhibition associé à la prise de l'Amisulpride.Une recherche dans la banque de données européenne (EudraVigilance) a permis de mettre en évidence 1 rapport de désinhibition associé à la prise d'Amisulpride.
23		M	11	Anoxie néonatale Troubles cognitifs type dyslexie Problème de concentration	Méthylphénidate de 5 à 9 ans/ Aripiprazole (Abilify) / Risperdal	Méthylphénidate (Rilatine)	Un pédopsychiatre l'a mis sous Rilatine pendant 3 ans, et sur la fin il voyait la vie en noir. Il a donc été sous Rilatine de 5 à 9 ans (c'est moi qui l'ai fait arrêter) ensuite le pédo psy l'a mis sous Risperdal et puis sous Abilify et là il a fait un syndrome malin neuroleptique avec dystonie faciale sévère (2011). Parfois bourré de tics dit la maman : effet à long terme des médicaments ? Persistance des conséquences à long terme de la prise d'Abilify ?	X	Non classifiable (code 6). Pour la Rilatine®, le Risperdal® et l'Abilify®, une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 92 rapports de tics associés à la prise de l'Aripiprazole, 79 rapports de tics associés à la prise de la Rispéridone et 377 rapports de tics associés à la prise du Méthylphénidate. Il convient de noter que, le plus souvent, les tics semblent apparaître lors des premiers mois de traitement et disparaissent (ou s'atténuent) progressivement à l'arrêt de la prise.
22		M	62	Dépression modérée	Wellbutrin / Zopiclone (Zolpidem)	Sevrage bloc Zolpidem	Trouble de la concentration Paresthésies des mains et des pieds Vertiges sévères Troubles sexuels sévères (disparition libido et érection) Tendance dépressive	X	Possible (code 3) pour Zolpidem. Des symptômes de sevrage sont effectivement signalés lors d'un arrêt brutal du traitement. Ces symptômes peuvent consister en, entre autres, une anxiété extrême, de la confusion, un engourdissement au niveau des extrémités. Un effet rebond est également mentionné ainsi que des troubles de la libido. Signes et symptômes de sevrage, tels que transpiration, dysphorie, insomnie, fatigue, nausées.

21		F	69	Hypertension / Post stent / Gonarthrose sévère / PTG/ Hypothyroïdie	Lthyroxine / Sartan /Diurétique	Produit d'anesthésie?	Une patiente de 72 ans, infirmière retraitée, a presenté un syndrome particulier juste après une hospitalisation pour une intervention de prothèse de genou. Il s'est agit d'un syndrome de polyurie polydipsie (jusqu'à 6 litres /jr) ayant fait évoquer un diabète insipide. La mise au point s'est révélée négative et le syndrome a spontanément disparu après 6 mois. La patiente, fort observatrice et infirmière retraitée, se pose la question de savoir si un produit d'anesthésie peut être à l'origine du syndrome de polyurie polydipsie. La patiente a une importante comorbidité mais son traitement n'a pas été changé avant ou après la PTG.	X	Je ne trouve pas de cas similaire à celui de votre patiente dans la littérature. Il y a bien des cas de polyurie-polydipsie post-anesthésie, mais ils sont associés à un diabète insipide et/ou à une hypernatrémie, ce qui n'était apparemment pas le cas de votre patiente. En tout état de cause, si votre patiente devait subir une nouvelle anesthésie, elle devrait mentionner cet épisode à l'équipe médicale afin d'éviter toute complication chirurgicale.
20		F	81	Hyperthyroïdie iatrogène par liquide de contraste / Artérite membre inf / Polyarthrite rhumatoïde	Totalip (Atorvastatine) Allopurinol Prednisone 4mg	Propylthiouracil (Strumazol)	Agranulocytose sévère , hospitalisation	B,C	Possible (code 3) pour le Strumazol. Les bases de données signalent l'agranulocytose parmi les effets indésirables.
19		F	54	Sclérose en plaque	Betaferron depuis 7 ans	Betaferron	Deux fois de suite avec des injections provenant de la même boîte (lot 31083A exp 03/2015) , la patiente a présenté de très sévères tremblements touchant le corps entier, accompagnés de très vives douleurs diffuses sur tout le corps, type myalgies grippales, suivis de céphalées nucales sévères avec angoisses de mort importantes et une intense sensation de froid. La patiente rapporte en outre que les céphalées sont du même ordre que celles qu'elle a eues après une ponction lombaire. Le tremblement spasmodique a duré plus d'une heure. Des applications de chaleur et l'absorption d'un AINS a permis l'endormissement.	X	Certaine (code 1) pour le Betaferron. Les bases de données signalent un syndrome pseudo-grippal, de l'anxiété, des céphalées, des myalgies, des frissons parmi les effets indésirables. Relation temporelle positive: l'effet indésirable est apparu le même jour que l'injection de Betaferon® et ce, deux fois de suite. Dechallenge positif: arrêt de l'effet indésirable dans les 48 heures suivant l'injection de Betaferon®. Rechallenge positif: récidive de l'effet indésirable lors de la réadministration du Betaferon®(après un dechallenge positif).
18		F	33	Migraine	Elle prend le Pizotifène depuis plus de deux mois, mais un soir elle l'a pris en association avec les trois premiers. Notons que l'association Mirtazapine/ Sipralexa est dangereuse par elle-même. Olanzapine 10mg /jr le matin (bipolaire suicidaire) Mirtazapine 30mg 1co le soir (Dépression) Sipralexa 10mg 1co le matin (Dépression) Pizotifène 0.5mg 1co le soir (début de traitement de fond de la migraine) Alprazolam 0,5 mg 1/2co le soir	Pizotifène	En revenant de chez le neurologue ,elle prend sa mixture habituelle plus le Pizotifène le soir. Le matin, elle se lève, voit tout noir, a des vertiges et tombe dans l'escalier. Puis, comme elle a vomi et qu'elle voyait "bizarre", elle se rend à l'hôpital. Elle n'avait jamais eu de vertiges de ce genre. Examinée aux urgences, retour à la maison, a stoppé le Pizotifène d'elle-même. Elle n'a plus eu de vertige. Je confirme qu'elle ne doit plus en prendre.	B	Probable (code 2) pour Pizotifène. Les bases de données décrivent les vertiges et les nausées parmi les effets indésirables fréquents et mentionnent les vertiges parmi les effets indésirables. Il existe une polymédication importante au moment de la survenue de l'effet indésirable: Olanzapine Mirtazapine Sipralexa (Escitalopram) Alprazolam L'Olanzapine, la Mirtazapine, le Sipralexa et l'Alprazolam étant des médicaments susceptibles de causer des vertiges, l'interaction entre le Pizotifène et ces 4 médicaments sera également encodée comme suspectée d' avoir joué un rôle causal dans l'apparition des effets indésirables, et cela, avec le code 3 (possible).
17		F	49	Dépression	Sous Cymbalta depuis 3 ans à 60mg/ jr pour dépression, elle m'a consulté pour pouvoir l'arrêter. J'ai initié une décroissance lente en prescrivant le Cymbalta à 40 mg par jour. Le produit et la dose étaient bien tolérés. Le coût de la préparation magistrale est de 7€ à charge du patient. Elle n'a pas pu le prendre pendant 2 jours pour raisons financières et des symptômes de sevrage sont apparus.	Sevrage Duloxétine (Cymbalta)	Tête qui tourne, bouffées d'angoisse, pleurs spontanés, irrégularité de l'humeur, d'une heure à l'autre l'humeur change, très insupportable,surtout les vertiges. Le vendredi, elle a pu en acheter et avec Duloxétine 40mg les symptômes ont disparu.	X	Probable (code 2). Documentation au sujet de l'effet indésirable concernant le médicament suspecté : Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du CYMBALTA® de même que le Micromedex (MM) de la duloxétine signalent que l'arrêt du traitement par Duloxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage, comprenant notamment les sensations vertigineuses, l'anxiété, et les vertiges. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du CYMBALTA® de même que le Micromedex (MM) de la Duloxétine ne décrivent pas les pleurs spontanés et l'irrégularité de l'humeur comme effet indésirable dans la catégorie de celui apparu chez le patient. D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité : La présence de facteurs de risque pour l'effet indésirable : patiente dépressive. Relation temporelle positive : l'effet indésirable est apparu immédiatement après l'arrêt de la Duloxétine à 40mg/j. « Dechallenge » positif : les symptômes de sevrage disparaissent lors de la reprise du traitement par Duloxétine 40 mg/j. Informations supplémentaires : Le traitement par la Duloxétine à 40 mg/j a été poursuivi. [2]
16		F	42	Dépendance aux opiacés /Alcoolisme / Cocaïnomanie / Psychose dépressive	Risperdal 1mg X 2 Fluoxétine 20mg X2 Doctrazodone 100mg 1X le soir	Méthylphénidate (Rilatine)	La patiente , qui a une expertise certaine quand il s'agit de « drogues », arrête la Rilatine dix jours après la sortie d'hôpital sur mon injonction. Elle dit que la Rilatine majorait ses angoisses, elle se sentait beaucoup plus stressée, plus mal dans sa peau, cela l'empêchait de dormir et devait prendre 3 X Xanax 0,5 /jr. L'arrêt de la Rilatine a vu disparaître ou du moins diminuer les angoisses. Le sommeil est redevenu comme avant. Elle a pu diminuer et arrêter le Xanax.La patiente a été hospitalisée 3 mois en psychiatrie pour dépression anxieuse. C'est lors du dernier mois d'hospitalisation que le traitement par Rilatine® a été instauré.	X	Possible (code 3) pour Rilatine. La notice signale des insomnies, une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété et mentionne également une contre-indication en cas de « diagnostic ou antécédents de dépression sévère, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, (...) », or la patiente était hospitalisée pour dépression anxieuse lorsque le traitement par Rilatine® a été instauré.
15		F	33	Alcoolisme chronique et psychiatro- dépendance	Cymbalta pris depuis 5 mois 1/jr le matin . Autres médicaments: Baclofène 3/jr depuis plusieurs mois /Seroquel 400mg le soir depuis plusieurs mois/ Zolpidem 1 co le soir depuis très longtemps	Duloxétine (Cymbalta)	Tentative de suicide , hospitalisation Au début, le Cymbalta était efficace. Ensuite, une nouvelle période dépressive, avec larmes et retrait social total, terminée par une TS. Il s'agit d'une TS de type compulsif, non préparée à l'avance. La patiente a avalé tout ce qu'elle avait sous la main et l'alcool disponible. Elle n'était pas isolée et un ami a prévenu les pompiers. Ceci n'était jamais arrivé. Auparavant, la patiente n'a jamais émis d'idées suicidaires. Il n'entre pas dans ses intentions de se suicider à nouveau.	B	Possible (code 3) pour Duloxétine. Le suicide et les idées/comportements suicidaires parmi les mises en garde et les effets indésirables.
14	3/12/201	M	56	BPCO Peur d'être malade Ischémie coronarienne Dépendance aux benzo Epilepsie	Dépakine 500X1 (normalement 2 mais n'en prenait qu'un)/Bromazépam, intoxication chronique,depuis 10 ans 4 X 6mg /jr Indéral Retard 160mg	Amiodarone	Hyperthyroïdie	X	Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la Cordarone® signale l'hyperthyroïdie parmi les effets indésirables fréquents. Une mise en garde concernant le plan endocrinologique est d'ailleurs mentionnée en rubrique 4.4 : « une hyperthyroïdie peut apparaitre pendant le traitement par amiodarone ou plusieurs mois après son arrêt. La surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Toute suspicion d'hyperthyroïdie doit inciter a pratiquer un dosage de la TSH et peut motiver une étude de la fonction thyroïdienne. La diminution de la TSH permet de confirmer le diagnostic. Dans ce cas, il faut arrêter le traitement. » De même, le Micromedex (MM) de l'Amiodarone signale l'hyperthyroïdie parmi les effets indésirables fréquents.
13		M	56	Epilepsie/ Dépendance benzodiazépine/ Hyperthyroïdie induite par médicament / Suspicion diverticulite	Dépakine 500X1 (normalement 2 mais n'en prenait qu'un) /Bromazépam, intoxication chronique depuis 10 ans 4 X 6mg /jr (mériterait un signalement pour ça !) /Indéral Retard 160mg /jr /Strumazol 8 c par jour pour hyperthyroïdie induite par Cordarone (mériterait un autre signalement!!) /Evènement : prise de 1 co de Ciprofloxacine 500mg et 1 co de Flagyl 500mg matin et soir	Ciprofloxacine	Crise d'épilepsie après la deuxième prise	X	Possible (code 3) pour Ciprofloxacine. Selon les critères de classification de l'OMS : tremblements, les douleurs musculo-squelettiques et les crises convulsives parmi les effets indésirables. Il est connu pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Métronidazole sera également encodé causal, et cela, avec le code 3 (possible).

12		F	37	Tuberculose ganglionnaire	RMP/INH et Tebrazid	Tebrazid	Cette patiente a été soignée pour tuberculose ganglionnaire par RMP/INH et Tebrazid il y a plus d'un an. Elle est actuellement guérie et tout traitement arrêté. Lors de l'administration de TEBRAZID, il y a eu apparition d'une éruption cutanée exclusivement dorsale importante qui a mené à l'arrêt du médicament après deux mois. Il n'y avait pas d'acné auparavant, La patiente me montre son dos constellé de lésions de type acnéique, me disant que cela a commencé avec le TEBRAZID et que cela n'a jamais rétrocédé. Il n'y a pas eu non plus de soins dermato. La patiente, sans papier, a été soignée par la FARES pour la TBC puis laissée sans médecin.	X	En attente. Le RCP du Tebrazid® et le MM de la Pyrazinamide mentionnent l'acné parmi les effets indésirables. Cependant, comme l'indique l'article « Drug-Induced Acneiform Eruption » que je vous annexe, les autres antituberculeux peuvent également induire des éruptions plusieurs semaines, voire même plusieurs mois, après le début de leur prise.
11		M		Hypotrophie progressive du sous épineux gauche (Syndrome de Parsonage Turner)	_	Tuberculine	Hypotrophie muscle épaule droite survenue quelques mois après IDR dans le bras droit	X	Non-classifiable (code 6) pour la Tuberculine. Aucun effet indésirable connu découvert dans la catégorie de celui apparu chez le patient.
10		F		Maladie de Crohn (patiente déjà traitée auparavant par Imuran qui lui avait donné aussi des gonalgies)	Remicade (infliximab)	Infliximab (Remicade)	Gonflement sévère du genou (4 ème épisode) imposant une ponction, sans notion de traumatisme, analyse prélèvement non infecté	X	Probable (code 2) pour Remicade . L'Infliximab signale des arthralgies parmi les effets indésirables. D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité. La symptomatologie spécifique (confirmée par examen de laboratoire). La présence de facteurs de risque pour l'effet indésirable : patiente ayant présenté des gonalgies sous Imuran® quelques années auparavant.
9		M	44	Dépression	Venlafaxine	Venlafaxine	Fatigue et dépression	X	Possible (code 3) pour Venlafaxine en ce qui concerne la fatigue et la dépression.
8		F	79	Angor/ HTA / FA / Obésité / Tassement ostéoporotique	Sintrom / Aprovel / Carbonate de calcium / Alendronate / D-cure /Paracétamol/ Cordarone	Amiodarone	Hypothyroïdie franche survenue à la cinquieme année du traitement Faut-il arrêter la Cordarone?	X	La relation de causalité entre l'effet indésirable et le médicament nous paraît comme étant actuellement possible (code 3) selon les critères de classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le RCP de la Cordarone® signale l'hypothyroïdie parmi les effets indésirables fréquents. Il est également signalé en rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) que toute suspicion d'hypothyroïdie doit inciter à doser la TSH. Il est également mentionné que dans les situations potentiellement fatales, le traitement par Amiodarone peut être poursuivi en l'associant à une supplémentation en L-thyroxine. En cas d' arrêt du traitement, la surveillance doit être poursuivie pendant plusieurs mois. De même, le Micromedex (MM) de l'amiodarone signale l'hypothyroïdie parmi les effets indésirables. D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité: La symptomatologie spécifique ; Relation temporelle raisonnable : l'effet indésirable est apparu avec un délai d'environ 5 ans après le début de la prise de la Cordarone®.
7		M	65	Diabète régime seul/Artérite/Hyperkératose disséminée	Néotigason / Co-Lisinopril / Champix	Varenicline	Maux de tête, photophobie, changement de caractère, dix à vingt minutes après la prise de médoc, devient agressif et méchant, peut-être perte de mémoire, manque de concentration et troubles cognitifs	X	Possible (code 3) pour Varénicline connu pour les nausées, les céphalées, la photophobie, des troubles de l'humeur (dont irritabilité, colère, agressivité), des difficultés de concentration, la polydipsie parmi les effets indésirables.
6		F	81	Diabète/ Parkinson/HTA/ Séquelle AVC/	Amlor/ Actrapid / Lantus/ Prolopa / Requip / Zestoretic	Ropirinole (Requip)	Somnolence diurne et syncope brutale avec perte de connaissance de quelques minutes	X	Possible (code 3) pour Requip connu pour somnolence diurne, syncope parmi les effets indésirables.
5		F	57	Ulcère de jambe	Hibidil (Chlorhexidine)/ Flaminal	Hibidil	Allergie cutanée sévère	X	Possible (code 3) pour Hibidil. Bien qu'il existe également des cas de réaction allergique à l'alginate de calcium ou au PEG (composants de Flaminal) celle-ci est beaucoup plus rare que l'allergie à la chlorhexidine. Ce rapport a également été envoyé à la matériovigilance pour information.
4		M	80	Diabète / Hypertrophie de la prostate / Stent/ Vertiges	Aldactone/ Bétahistine/ Tamsulosine	Tamsulosine	Chute nocturne	X	Possible (code 3) pour Tamsulosine. Hygroton (chlortalidone) sera également encodé suspecté causal avec le code 3 (possible). Bétahistine également suspecté avec le code 6 (non classifiable).
3		M	78	Artérite des membres inférieurs / Décompensation cardiaque / Diabète /Goutte /Usage-dépendance chronique de tabac /Hypertension artérielle benigne primaire / Insuffisance rénale chronique	Allopurinol /Metformine /Aldactone /Lasix / Asaflow / Glurenorm /Isoten /Co-Aprovel (irbésartan + hydrochlorothiazide) /Temesta	Aldactone (spironolactone)	Prurit sévère cuir chevelu et la barbe avec eczématisation Eruption maculopapulaire avec érythème très prurigineux	X	Possible (code 3) pour Aldactone. Allopurinol sera également encodé comme médicament suspecté d'avoir joué un rôle causal dans l'apparition de l'effet indésirable, et cela, avec le code 6 (non classifiable).
2		M	62	Obésité morbide/ Dyslipidémie traitée/ Hypertension artérielle /Diabète de type 2 insulino-requérant compliqué de polyneuropathie et de macroangiopathie /Fibrillation auriculaire paroxystique anticoagulée par Sintrom/ Accident ischémique cérébral frontal droit responsable de troubles du comportement transitoires /Sténose carotidienne interne gauche de 60% /Hypothyroïdie primaire/Syndrome d'apnées du sommeil traité par CPAP.	Sintrom/ Asaflow 80 mg /Aldactazine / Olmetec 40 mg/Moxon 0,4 mg /Metformax 850 /Uni-Diamicron /Novorapid / Lantus / Elthyrone Inegy 10/40 mg /Lyrica 300 mg /Duovent	Olmésartan médoxomil (Olmetec)	Insuffisance rénale aiguë / Hospitalisation	B/C	Possible (code 3) pour l'Olmetec® et l'Aldactazine®. Moxon (Moxonidine), Metformax (Metformine) et Uni-diamicron® (Gliclazide) seront également encodés comme médicaments suspectés d'avoir joué un rôle causal dans l'apparition des effets indésirables, et cela, avec : le code 3 (possible) en ce qui concerne la fatigue et le malaise, le code 6 (non-classifiable) en ce qui concerne l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale aiguë.
1		F	69	Polyarthrite rhumatoïde	D-cure / Méthotrexate / Humira	Adalimumab (Humira) Méthotrexate	Sous Humira depuis 3 ans pour PR Remarquable stabilisation au niveau osteo articulaire Derniere injection d'Humira en décembre 2012 a postposé l'injection d'humira de janvier en raison d'une infection virale intercurrente (à ma demande) a continué Acide Folique / Methotraxate / Prednisolone 7.5 comme dhabitude N'a pas fait l'injection d'Humira de début janvier C'est la première fois depuis 3 ans qu'elle n'a pas fait son injection. C'est une patiente extrêmement compliante Me signale qu'elle est infiniment moins fatiguée et moins dépressive. Elle me dit reprendre gout à la vie et à recommencer à s'activer. Son énergie quotidienne est revenue et elle peut maintenant rapidement descendre un escalier En conséquence elle me demande si elle doit poursuivre son Humira. Il y a aussi une augmentation du volume globulaire	X	Possible (code 3) en ce qui concerne la fatigue et la dépression. Non classifiable (code 6) en ce qui concerne l'augmentation du volume globulaire. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Humira® signale des troubles de l'humeur, y compris dépression, parmi les effets indésirables. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Humira® ne décrit par contre pas l'augmentation du volume globulaire. Le Micromedex (MM) de l'Adalimumab ne décrit ni la fatigue, ni la dépression, ni l'augmentation du volume globulaire comme effet indésirable. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'article au sujet d'une augmentation du volume globulaire en rapport avec l'Adalimumab. Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (VigiBase) a permis de mettre en évidence 3 rapports de volume globulaire moyen anormal associés à la prise de l'Adalimumab. Le Méthotrexate sera également encodé comme médicament suspecté d'avoir joué un rôle causal dans l'apparition de l'effet indésirable, et cela, avec le code 6 (non classifiable) en ce qui concerne la fatigue et la dépression et avec le code 3 (possible) en ce qui concerne l'augmentation du volume globulaire .

1. updated 2014-04-30T08:16:11Z by ?
2. updated 2014-04-22T13:38:49Z by ?

ANNEXE 4

Questionnaire aux médecins

Questionnaire:

Pharmacovigilance en médecine générale.

Age: sexe: années de pratique: nombre moyen de contacts-patients/semaine: ....

-Avez-vous constaté en 2013 des effets indésirables sévères de médicaments tels que:

A Cas grave ?
B Hospitalisation ou prolongation de celle-ci ?
C Mise en jeu du pronostic vital ?
D Décès ?
E Incapacité ou invalidité importante ou durable ?
F Anomalie/malformation congénitale ?
G Autre événement médicalement significatif ?

Si oui, précisez lesquels :

-Connaissez-vous le système belge de pharmacovigilance? Oui - non

-Notifiez-vous au centre de pharmacovigilance? Oui - non et/ ou à la firme Oui - non

-Si vous ne notifiez pas, merci de donner les arguments qui vous amènent à ne pas le faire?

- -manque de temps
- -méconnaissance du système de notification
- -inaccessibilité
- -méconnaissance de ce qu'il faut notifier
- - incertitude sur la relation de cause à effet
- - autres:.....

-Savez-vous qu'on peut notifier même si incertitude quant au médicament en cause, mais aussi les erreurs et les mésusages? Oui - non

-Quelle méthode de notification connaissez-vous?

Fiche jaune papier Sur Internet Par mail

-Avez-vous facilement des contacts par e-mail avec le centre de pharmacovigilance? Oui - non

-Etes-vous satisfait de la pharmacovigilance? Oui - non

-Avez-vous suivi une formation en pharmacovigilance? Oui - non

-Etes-vous intéressé par une formation accréditée sur la PV? Oui - non

-Voulez vous rencontrer des membres de la pharmacovigilance lors d'un Glem? Oui - non

ANNEXE 5

Poster

Pharmacovigilance en médecine de famille en Belgique

Djamila Chibani [a], Anne Pascal Henry [b], Philip Thibaut [a], Cécile Lescrainier [c], Marc Jamoulle [d]

a Médecin de famille DUMG ULB b Médecin de famille, CAMG UCL c Pharmacienne évaluatrice, AFMPS d Médecin de famille, DMG ULg & IRSS UCL
Espace Temps, maison de santé, rue du calvaire 98. B-6060 Gilly, Belgique

Objectif :
La pharmacovigilance fait partie de la prévention tertiaire puisqu'elle a pour but de surveiller l'apparition de complications et de les prévenir. Pratiquer la pharmacovigilance relève de la prévention quaternaire, celle qui nous incite à d'abord ne pas nuire. En ces temps troublés où la surmédicalisation semble être un maître mot, il a semblé important de se pencher sur le système belge de pharmacovigilance, en comprendre les rouages et les objectifs et voir de quelle façon il était perçu ou employé par des collègues belges.

Méthodes :
Une étude détaillée de l'information disponible et la visite du centre belge de pharmacovigilance humaine (CBPH) ont permis de mesurer l'importance de la pharmacovigilance et son apport à la médecine clinique. Pendant le même temps, trois médecins de notre équipe relevaient leurs cas de notifications effectuées en 2013. Un questionnaire a été soumis à quelques dizaines de médecins pour comprendre les obstacles mis à l'exercice quotidien de cette branche importante du travail du médecin qu'on appelle à juste titre traitant.

Agence Européenne des Médicaments

http://eudravigilance.ema.europa.eu/

VigiBase
Programme OMS de surveillance des médicaments

the UPPSALA MONITORING CENTRE
safeguarding patients

https://www.umc-products.com

Comment ça marche en médecine de famille ?

Effet indésirable suspecté

Notification d'effets/ réactions indésirables et / ou d'incidents

Par
- Fiche jaune postale
- Site Internet
- Par mail

Transmission de
- Données personnelles du patient
- Effet indésirable
- Médicament(s)
- Informations supplémentaires

Agence Fédérale Belge des Médicaments et des Produits de Santé

http://www.fagg-afmps.be

En cas de : (critères de gravité)
- A cas grave ?
- B Hospitalisation ou prolongation de celle-ci ?
- C Mise en jeu du pronostic vital ?
- D Décès ?
- E Incapacité ou invalidité importante ou durable ?
- F Anomalie/malformation congénitale ?
- X Autre événement médicalement significatif (si oui, préciser lequel) ?)
- Réaction de sevrage

Rapport d'évaluation très détaillé (par mail)

Analyse par le team du CBPH

Rapport à Vigibase

avec échelle d'évaluation OMS
- code 1 certain
- code 2 probable
- code 3 possible
- code 4 improbable
- code 5 non classifié
- code 6 non classifiable

Résultats : Collecte de cas

Le mode de notification au Centre Belge de Pharmacovigilance Humaine (CBPH) par les médecins est exposé ainsi que son rôle dans les rouages de recueil d'informations sur les effets indésirables des médicaments par l'OMS.

36 cas de notifications d'effets indésirables sérieux ont été réalisés en 2013 et lors des 3 premiers mois de 2014 (15 mois), soit un peu plus de 2 par mois par 3 des médecins de notre centre de santé.

Les notifications concernent 16 femmes et 18 hommes, entre 11 et 81 ans. 29 notifications ont fait l'objet de 38 signalements de produits différents par le CBPH à la base de données de l'OMS Vigibase, 2 avec le code Certain, 7 Probable, 20 Possible et 9 Non classifiable. 7 notifications sont en attente d'analyse. Les informations ont été stockées sous classeur Google Drive et des copies ont été transmises par mail au centre de pharmacovigilance.

Méthylphénidate, Duloxétine et Topiramate ont fait l'objet de deux notifications chacun. Il y a deux signalements de sevrage (Duloxétine et Zopiclone). Trois cas ont fait l'objet d'une hospitalisation avec pour l'un d'eux mise en jeu du pronostic vital. Une seule notification n'a pu être documentée. Le délai d'attente du rapport du centre de pharmacovigilance est de quelques semaines. Les notifications et principaux commentaires du CBPH sont disponibles en ligne sur http://docpatient.net/int/tableau_pv_2014.pdf.

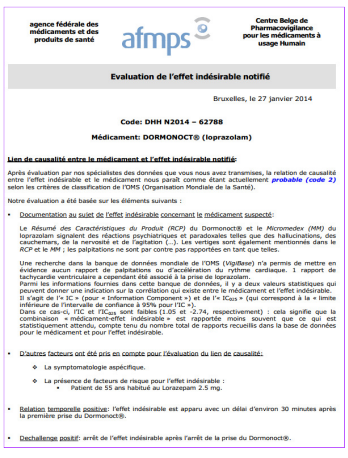
Adalimumab (Humira), Méthotrexate, Olmésartan médoxomil (Olmetec), Spironolactone, Tamsulosine, Hibidil, Ropirinole (Requip), Varenicline, Amiodarone , Venlafaxine, Infliximab (Remicade), Tuberculine, Tebrazid, Ciprofloxacine, Amiodarone, Duloxétine (Cymbalta), Méthylphénidate (Rilatine), Sevrage Duloxétine , Pizotifène Betaferon , Propylthiouracil (Strumazol), Produit d'anesthésie, Sevrage bloc Zolpidem, Méthylphénidate, Amilsulpiride (Solian), Pramipexole (Sifrol), Buprénorphine patch (transtec), Cigarette électronique , Barnidipine (Vasexten), Loprazolam (Dormonoct), Topiramate (Topamax), Valproate (Convulex), Topiramate (Topamax), Ezétimibe (Ezetrol), Silodosine (Silodyx), Polidocanol (Aethoxysklérol), Rosuvastatine (Crestor), Fenofibrate (Lipanthyl), Métronidazole (Flagyl)

Substances ayant fait l'objet d'une Notification
[Tableau complet consultable sur http://docpatient.net/int/tableau_pv_2014.pdf **et ci-dessous)**

Notification : hallucinations et Loprazolam

ID	yy --/--/58 M
med traitant	MJ
date	6/1/2014
Drug Name	Dormonoct
Dosage	0,5 co
indication	Troubles du sommeil
liste des probl	Angor / apnée du sommeil sous CPAP
Traitements concomitants	FUROSEMIDE EG COMPR 50X 40MG ASAFLOW COMPR EC 168X 80MG OMEPRAZOLE EG CAPS EC 56X 40MG SIMVASTATINE EG COMPR 84X 20MG
Suspected effect	Le patient, habitué au Lorazepam 2,5 le soir a voulu avoir un vrai somnifère. Il a pris 0,5 co de Dormonoct 30min avant d'aller au lit. Après une demi-heure, il commence des hallucinations, voit des gros cactus un peu partout et des trucs bizarres qui bougeaient devant les yeux, comme des gros nuages. Il s'est endormi, a fait de nombreux cauchemars. Se réveille à 07h du mat, se sentait mal, palpitations, accélération du rythme cardiaque, vertiges qui ont duré toute la journée. Le lendemain, a passé une nuit blanche. N'a plus repris le Dormonoct.
- date de début	4/12/2013
- date de fin	5/12/2013

Analyse: hallucinations et Loprazolam



agence fédérale des médicaments et des produits de santé — afmps — Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain

Evaluation de l'effet indésirable notifié

Bruxelles, le 27 janvier 2014

Code: DHH N2014 – 62788

Médicament: DORMONOCT® (loprazolam)

Lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable notifié:

Après évaluation par nos spécialistes des données que vous nous avez transmises, la relation de causalité entre l'effet indésirable et le médicament nous paraît comme étant actuellement ***probable (code 2)*** selon les critères de classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Notre évaluation a été basée sur les éléments suivants :

- Documentation au sujet de l'effet indésirable concernant le médicament suspecté:

  Le *Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)* du Dormonoct® et le *Micromedex (MM)* du loprazolam signalent des réactions psychiatriques et paradoxales telles que des hallucinations, des cauchemars, de la nervosité et de l'agitation (...). Les vertiges sont également mentionnés dans le *RCP* et le *MM* ; les palpitations ne sont par contre pas rapportées en tant que telles.

  Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS (Vigibase) n'a permis de mettre en évidence aucun rapport de palpitations ou d'accélération du rythme cardiaque. 1 rapport de tachycardie ventriculaire a cependant été associé à la prise de loprazolam.
  Parmi les informations fournies dans cette banque de données, il y a deux valeurs statistiques qui peuvent donner une indication sur la corrélation qui existe entre le médicament et l'effet indésirable. Il s'agit de l'« IC » (pour « Information Component ») et de l'« IC_{025} » (qui correspond à la « limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'IC »).
  Dans ce cas-ci, l'IC et l'IC_{025} sont faibles (1.05 et -2.74, respectivement) : cela signifie que la combinaison « médicament-effet indésirable » est rapportée moins souvent que ce qui est statistiquement attendu, compte tenu du nombre total de rapports recueillis dans la base de données pour le médicament et pour l'effet indésirable.

- D'autres facteurs ont été pris en compte pour l'évaluation du lien de causalité:
  - La symptomatologie aspécifique.
  - La présence de facteurs de risque pour l'effet indésirable :
    - Patient de 55 ans habitué au Lorazepam 2.5 mg.

- Relation temporelle positive: l'effet indésirable est apparu avec un délai d'environ 30 minutes après la première prise du Dormonoct®.

- Dechallenge positif: arrêt de l'effet indésirable après l'arrêt de la prise du Dormonoct®.

Notes de consultation : sevrage Duloxétine

xx 13/07/65 F Cymbalta

Etait sous Cymbalta (Duloxétine) depuis 3 ans à 60mg/ jr pour Dépression.
M'a consulté pour pouvoir arrêter le Cymbalta.
J'ai initié une décroissance lente en prescrivant la Duloxétine à 40 mg par jour.
Le produit et la dose étaient bien tolérés.
Le coût de la préparation magistrale préparée par le pharmacien (Belgique) est de 7€ à charge du patient.

A été en panne de Duloxétine pour des raisons financières depuis 5 jours.
A été très mal pendant ces jours-là jusqu'à hier.
Sevrage brutal : tête qui tourne, bouffées d'angoisse, pleurs spontanés, irrégularité de l'humeur, d'une heure à l'autre, l'humeur change, très insupportable. Surtout les vertiges.
Le vendredi, elle a eu des sous et a pu acheter le médicament et avec Duloxétine 40mg les symptômes sont partis très vite, surtout les vertiges qui ont disparu tout de suite.
A l'heure actuelle, encore bouffées d'angoisse et ne se sent pas bien mais plus de vertige du tout.

Psychopharmacologie pédiatrique !

Un garçon de 11 ans.
Un enfant d'un milieu défavorisé, assez vif et parfois insupportable. Un pédopsychiatre l'a mis sous Rilatine pendant 3 ans et sur la fin il voyait la vie en noir. Il a donc été sous Rilatine (Méthylphénidate) de 5 à 9 ans.
Ensuite la pédopsy l'a mis sous Risperdal (Risperidone) et puis sous Abilify (Aripiprazole) et là il a fait un syndrome malin neuroleptique avec dystonie faciale sévère (2011).
C'était il y a deux ans. Il présente de nombreux tics faciaux et on interroge le centre de pharmacovigilance pour savoir si les tics sont à mettre en relation avec les produits reçus.

Méthodes: Enquête chez des médecins de famille belges

30 médecins, membres de 3 groupes locaux d'évaluation de la pratique médicale (GLEM) situés en 3 endroits éloignés l'un de l'autre ont répondu au questionnaire. Un des groupes venait justement d'avoir une séance de formation à la pharmacovigilance humaine.

Questions (extrait)

- **Avez-vous constaté en 2013 des effets indésirables sévères de médicaments ?**
- **Connaissez-vous le système belge de pharmacovigilance?**
- **Notifiez-vous au centre de pharmacovigilance? et/ ou à la firme**
- **Si vous ne notifiez pas, merci de donner les arguments qui vous amènent à ne pas le faire?**
- **Savez-vous qu'on peut notifier même si incertitude quant au médicament en cause, mais aussi les erreurs et les mésusages?**
- **Quelle méthode de notification connaissez-vous?**
- **Avez-vous facilement des contacts par mail avec le centre de pharmacovigilance?**
- **Etes-vous satisfaits de la pharmacovigilance?**
- **Avez-vous suivi une formation en pharmacovigilance?**
- **Etes-vous intéressés par une formation accréditée sur la PV?**
- **Voulez-vous bénéficier d'une formation à la pharmacovigilance lors d'un GLEM?**

Résultats : Enquêtes chez des médecins de famille belges

Sur les 30 médecins, 12 sont des femmes. Ces médecins ont entre 1 et 39 ans de pratique et voient en moyenne 100 patients par semaine (entre 50 et 250).

24 connaissent le système de pharmacovigilance, 12 ont déjà fait au moins une notification dans l'année au CBPH tandis que 3 ne notifient qu'à la firme concernée.

Les contacts avec le CBPH ne s'établissent par mail que pour 3 d'entre eux. 9 sur 30 ont reçu une formation à la pharmacovigilance et 21 sur 30 expriment le besoin d'en avoir.

24 sur 30 trouvent que cette formation doit être réalisée au cours d'un GLEM (soirée de formation continue).

http://docpatient.net/int/poster_pv_2014.pdf

Table des matières

I. ABSTRACT 1

II. INTRODUCTION 2

1. Pharmacovigilance: définition de l'OMS 2
2. Pharmacovigilance , un réseau international 3
   2.1. Vigibase : de la Thalidomide au WHO Uppsala monitoring center 3
   2.2. EudraVigilance et l'Agence Européenne des Médicaments- EMA 3
   2.3. Le CBPH et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) 4
3. La pharmacovigilance et le médecin généraliste 4
4. Méthodologie 6

III. FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE BELGE 7

IV. LA NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES 9

1. Qui peut notifier ? 9
   1.1. Notification par les médecins généralistes 10
   1.2. Notification par les patients 10
2. Comment notifier en médecine générale? 12
3. Que notifier ? 13

V. PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE CLINIQUE 15

1. Un système de notification adapté à la pratique de médecine générale 15
2. Une grille originale grâce à Google Drive 15
   2.1. Publication de notification en continu 16
   2.2. Tableau de notification 2013/2014 16
3. Notifications réalisées en 2013/2014 17
4. Exemples de cas notifiés 20
   4.1. Cas 1: Pantoprazole et somnolence 21
   4.2. Cas 2: Ciprofloxacine et épilepsie 22
   4.3. Cas 3: Silodosine et vertiges 23

VI. MINI-ENQUETE AUPRES DE MEDECINS DE FAMILLE 24

1. Etablissement d'un questionnaire 24
2. Résultats obtenus et orientations suggérées 24

VII. CONCLUSION 25

VIII. REFERENCES 26

IX. ANNEXES 28

1. Fiche jaune 29
2. Formulaire de notification (patient) 30
3. Questionnaire aux médecins 31
4. Tableau des notifications 32
5. Poster 33