

PHARMACOVIGILANCE

Actualités et perspectives

Jean-Louis Montastruc et Jean-Paul Tillement

Au nom de la commission II de l'Académie Nationale de Médecine

Membres de la Commission II

ayant participé à l'élaboration de ce rapport

Daniel Bontoux – Jean-Paul Bounhoure – Gilles Bouvenot (Secrétaire) – Catherine Buffet – Pierre Delaveau – Elisabeth Eléfant – Jean-Paul Giroud – Régis Gonthier – Jean-Pierre Goullé – Patrice Jaillon – Pierre Joly – Yves Juillet – Michel Lhermitte – Charles-Joël Menkès – Jean-Louis Montastruc – Patrice Queneau – Jean-Paul Tillement (Président) – Richard Trèves

Jean Doucet : invité permanent

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec le contenu de ce rapport. Le Professeur Jean-Louis Montastruc est responsable du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament. Le Professeur Jean-Paul Tillement a été le chef de service de Pharmacologie de Paris 12 Créteil incluant le Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris Val de Marne

Introduction

Les récents retraits de médicament pour des raisons de sécurité (cérivastatine, rofécoxib, rimonabant, sibutramine, nimésulide, benfluorex ou rosiglitazone...) rappellent sans cesse l'absolue nécessité d'une pharmacovigilance efficace. Bien que ce soient les structures actuelles de pharmacovigilance qui aient permis ces retraits ou alertes, on ne peut malheureusement que constater leur insuffisance pour limiter ou mieux éviter les effets indésirables provoqués. Pour expliquer cet état de fait, on peut envisager deux causes principales : tout d'abord, en amont, un effet indésirable non repéré lors de l'attribution de l'Autorisation de la Mise sur le Marché (AMM) du médicament ; ensuite, en aval, les difficultés de la surveillance de l'utilisation des médicaments en pratique quotidienne.

Dans le contexte de la loi du 29 Décembre 2011 « *relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* » [1], ce rapport analyse cette deuxième cause. Ce travail ne peut envisager en quelques pages l'ensemble des multiples questions relatives à la pharmacovigilance. Il souhaite simplement rappeler la place importante de la pharmacovigilance dans l'évaluation des médicaments et la surveillance de leurs effets, présenter les différentes méthodes utilisées en pharmacovigilance et formuler un certain nombre de propositions pour renforcer l'efficacité de la pharmacovigilance, donc la sécurité des patients.

1 - DEFINITION ET ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Selon la loi du 29 décembre 2011, « *la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 (article L.5121-22)* » [1]. La notion de pharmacovigilance rappelle, à l'évidence, le double sens étymologique du « *pharmakon* » grec, à la fois remède et poison.

Développée dans le monde à partir des années 60 à la suite de l'affaire du thalidomide, et, en France, à partir du milieu des années 70 après l'observation d'encéphalopathies au bismuth, la pharmacovigilance a pour objet l'étude des effets indésirables des médicaments définis comme « *une réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normales ou résultant d'un mésusage de celui-ci* » [2].

Les effets indésirables des médicaments sont fréquents : ils correspondraient à 5 à 10 % des hospitalisations, 5 à 10 % des consultations en ville et peuvent survenir chez 25 à 30 % des malades hospitalisés [3-5]. En France, une étude des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a estimé à 140 000 le nombre d'entrées dans les établissements hospitaliers par an en rapport avec un effet indésirable médicamenteux [6]. Ce nombre est supérieur à celui des infarctus du myocarde survenant chaque année en France et correspond à un coût supérieur à celui de la prise en charge annuelle du diabète dans notre pays. A partir de ces données, on peut estimer que 10 à 30 000 décès sont, chaque année en France, en rapport avec un effet indésirable médicamenteux. Ces effets fâcheux concernent aussi bien les médicaments de prescription que ceux de prescription médicale facultative (PMF), c'est-à-dire ce qu'il est convenu d'appeler les produits conseils, les médicaments grand public ou encore l'automédication [6]. Ces effets indésirables, pouvant prendre n'importe quel tableau clinique (effets cutanés, cardiaques, neurologiques, psychiatriques mais aussi fractures, chutes, ...), pourraient être prévenus dans environ 30 à 50 % des cas [3, 4, 7, 8]. La prévention de ces effets évitables, le plus souvent expliqués par les propriétés pharmacodynamiques de base des médicaments, doit permettre d'optimiser le bon usage du médicament. Finalement, les effets indésirables médicamenteux représentent la quatrième cause de décès dans les pays industrialisés [3].

Manifestement, les effets indésirables des médicaments restent trop fréquents. Comment les limiter ? Il paraît impossible de les supprimer totalement, car on ne peut prévoir et maîtriser la susceptibilité et donc les réactions de chaque individu recevant un médicament. Les raisons en sont multiples, la première étant l'extraordinaire diversité génétique de l'Homme, ce qui ne permet pas de prévoir la réactivité de tous les individus mais seulement du plus grand nombre. On peut encore évoquer l'émergence de gènes de susceptibilité mis en évidence seulement *a posteriori*, la méconnaissance des pathologies associées, les interactions avec les xénobiotiques : autres médicaments, aliments et contaminants de l'environnement. En matière de sécurité médicamenteuse, le risque zéro n'existe pas.

Les objectifs de la pharmacovigilance sont multiples : détection des effets indésirables (évaluation du signal), quantification du risque (prévalence, incidence de l'effet indésirable médicamenteux), comparaison du risque au sein d'une même famille pharmacologique ou thérapeutique, prévention (*tant primaire que secondaire*) du risque médicamenteux, information des professionnels de santé et du public et finalement meilleure connaissance pharmacologique du médicament pour son bon usage.

La pharmacovigilance permet également la mise en évidence de nouvelles indications thérapeutiques, à partir de la découverte d'un effet indésirable de médicaments déjà commercialisés. On peut citer les exemples classiques de l'action antihypertensive des bêta-bloquants ou de l'effet hypoglycémiant des sulfamides prescrits comme antiinfectieux. Enfin, les missions les plus nouvelles de la pharmacovigilance ont trait à la gestion du risque sanitaire, tant au niveau national (avec l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé ANSM), que, désormais, à la suite de la loi HPST, au niveau régional : les CRPV doivent développer leurs actions en partenariat étroit avec les Agences Régionales de Santé (ARS).

En France, la pharmacovigilance est organisée de façon décentralisée à partir du réseau des 31 CRPV chargés du recueil, de la validation, de l'évaluation des effets indésirables médicamenteux, mais également de la réponse aux professionnels de santé et désormais aux patients sur les questions concernant le médicament [9]. Les CRPV ont également en charge la formation, l'information sur le médicament ainsi que, à la demande de leur autorité de tutelle, l'ANSM, des enquêtes et expertises sur la sécurité des médicaments. Ils assurent également une activité de recherche et de publication et participent désormais, à l'échelon régional, à la surveillance du bon usage du médicament, en collaboration avec les Agences Régionales de Santé (ARS). C'est en raison même de leur présence effective sur le terrain que les CRPV peuvent exercer ces importantes missions de proximité au service des patients et des professionnels de santé. Les observations recueillies et validées sont ensuite transmises et centralisées à l'ANSM où leur synthèse et des propositions d'intervention sont faites.

A côté de ce dispositif public de pharmacovigilance, les firmes pharmaceutiques doivent également assurer le suivi de pharmacovigilance de leurs médicaments. Les observations d'effets indésirables qu'ils recueillent dans un pays sont transmises aux autorités nationales (en France, l'ANSM), européennes et internationales et disponibles pour toute enquête de pharmacovigilance conduite par un CRPV, en cas d'alerte. Les firmes adressent aussi régulièrement aux autorités sanitaires des « rapports périodiques de sécurité » sur leurs produits, les PSURs (*Periodic Safety Update Reports*). Ceux-ci rapportent toutes les notifications reçues sur l'ensemble du globe avec le médicament concerné.

Ces dispositifs nationaux sont décrits dans la nouvelle directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 concernant « la pharmacovigilance des médicaments à usage humain ». Cette directive, applicable à partir du 21 juillet 2012, propose un certain nombre de modifications. Dans l'état actuel des réformes européennes, l'Académie Nationale de Médecine a noté avec intérêt la mise en place, au niveau européen, d'un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), l'établissement d'une liste européenne de médicaments sous surveillance, l'élargissement de la définition de l'effet indésirable (avec l'inclusion de la notion de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle) et enfin l'existence d'une base européenne de données (Eudravigilance) destinée à rassembler toutes les informations de pharmacovigilance des médicaments autorisés dans l'Union. Cette directive renforce également, comme la loi française, les exigences de suivi de sécurité du médicament après l'AMM. Ainsi, l'Académie se félicite de la participation de la pharmacovigilance à l'échelon européen et recommande un meilleur accès, rapide et exhaustif, aux bases de données de pharmacovigilance (et notamment à la base européenne Eudravigilance).

2- METHODES EN PHARMACOVIGILANCE

Les méthodes permettant de quantifier le risque de l'utilisation des médicaments sont nombreuses, allant des observations de Pharmacologie et de Toxicologie expérimentales jusqu'aux données de pharmacoépidémiologie, en passant par les résultats des essais cliniques. Il convient, dès maintenant, de préciser que, contrairement à l'étude de l'efficacité clinique des médicaments, la notion de « niveau de preuves » n'est pas adaptée à l'évaluation du risque médicamenteux. En pharmacovigilance, le signal vient le plus souvent de multiples sources : pharmacologie préclinique, essais cliniques, notifications spontanées ou méthodes pharmacoépidémiologiques. Certaines méthodes restent plus adaptées, mais aucune ne doit être négligée. Ainsi, la prise de décision en pharmacovigilance reste toujours difficile, car nécessitant la prise en compte de données fondamentales, cliniques et épidémiologiques autour des maladies et des médicaments.

Les données obtenues au cours du développement préclinique du médicament (*Pharmacologie et Toxicologie fondamentales*), parce qu'elles permettent de comprendre le mécanisme des actions (favorables aussi bien que fâcheuses) du médicament, peuvent déjà représenter un des éléments de preuves en pharmacovigilance.

Par exemple, il a pu récemment être démontré que l'affinité de la pioglitazone pour les récepteurs PPAR (α aussi bien que γ), connue depuis les premières étapes du développement de ces médicaments hypoglycémisants, permettait d'expliquer, comme aussi de prévoir, la survenue de cancers de la vessie, risque mis en évidence bien plus tardivement au cours de la vie de ce médicament [10].

Les essais cliniques, parce qu'ils correspondent à la première utilisation du médicament chez l'Homme, représentent une des sources d'informations sur les effets indésirables médicamenteux. Cependant, ils s'avèrent mieux adaptés à l'étude du bénéfice que du risque des médicaments. Leurs limites pour l'évaluation des effets indésirables sont résumées par la formule des « cinq trop » : ils sont trop brefs, leurs indications s'avèrent trop étroites, ils concernent une tranche d'âge trop limitée (excluant les enfants et les personnes âgées, pourtant les populations les plus grandes utilisatrices de médicaments), le nombre de malades participants reste trop faible et ils incluent des situations médicales trop simples [11]. A cette liste, on peut rajouter la tendance actuelle d'AMM de plus en plus précoces, ce qui réduit d'autant l'évaluation avant la commercialisation [12]. Malgré leurs limites, ils peuvent parfois permettre de conforter la décision, comme ce fut le cas en 2004 pour le retrait du rofecoxib, à la suite de la mise en évidence d'un risque thrombotique majoré lors de l'essai clinique APPROVe [13].

Ainsi, le véritable suivi des effets indésirables médicamenteux a lieu en phase IV (c'est-à-dire après la commercialisation du médicament). La méthode de base en pharmacovigilance est alors représentée par la *notification spontanée*, c'est-à-dire la notification par les professionnels de santé des effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. A cet égard, la nouvelle loi 2011 sur le médicament a modifié les obligations, transformant celle de notification des seuls effets indésirables « graves » ou « inattendus » en obligation de déclaration de « tout effet indésirable suspect » [1]. Cette déclaration concerne les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Elle est aussi « possible » pour les autres professionnels de santé comme pour les patients et les associations agréées de patients. Ce dernier point (notifications par les patients) représente une vraie nouveauté en pharmacovigilance. L'Académie Nationale de Médecine souhaite que les CRPVs puissent s'adapter à l'afflux prévisible de ces notifications venues des patients.

La notification spontanée présente un certain nombre d'avantages : elle est simple, peu coûteuse, concerne tous les médicaments durant toute leur vie, permet de générer un signal et de formuler une hypothèse ainsi que de décrire les caractéristiques communes à partir des séries de cas. Cette déclaration spontanée se heurte notamment souvent à la faible informativité des observations ainsi qu'à la sous-notification ce qui ne permet pas de connaître réellement l'incidence réelle de l'effet indésirable en population. Les causes de la sous-notification sont bien identifiées : ignorance des obligations de notification, formation insuffisante des professionnels de santé à la pharmacovigilance et à l'obligation de déclaration, manque de motivation du professionnel de santé, peur de paraître insuffisamment formé et informé, craintes de poursuites, manque de retour de la part des autorités sanitaires... [14, 15]. En outre, la notification spontanée ne permet pas non plus de connaître la vraie fréquence (incidence ou prévalence) des cas. Elle reste cependant la méthode de base en pharmacovigilance car, à la différence des essais cliniques qui ne permettent de mettre en évidence que les effets indésirables « très fréquents » (c'est-à-dire d'une fréquence supérieure à 1 sur 10) ou encore « fréquents » (compris entre 1/10 et 1/100), la déclaration spontanée reste à ce jour la seule méthode permettant la surveillance de tout type d'effet indésirable, quelle que soit sa fréquence, et notamment les effets indésirables dits « très rares » (c'est-à-dire de fréquence inférieure à 1 pour 10 000).

Surtout, sans notification spontanée, il ne peut y avoir, plus tard, d'étude complémentaire de pharmacoépidémiologie pour quantifier le risque médicamenteux. Il convient également de souligner que l'analyse et l'enregistrement des notifications de pharmacovigilance dans une base de données de pharmacovigilance (comme la Base Française de pharmacovigilance ou Eudravigilance) doivent obéir à des règles qualitatives strictes afin d'assurer la validité et la crédibilité tant médicales que pharmacologiques des observations ainsi enregistrées.

Ainsi, l'Académie Nationale de Médecine apprécie que la loi de Décembre 2011 souligne l'importance des alertes et veille à protéger les lanceurs d'alertes. Ces alertes résultent souvent d'une observation isolée ou d'un nombre restreint de cas suspects. Cependant, l'alerte ne reste souvent qu'un signal, à confirmer (ou à infirmer) par des études complémentaires.

Ainsi, les *méthodes pharmacoépidémiologiques* viennent compléter les données de la notification spontanée. Celles-ci appliquent au médicament les données de l'épidémiologie. Il peut d'abord s'agir d'études transversales descriptives, type « un jour donné » [16] ou de suivi intensif de pharmacovigilance, comme pour les vaccins de la grippe A (H1N1) au cours de l'hiver 2009-2010 [17]. Ces méthodes ne permettent cependant pas l'évaluation des effets indésirables « très rares » (< 1 pour 10 000). Les études de cohorte ont également largement leur place en pharmacovigilance. Elles ont l'avantage d'être prospectives, de permettre le calcul du Risque Relatif (RR), d'éliminer certains biais tels que ceux de souvenir. Cependant, elles nécessitent un grand nombre de patients, s'avèrent longues et coûteuses, inadéquates pour les effets indésirables rares et ne permettent pas de s'affranchir d'autres biais (comme ceux de sélection, de classification, de confusion ou de perte de sujets). Elles s'avèrent intéressantes pour les effets indésirables d'incidence supérieure à 1 pour 1 000 [9]. A côté des études de cohorte, les études cas-témoin s'utilisent également en pharmacovigilance épidémiologique [9]. Permettant de calculer le Rapport des Cotes (RC), elles s'avèrent plus rapides et moins coûteuses que les cohortes, adaptées aux effets indésirables rares ou à ceux ayant une longue période de latence. Elles permettent aussi d'étudier à côté du médicament d'autres facteurs de risque. En raison de leur caractère rétrospectif, elles peuvent être affectées du biais de souvenir. Elles posent, comme toujours en pharmacoépidémiologie, la difficulté du choix des témoins. Elles sont capables d'étudier les effets indésirables de fréquence supérieure à 1 pour 10 000. Leur rôle d'alerte s'avère important dans l'attente de confirmation, parfois longue à venir.

Il convient de souligner qu'aucune des méthodes de pharmacoépidémiologie (cohortes aussi bien que cas-témoin) ne permettent d'affirmer la causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable. On ne peut parler que d'associations.

D'autres méthodes sont utilisées: croisement de fichiers, méthode capture/recapture pour connaître véritablement l'incidence de l'effet indésirable médicamenteux, analyse de bases de données avec en particulier la méthode cas/non cas... [18, 19]. Il est aussi possible de coupler ces résultats pharmacoépidémiologiques avec les propriétés pharmacologiques fondamentales des médicaments, ce qui permet de comprendre et d'approcher le mécanisme des effets indésirables des médicaments. Ainsi, on a pu établir une relation entre la capacité de certains médicaments de bloquer les canaux potassiques de type hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) et leur potentialité à déclencher des troubles du rythme cardiaque [20].

Une dernière source d'information, récemment identifiée, en pharmacovigilance vient des discussions des patients et consommateurs sur les *forums internet* (alias blogs) [21, 22]. Ces discussions peuvent représenter une nouvelle source d'informations et, malgré leurs limites, d'alerte en Pharmacovigilance. L'Académie Nationale de Médecine, tout en demandant la poursuite des études sur la fiabilité des informations venues de ces forums, recommande, pour la détection de nouveaux signaux d'effets indésirables, la surveillance de ces sites de discussion, tout en insistant sur la nécessité de les replacer dans la perspective du rapport bénéfice risque des médicaments en cause.

A l'heure actuelle, les décisions en matière de Pharmacovigilance reposent de plus en plus sur les résultats de plusieurs études utilisant ces différentes méthodes. Par exemple, pour la suspension en France de la pioglitazone, l'Agence Française a utilisé, en plus de la notification spontanée, les données des essais cliniques et le résultat d'étude de pharmacoépidémiologie [10]. Ainsi, Les autorités de régulation peuvent décider de nombreuses mesures administratives : au-delà du retrait du médicament (suspension ou retrait d'AMM), il peut s'agir de recommandations de prescription (dans certains groupes à risque), de restriction d'indication ou plus souvent d'information sur le risque (à travers notamment les lettres au prescripteur ou même d'informations directes à destination du grand public et des patients).

RECOMMANDATIONS

Ces constatations soulignent l'importance du suivi de pharmacovigilance tant au niveau local, qu'aux échelons régionaux, nationaux mais aussi européens. Elle souhaite une surveillance accrue de la population des patients exposés aux médicaments, anciens comme nouveaux. Ainsi :

1- A l'attention des responsables de l'enseignement médical (Ministère de l'Enseignement Supérieur, Présidents d'Université et Doyens de Facultés)

L'Académie Nationale de Médecine demande la mise en place d'un *enseignement spécifique de pharmacovigilance* par classes pharmacologiques pour tous les futurs professionnels de santé (étudiants en médecine, pharmacie, chirurgie dentaire, paramédicaux...) et pour tous les praticiens dans le Développement Professionnel Continu.

2- A l'attention des responsables de la Santé et du Médicament (Ministère de la Santé, Agence Nationale de La Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) et des prescripteurs

- L'Académie Nationale de Médecine rappelle que la notification spontanée des effets indésirables des médicaments fait partie intégrante de l'exercice des professions de santé. Elle recommande la mise en place de mesures fortes de sensibilisation de tous les professionnels de santé à la pharmacovigilance et la stricte obligation qui leur est faite de déclarer les effets indésirables médicamenteux (sauf les effets non graves largement connus) aux structures régionales de pharmacovigilance (CRPV). Elle souhaite le développement d'une déclaration en ligne simplifiée ;

- l'Académie recommande le développement de l'expertise en pharmacoépidémiologie des Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV), afin de renforcer leurs influences, actions et rôles auprès des professionnels de santé de leur région d'intérêt ;

- l'Académie se félicite de la participation de la pharmacovigilance à l'échelon européen et en complément du lien avec les instances nationales, de la possibilité d'accéder aux autres bases de données de pharmacovigilance et notamment à la base européenne Eudravigilance ;

- *L'Académie rappelle que le rapport bénéfice risque des médicaments est nécessairement évolutif tout au long de la vie du médicament*, et en particulier lors des premières années de commercialisation : ceci justifie la mise en place d'un *pictogramme* sur le conditionnement des médicaments sous surveillance. Ce pictogramme doit permettre de susciter la notification spontanée de la part des professionnels de santé comme des patients. Il ne signifie nullement un rapport bénéfice risque défavorable pour le médicament ainsi listé. Cette situation peut concerner les nouveaux médicaments, mais aussi les médicaments anciens à la suite d'alertes et/ou de notifications d'effets indésirables ;

- *L'Académie demande la mise en place d'une information régulière détaillée* des professionnels de santé sur les effets indésirables médicamenteux sous forme tout d'abord de retour d'informations vers les déclarants (quels qu'ils soient) mais aussi de bulletins d'informations de pharmacovigilance facilement accessibles.

3-A l'attention des organismes de recherche et des Universités

L'Académie Nationale de Médecine encourage vivement le développement de nouvelles méthodes de recherche en pharmacovigilance et en Pharmacoépidémiologie, Elle approuve la mise en place d'une véritable *base publique, nationale, de données de prescription*, comportant les informations sur les médicaments de prescription obligatoire et facultative (dosages, posologies, formes pharmaceutiques...), les actes diagnostics et les pathologies des patients. L'Académie recommande aussi une surveillance raisonnée des forums de discussion sur internet ;

REMERCIEMENTS : *Les auteurs remercient vivement le Professeur Joël Ménard (Paris) et les Docteurs Michel Mallaret (Grenoble) et Véronique Lamarque (Paris) pour la relecture de ce rapport et leurs remarques constructives.*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ASSEMBLEE NATIONALE. Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé 19 Décembre 2011, Texte n°805, 2011, 63pp
- [2] AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE Commission Nationale de Pharmacovigilance ; Glossaire 2006
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/08b0f36dacbe85db13de36ebce695836.pdf
- [3] LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
- [4] LAGNAOUI R, MOORE N, FACH J, LONGY-BOURSIER M, BEGAUD B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181-6.
- [5] ZED PJ, ABU-LABAN RB, BALEN RM, LOEWEN PS, HOHL CM, BRUBACHER JR, WILBUR K, WIENS MO, SAMOY LJ, LACARIA K, PURSSELL RA. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ* 2008;178: 1563-9
- [6] MONTASTRUC JL, BAGHERI H, GERAUD T, LAPEYRE-MESTRE M. PharmacoVigilance de l'Automédication. *Therapie*. 1997; 52: 105-10
- [7] POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS JL, BEGAUD B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *Br Med J* 2000; 320 : 1036
- [8] OLIVIER P, BOULBES O, TUBERY M, LAUQUE D, MONTASTRUC JL, LAPEYRE-MESTRE M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf* 2002; 25 :1035-44
- [9] QUENEAU P, BANNWARTH B, CARPENTIER F, GULIANA JM, BOUGET J, TROMBERT B, LEVERVE X, LAPOSTOLLE F, BORRON SW, ADNET F. Emergency department visits caused by Adverse Drug Effects: results of a French survey. *Drug Saf* 2007; 30: 81-8
- [10] MONTASTRUC JL, SOMMET A, LACROIX I, OLIVIER P, DURRIEU G, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, BAGHERI H. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 629-32
- [11] HILLAIRES-BUYS D, FAILLIE JL, MONTASTRUC JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011; 378: 1543-4
- [12] SMITH ROGERS A. Adverse Drug Events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-20
- [13] CARPENTER D, ZUCKER EJ, AVORN J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med* 2008; 358: 1354-61.
- [14] BARON JA, SANDLER RS, BRESALIER RS, LANAS A, MORTON DG, RIDDELL R, IVERSON ER, DEMETS DL. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008; 372: 1756-64
- [15] BELTON KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 423-7

- [16] HAZELL L, SHAKIR SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-96
- [17] QUENEAU P, CHABOT JM, RAJAONA H, BOISSIER C, GRANDMOTTET P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. *Bull Acad Natl Med* 1992; 176: 511-26
- [18] CAILLET C, DURRIEU G, JACQUET A, FAUCHER A, OUARET S, PERRAULT-POCHAT MC, KREFT-JAÏS C, CASTOT A, MONTASTRUC JL; FRENCH NETWORK OF PHARMACOVIGILANCE CENTRES. Safety surveillance of influenza A(H1N1)v monovalent vaccines during the 2009-2010 mass vaccination campaign in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jun;67(6):649-51. Epub 2010 Dec 14.
- [19] MONTASTRUC JL, BAGHERI H, LACROIX I, OLIVIER P, DURRIEU G, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M. New methods for studying drug associated risk: experience of the Toulouse Regional Pharmacovigilance Center. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189: 493-502
- [20] MONTASTRUC JL, LUGARDON S, DESBOEUF K, FERNET P, LAPEYRE-MESTRE M. Use of the capture-recapture method to assess the frequency of "serious" adverse drug reactions: experience of Toulouse University Hospital. *Bull Acad Natl Med* 2008; 192: 421-30
- [21] DE BRUIN ML, PETTERSSON M, MEYBOOM RH, HOES AW, LEUFKENS HG. Anti-hERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death.. *Eur Heart J* 2005; 26: 590-7
- [22] BUT TF, COX AR, OYEBODE J, FERNER RE. Internet accounts of survivors of serious adverse drug reactions: a study of experiences of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf* 2011; 34: 898
- [23] ABOU TAAM M, ROSSARD C, CANTALOUBE I, BOUSCAREN N, POUCHARD L, MONTASTRUC F, MONTASTRUC JL, BAGHERI H. Analyse of internet narratives on patient websites before and after benfluorex withdrawal and media coverage. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26 Suppl 1: 79