

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



U.S.T.T.B

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire : 2023 - 2024

Thèse N° :

THESE

**EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS PRESCRITS DANS
LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE DU CHU POINT-G**

Présentée et soutenue publiquement le 16/12/2024 devant la faculté de Médecine
et d'odontostomatologie par :

M. GUEYE BRHAUD JERED

Pour obtention du Diplôme de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : **Mme. SOW Djénèba SYLLA**, *Maitre de Conférences*

Membre : **Mr. KONATE Issa**, *Professeur*

Membre : **Mr. SY Djibril**, *Maitre de Conférences*

Directeur : **Mme. MENTA Djenebou TRAORE**, *Maitre de Conférences*



*Dédicaces et
Remerciements*

DEDICACES

A DIEU, Créateur Suprême, Maître de l'Univers et de la Rétribution, L'Unique, Le Sage, L'Omniscient, L'Omnipotent, le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux ; lui qui a toujours été présent dans chaque instant de ma vie lui qui me dirige sur le droit chemin chaque fois que je me perds. Soit glorifier Seigneur...Sans toi ce travail ne verra pas le jour. Reçoit gloire et adoration.

Ce travail est dédié :

A mes parents Gambou Nguaye André et Gambou Béatrice.

Être votre enfant est une immense fierté, très tôt vous avez su m'inculquer le sens des priorités, et l'importance d'un travail bien fait. Merci pour tous vos sacrifices, je ne vous le montre peut-être pas assez mais je vous aime tellement et je prie le seigneur de vous bénir, et de vous accorder une longue vie pleine de santé.

Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Ton sens de la famille, ton amour et ton dévouement pour la réussite de tes enfants font de toi un exemple. Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices.

Maman, ce travail t'est personnellement dédié. Merci pour chaque sacrifice et douleur que tu as endurés pour moi. Je t'aime maman

A mes frères et sœurs Gambou Nguaye Derleth, Gambou Nguaye Verlain, Gambou Nguaye Jophret et Gueye Andère Dorcas, qui m'ont appris la valeur de la loyauté, du courage et de la fraternité. Merci d'être toujours à mes côtés. Votre amour et soutien inconditionnel sont une source de force pour moi. Puisse Dieu renforcer les liens d'amour et de fraternité qui nous unissent.

A la famille Gampio Nguaye, ma famille, pour votre confiance, vos conseils, votre soutien infaillible et l'amour que vous me portez, je vous dis infiniment merci

REMERCIEMENTS

A ma terre d'accueil le MALI

Terre d'hospitalité et d'humanité, merci pour ces belles années. Tu m'as donné la chance de réaliser mon rêve, nourri, éduquer et formé. Partout à travers le monde, je te rendrai fier et digne

et jamais je ne cesserai de croire et de prôner ce radieux avenir que tes fils et filles crient depuis des décennies.

À mes amis de Bamako, Ange Trevis Boa, Hervé Folly Serge Amousou-K, André Sandwidi, Fabou Diakité, Bénis Claudel Tomanito Soro Bara Marie-Paule, Kevine Ngatchou, kader Fofana, Rodrigue Bangana, Luc Aziati-yovoh Lassana Diarra, Aminou Maiga, Ndong Yann Arthur, Moutsoubounou Crouse, Tresor Moudouma.

L'amitié est un lien précieux qui enrichit nos vies de manière profonde et unique. C'est un trésor que l'on bâtit au fil du temps, fait de complicité, de confiance et de respect mutuel. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour le soutien indéfectible que vous m'avez apporté tout au long de mon parcours. Votre présence, vos encouragements et votre bienveillance ont été des piliers essentiels dans cette aventure parfois difficile, mais tellement enrichissante. À tous les « **BAKOTA** », à tout camarade s'identifiant en cette « Fraternités étudiante », Nous avons bâti une véritable identité sociale qui je l'espère aura de long jour même au-delà de ces frontières. Je ne vous oublierai jamais

Aux corps enseignants de la FMOS/FAPH

Merci pour vos qualités intellectuelles, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait, mes chers maîtres, je suis fier de toute la formation que j'ai reçue auprès de vous

A mes maîtres du service de Médecine interne : Pr Kaya Assétou Soukho, Pr Menta Djenebou Traoré, Pr Djibril Sy, Pr Ibrahim Dembélé, Dr Mamadou Mallé, Dr Mamadou Cissoko, Dr Kaly Keita, Dr Sékou Landouré « mon vieux père », Dr Yacouba Koné, Dr Aoua Diarra. Ce travail représente l'accomplissement de votre vocation. Votre envie de transmettre en toute humilité les connaissances que vous avez si chèrement acquises force le respect. Merci pour l'encadrement .

Aux DES du service de médecine interne

Merci de m'avoir accueilli. Je ne vous oublierai pas.

Aux anciens internes du service : Dr Trevis Ange Boa, Dr Bara Marie Paule Soro, Dr Marie Mallé, Dr Achta Ali Ahmat Hassane, Dr Korotoumou Traoré, Dr Aly Timbine, Dr Gadry Tapil , Dr Rose Dake, Dr Richard Dangbui, Dr Prince Glessoubge, Dr Mahmoud Cissé, Dr Attis Tiama, Dr Aïssata Diallo, Dr Junior Mensah Merci pour votre patience, vos encouragements

À mes camarades internes promotionnaire : Prudence Adoun, Safiatou Emmanuella Coulibaly, Léa Dongue, Tania Nguépi, Célia Talla, Stella Silatsa, Kévine Gapaya, Jordan, Fianyoh. Vous m'avez fait don d'une belle famille. En vous je vois des pères et mères de famille, de futurs professeurs, d'imminents scientifiques et des décideurs de demain.

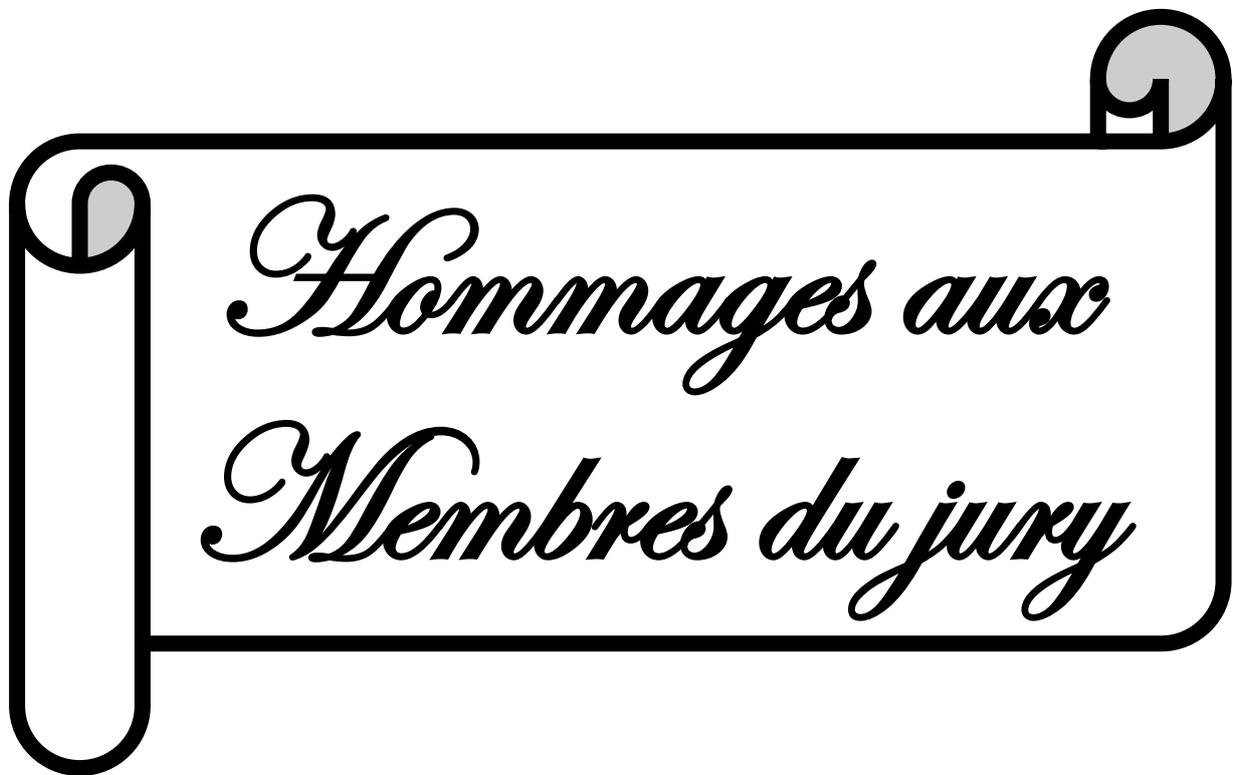
Aux nouveaux internes du service : Cherif Coulibaly, Mohamed Diomandé, Max Djé Kouadio, Tenin Kané, Ama Sangaré, Aubrey Kamgang, Ange-Larissa, Ymelda Tabakem, Lamine Koné, Boureima Sylla. Courage pour la suite

Aux infirmiers-majors du service de Médecine interne, aux autres personnels infirmiers, aides-soignants et techniciens de surfaces

Merci d'avoir fait partie de tout ceci.

À tous les patients,

Puisse le Seigneur vous accorde la santé. Vous avez contribué à faire de moi un médecin.



*Homages aux
Membres du jury*

A notre Maitre et Présidente du jury

Professeur SOW Djénéba SYLLA

- Cheffe de service d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali
- Maitre de Conférences Agrégée en endocrinologie, maladie métaboliques et nutrition à la FMOS
- Premier médecin référent en Diabétologie au CS Réf commune I,
- Consultante au CDC Atlanta,
- Consultante au médecin du monde Belge,
- Membre de la SOMED, SFE, SFADE, SFD

Chère maitre,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de cette thèse. Vos qualités scientifiques, pédagogique et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Heureux de nous compter parmi vos disciples ; chère maître, c'est le moment pour nous de vous rendre un hommage mérité. Que Dieu le tout puissant vous bénisse et vous comble de sa grâce Veuillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

À notre Maître et Juge

Professeur Djibril SY

- Maître de Conférences Agrégé en médecine interne à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;
- Diplômé en médecine gériatrique de l'université de Rouen et de Paris VI en France ;
- Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G ;
- Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- Ancien interne des hôpitaux de Bamako.

Cher maître,

C'est un réel plaisir pour nous de vous compter parmi nos membres de jury. Vous êtes une personne humble, patiente, qui a l'amour du travail mais avant tout de son prochain. Merci pour votre inconditionnelle disponibilité, et nous savons que vous serez toujours présent pour nous. DIEU vous garde aussi longtemps que possible en bonne santé.

À notre Maître et Juge

Pr Issa KONATE

- Médecin spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales
- Diplômé Inter-Universitaire d'anti-biologie et d'antibiothérapie en Afrique subsaharienne
- Professeur titulaire de la Maladie Infectieuse et Tropicale à la faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS)
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Secrétaire administratif de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)
- Membre de la Société Africaine des Pathologies Infectieuses (SAPI)
- Membre de la cellule assurance qualité de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).
- Membre du groupe de coordination multifactorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.

Cher maître,

Nous ne savons comment vous témoigner notre gratitude. C'est un réel plaisir pour nous de vous compter dans ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité et votre amour du travail bien fait nous ont beaucoup marqués. Veuillez accepter cher maître, l'expression de notre admiration et nos vifs remerciements. Que Dieu vous prête longue vie.

À notre Maitre et Directrice

Pr Djénébou TRAORE épouse MENTA

- Maitre de Conférences Agrégée en médecine interne à la FMOS ;
- Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- Membre de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI) ;
- Praticienne hospitalière au CHU du Point G ;
- Diplômée de l'Université Paris VI sur la prise en charge du VIH ;
- Formation Post graduée en hépato- gastro-entérologie Mohamed V Maroc ;
- Titulaire d'un diplôme universitaire (DU) en drépanocytose FMOS.

Chère maître,

De par vos si nobles qualités, de la pédagogie au social, nous ne savons quel attribut vous donner tellement sont nombreux les rôles que vous jouez dans de la vie des apprenants qui passent par vos mains. Votre rigueur et l'amour du travail bien fait ont forcé notre admiration. Vous êtes une bénédiction pour les malades, le personnel, et les apprenants qui ont la chance de vous côtoyer chaque jour. Quelle grande chance est nôtre de vous avoir eu comme Maître. Que dieu vous donne longue vie et encore plus de prospérité pour qu'on puisse continuer à profiter de la bibliothèque que vous êtes. Recevez ici le signe de notre profonde reconnaissance et respect.



*Liste des
Abréviations*

LISTES DES ABREVIATIONS

ADME	: Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALAT	: Alanine Amino Transférase
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANRP	: Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique
ARV	: Anti Rétro Viraux
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CHUOS	: Centre Hospitalier Universitaire d'Odonto Stomatologie
CLM	: Comité Local du Médicament
CME	: Comité Médical d'Etablissement
CNAM	: Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
CNP	: Commission Nationale de Pharmacovigilance
CNRP	: Centre National de Référence de la Pharmacovigilance
CRP	: Commission Régionale de Pharmacovigilance
CRP	: Protéine C Réactive
CS Réf	: Centre de Santé de Référence
CTD	: Commun Technical Document
CTE	: Comité Thérapeutique des Etablissements Publics Hospitaliers
CTP	: Comité Technique de pharmacovigilance
CVD	: Centre de Développement des Vaccins
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DE50	: Dose Efficace 50
DES	: Docteur en spécialisation
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DL50	: Dose Létale 50
DPM	: Direction de la Pharmacie et du Médicament
EI	: Evénement Indésirable
EIM	: Evénement Indésirable des Médicaments
EPA	: Etablissement public à caractère administratif
FT4	: Fraction libre de la Thyroxine 4
fl.	: femto litre
g	: gramme
GS	: garçon de salle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IOTA	: Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique
Kg	: Kilogramme
L	: Litre
m	: mètre
mg	: milligramme

mm	: millimètres
mmol	: Millimoles
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PV	: Pharmacovigilance
PVVIH	: Personne vivant avec VIH
TSHus	: Thyroid-Stimulating Hormone ultra-sensible
UI	: Unité Internationale
µmol	: micromoles
UMC	: Uppsala Monitoring Center
USA	: United States of America
USTTB	: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VS	: Vitesse de Sédimentation
WHO	: World Health Organization



TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste de photos

Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du Point G.....	26
Photo 1 : Vue d'ensemble de face convexe - Médecine Interne côté Sud au bord de la route	27

Liste de figures

Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	44
Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe	45
Figure 3 : Répartition des patients selon le mois de survenue des EI	50

Liste de tableaux

Tableau I : Hématologie.....	33
Tableau II : Digestif.....	33
Tableau III : Rein, Voies urinaires	34
Tableau IV : Pulmonaire	34
Tableau V : Neurologique/Neuromusculaire/Psychiatrique	35
Tableau VI : Cardiaque.....	36
Tableau VII : Pression artérielle : PS= pression systolique.....	37
Tableau VIII : Imputabilité intrinsèque : score chronologique	39
Tableau IX : Imputabilité intrinsèque : score sémiologique	40
Tableau X : Imputabilité intrinsèque.....	40
Tableau XI : Répartition des patients selon le niveau d'étude.....	45
Tableau XII : Répartition des patients selon la résidence.....	46
Tableau XIII : Répartition des patients selon la profession	46
Tableau XIV : Répartition des patients selon le statut matrimonial	46
Tableau XV : Répartition des patients selon l'ethnie.....	47
Tableau XVI : Répartition des patients selon leur nationalité	47
Tableau XVII : Répartition des patients selon le(s) motif(s) d'hospitalisation	48
Tableau XVIII : Répartition des patients selon nombre d'EI.....	48
Tableau XIX : Répartition des patients selon EI à l'admission	49

Tableau XX : Répartition des patients selon EI survenu au cours de l'hospitalisation	49
Tableau XXI : Répartition des patients selon le délai de survenue des EI en jour après la prise médicamenteuse	50
Tableau XXII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints et nature des EI	51
Tableau XXIII : Répartition des patients selon la nature des EI	52
Tableau XXIV : Répartition des patients selon la classe pharmacologique et les médicaments en cause de EI.....	53
Tableau XXV : Répartition des patients selon la voie d'administration des médicaments	54
Tableau XXVI : Répartition des patients selon le type de prescription et de prescripteur.....	54
Tableau XXVII : Répartition des patients selon les facteurs favorisant la survenue des EI.	54
Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le grade OMS des EI.....	55
Tableau XXIX : Répartition des patients selon la pertinence de l'imputabilité	55
Tableau XXX : Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique utilisée	55
Tableau XXXI : Répartition des patients selon l'évolution des EI.....	56
Tableau XXXII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints en fonction du grade OMS des EI	56
Tableau XXXIII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints en fonction de l'évolution	57

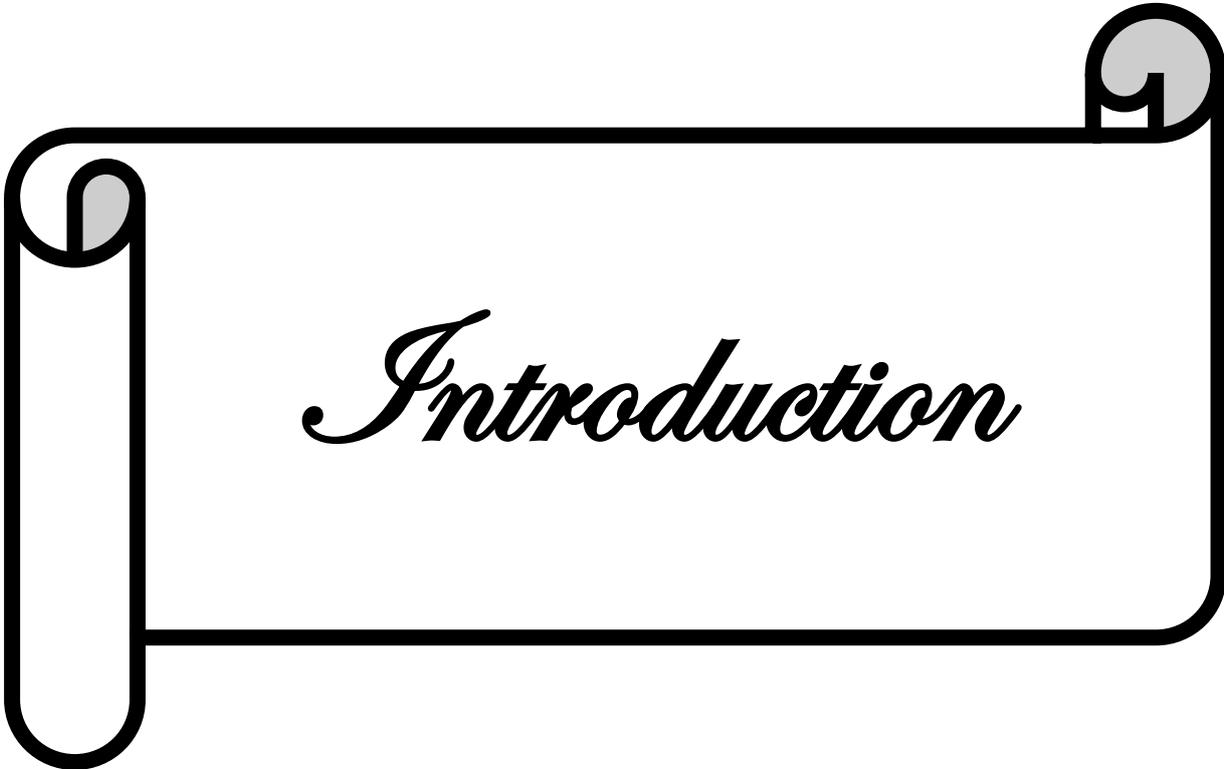


*Table des
Matières*

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	4
1. Objectif général :	4
2. Objectifs spécifiques :	4
1. GENERALITES	6
1.1. Pharmacologie générale	6
1.1.1. Vie du médicament	6
1.1.2. Circuit administratif du médicament	11
1.1.3. Médicaments et terrains particuliers	12
1.1.4. Médicaments et habitudes alimentaires : (Alcool et Tabac).....	14
1.2. Études des effets indésirables des médicaments	14
1.2.1. Pharmacovigilance	14
1.2.2. Notion d'événement indésirable	18
1.2.3. Méthode d'imputabilité française	22
2. METHODOLOGIE	25
2.1. Cadre d'étude et lieu d'étude.....	25
2.2. Population.....	29
2.3. Déroulement de l'étude	29
2.4. Matériels et Méthodes	30
3. RÉSULTATS	44
3.1. Résultats globaux.....	44
3.2. Résultats descriptifs.....	44
3.2.1. Données socio-démographiques	44
3.2.2. Données cliniques	48
3.2.3. Données sur les effets indésirables	50
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	59
4.1. Limites de l'étude	59
4.2. Fréquence.....	59
4.3. Données sociodémographiques	60
4.4. Données cliniques.....	61
4.4.1. Motifs d'hospitalisation	61

4.4.2. Atteintes neuropsychiatriques	61
4.4.3. Atteints digestives	62
4.4.4. Peau et ses annexes	63
4.4.5. Atteintes du système cardio-vasculaire.....	64
4.4.6. Atteinte de l'appareil urinaire	64
4.4.7 Classes pharmacologiques	64
4.4.8 Grades de toxicité selon OMS et l'évolution.....	65
4.4.9 Pertinence de l'imputabilité	65
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	68
Conclusion	68
Recommandations Aux autorités.....	69
6. REFERENCES.....	71
7. ANNEXES.....	76
Fiche d'enquete.....	76
Fiche signalétique	87
Material Safety Data Sheet	88
Serment d'Hippocrate.....	89



INTRODUCTION

Un médicament est capable de produire un effet thérapeutique et faire preuve d'une grande efficacité comme il peut être à l'origine d'apparition de plusieurs effets indésirables allant des plus bénins au plus grave mettant en jeu le pronostic vital du patient. De ce fait, un effet indésirable médicamenteux peut être défini comme étant une réaction vis-à-vis à un médicament dans les conditions normales d'utilisation ou en dehors de ces dernières. Une bonne connaissance de l'effet indésirable, sa classification, son diagnostic et ses facteurs favorisants permettent une bonne gestion de l'événement et une bonne prise en charge [1].

Depuis le drame de la thalidomide en 1962 un médicament utilisé contre les vomissements incoercibles de la grossesse ayant provoqué des embryopathies graves, la surveillance des effets indésirables dus à l'utilisation des médicaments s'est institutionnalisée au niveau mondial avec la mise en place en 1978 du Centre Mondial de Pharmacovigilance à Uppsala en Suède. L'Organisation mondiale de la santé définit ainsi une nouvelle notion dénommée pharmacovigilance comme étant « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » [2].

Les développements considérables de la pharmacothérapie durant ces dernières décennies ont manifestement permis d'améliorer le sort d'un grand nombre de malades. Toutefois, la multiplication des agents pharmaceutiques et l'augmentation de la consommation médicamenteuse ont entraîné un accroissement non seulement des dépenses de santé, mais aussi peut-être du risque d'effets indésirables liés à la prise de médicaments. L'importance de ce "revers de la médaille" est relativement peu évoquée en tant que problème de santé publique [3].

Les médicaments occupent une place centrale dans les services de santé. Ils constituent un élément important, sinon indispensable de la thérapeutique et connaissent ces derniers temps une explosion sans pareil [4]. Les effets secondaires en relation avec l'utilisation des médicaments ont vu leur fréquence augmenter ces dernières années en raison de l'apparition de molécules de plus en plus efficaces certes, mais également de plus en plus agressives pour l'organisme. Ils sont ainsi devenus au fil des ans une cause importante de mortalité et de morbidité au même titre que de redoutables pathologies. Réduisant la qualité de vie des patients, les effets secondaires ont accédé au rang de problème de santé publique majeur dans le monde,

constituant ainsi un fardeau financier difficile à porter pour des systèmes de santé déjà très peu financés par leur gouvernement [5].

Aux Etats-Unis d'Amérique, une étude montre que les effets secondaires sont l'une des principales causes de décès au sein de la population [6]. Cette tendance est confirmée en Europe où Pirmohamed [7] estiment qu'en Angleterre, les effets secondaires sont responsables à environ 6.5 % de toutes les hospitalisations et d'environ 5000 décès par an. Ils affectent en France, près de 10% des malades hospitalisés soit environ un million de malades par an [8].

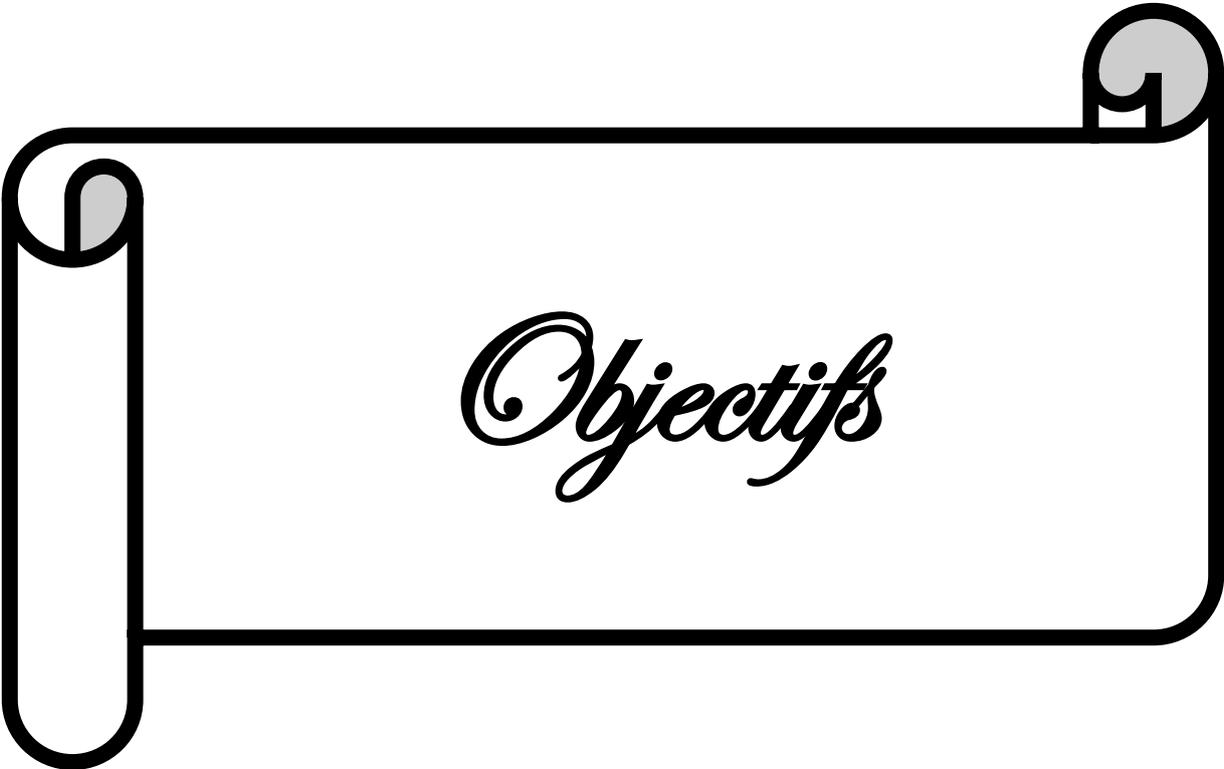
Il faut noter qu'en Afrique subsaharienne, le manque de données concernant les effets indésirables est quasi général mis à part quelques pays que sont l'Afrique du Sud, le Zimbabwe, le Nigéria et certains États du Maghreb [9, 10,11]. Pour les pays africains qui sont confrontés à de multiples problèmes de santé, le développement d'un système de pharmacovigilance est quelquefois perçu comme un luxe que ne pourraient s'accorder des systèmes sanitaires déjà si nécessaires [5].

Une étude menée dans le service de médecine interne du CHU-Point G au Mali conclut que les effets indésirables liés aux médicaments surviennent chez 9,2% des malades hospitalisés et représentent 2, 6% des motifs de consultation [12].

Bien que certaines études ont été menées sur les effets secondaires des médicaments en général ; Toutefois à partir de cette date, nous disposons d'aucunes données probantes récentes sur les effets secondaires des médicaments prescrits en médecine interne au Mali plus précisément au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point-G d'où la présente étude qui a pour objectif de décrire les effets secondaires liés aux médicaments prescrits en médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point-G.

Question de recherche

Les effets indésirables liés aux médicaments sont-ils fréquemment rencontrés dans le service de médecine interne du CHU Point-G ?



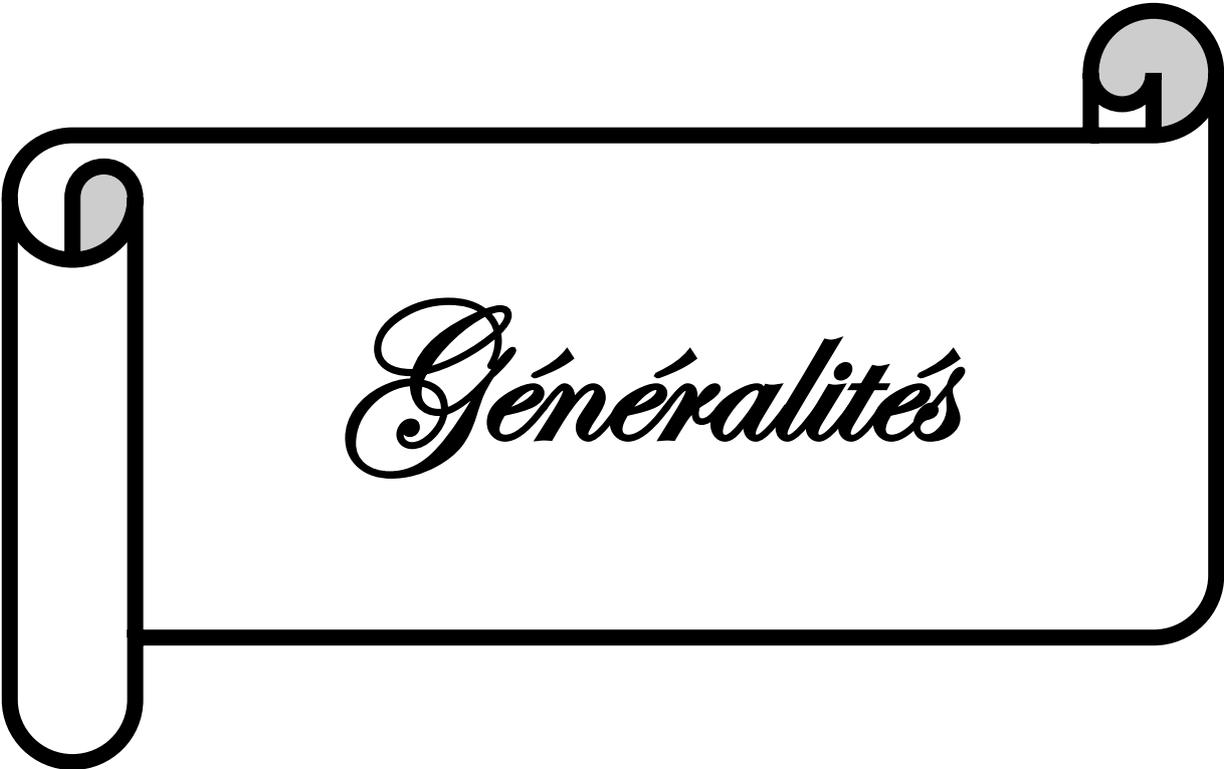
OBJECTIFS

a. Objectif général

Etudier les effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point-G

b. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne ;
- Identifier les médicaments responsables des effets indésirables dans le service de médecine interne
- Identifier les aspects cliniques et paracliniques des effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne ;
- Évaluer le grade OMS des effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne ;
- Evaluer l'évolution de ces effets indésirables.



1. GENERALITES

1.1. Pharmacologie générale

1.1.1. Vie du médicament

1.1.1.1 Définitions

Médicament

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger, modifier leur fonction organique. Art 170 [13].

Produits assimilés à des médicaments

Sont également assimilés à des médicaments :

- Les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.
- Les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine. Art 171 [13].

1.1.1.2. Etapes du développement d'un médicament

1.1.1.2.1. Recherche fondamentale

Cette phase consiste à identifier/sélectionner des molécules présentant une activité pharmacologique pouvant avoir un intérêt thérapeutique. Elle met à profit :

- Des cibles biologiques nouvellement découvertes ;
- La révélation d'effets inattendus ou qui étaient encore inconnus de molécules anciennes ;
- La découverte de nouvelles substances élaborées dans le monde végétal ou animal ;
- L'exploration d'importantes chimiothèques issues de la prodigalité de la chimie. [14]

1.1.1.2.2 Etudes précliniques

1.1.1.2.2.1 Etude analytique

Avant de commencer les études pré-cliniques animales, les compagnies pharmaceutiques doivent s'assurer de la pureté de la molécule. De plus, on doit évaluer plusieurs caractéristiques physico-chimiques de la formulation, telles que l'uniformité du contenu, la stabilité, la

solubilité, la présence d'impuretés et le choix des excipients, afin de garantir la bonne qualité du produit qui sera administré à l'homme [15].

1.1.1.2.2. Études de toxicologie

Toxicité aiguë

L'étude de la mortalité après une administration unique d'un produit permet de déterminer la DL 50. L'étude est faite sur des lots d'animaux, souris, rats... que l'on traite avec différentes doses du produit étudié, administré dans des conditions bien déterminées. On note la mortalité mais aussi toutes les modifications comportementales ou autres qui apparaissent. Il existe des méthodes simplifiées donnant avec un faible nombre d'animaux une valeur approchée de la DL 50. La DL 50 d'un même produit dépend de l'espèce et de la voie d'administration ; elle est généralement plus basse (c'est-à-dire que la toxicité est plus grande) par voie parentérale que par voie buccale [16,17].

Toxicité chronique

Elle consiste à étudier les conséquences néfastes de l'administration répétée du produit étudié. Le produit est administré quotidiennement, une ou deux fois par jour, pendant une durée plus ou moins longue, trois à six mois, en général, en fonction de la durée d'administration prévue chez l'homme. L'expérimentation porte sur deux ou trois espèces animales différentes adultes, souris, rats, lapins, recevant chacune généralement trois doses différentes (faible, moyenne, forte) du produit. Les signes de toxicité sont recherchés :

- Sur le plan clinique : aspect, poids, prise de nourriture, de boisson, etc.
- Sur le plan biologique : paramètres hématologiques, biochimiques, anatomo-pathologiques [16,17].

Fonctions de reproduction

Le but de ces études est de détecter des effets latents chez des animaux nés de parents traités. Effets sur la fertilité : réalisée sur une espèce de rongeur, en général le rat.

Administration du produit plusieurs semaines avant l'accouplement. 3 niveaux de doses sont utilisés.

tératogénèse : menée sur deux espèces, un rongeur et un non-rongeur, généralement rat et lapin.

Cette étude est réalisée chez des femelles en gestation, toujours avec 3 niveaux de doses.

Administration du produit depuis l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogénèse.

étude pré et post-natal : réalisée sur une espèce de rongeur. Administration du produit de la fin de l'organogénèse jusqu'au sevrage des petits, toujours 3 niveaux de doses.

La génération de petits peut être suivie sur du long terme et sa descendance également [18].

Mutagenèse / Génotoxicité

La mutagenèse a pour objectif de détecter d'éventuelles modifications du matériel génétique induites par le médicament (effet mutagène ou clastogène).

Généralement les tests réalisés sont les suivants :

- 1 test de mutation génique (test d'Ames) ;
- 1 test d'aberration chromosomique in vitro sur cellules de mammifères ;
- 1 test d'aberration chromosomique in vivo sur cellules hématopoïétiques de rongeur.

[18]

Cancérogénèse

Cette étape permet de détecter un éventuel pouvoir cancérigène du produit. Administration au long cours du produit (2 ans ou plus), chez 2 espèces (généralement rat et souris) avec 3 niveaux de doses. La voie d'administration sera identique à celle utilisée en clinique. Il est nécessaire d'apporter la preuve de l'exposition au produit par des mesures répétées de concentration plasmatique.[18]

1.1.1.2.2.3. Étude de pharmacologie [17,18]

Pharmacodynamie

Ces études sont constituées d'une batterie de tests utilisant des modèles in vivo et in vitro permettant de distinguer :

- Les effets propres à la molécule (pharmacodynamie spécifique) avec mise en évidence d'une relation effet-dose et effet-temps, la détermination de la DE50 toujours exprimée en mg/kg et recherche du mécanisme d'action de la molécule,
- Les effets généraux ;
- Les éventuelles interactions.

Pharmacocinétique

C'est le devenir de la molécule dans l'organisme dont on distingue en général 4 phases nommées ADME. Elle doit être étudiée chez l'animal en utilisant la voie d'administration la plus pertinente compte tenu de la voie d'administration clinique et doit être réalisée avant les essais de phase I.

1.1.1.2.2.4. Étude galénique [19]

Pré formulation

Consiste à déterminer les caractéristiques physico-chimiques importantes du principe actif pouvant influencer sur la mise en forme galénique.

Formulation

Qui a pour but de choisir une voie et forme d'administration, des excipients, un procédé de fabrication, des matériaux de conditionnement, et des conditions de conservation.

1.1.1.2.3. Etudes cliniques

1.1.1.2.3.1. Les phases d'un essai clinique [20]

Phase I

Objectifs : déterminer la dose maximale tolérée ;
Spécificité : première administration à l'Homme ;
Population : volontaires sains, souvent de sexe masculin ;
Effectif : limité, quelques dizaines de patients maximum ;
Traitement : dose faible, unique ou escalade progressive de doses ;
Durée : court terme (quelques semaines au plus).

Phase II

Objectifs : déterminer les posologies optimales, recherche d'une relation dose-effet ;
Spécificité : première administration à des patients porteurs de la pathologie visée ;
Population : patient atteint de l'affection visée, population très homogène ;
Effectif : modéré, 50 à 500 patients ;
Traitement : administrations répétées, différentes doses thérapeutiques ;
Durée : court terme (moins de 6 mois en général).

Phase III

Objectifs : tester le médicament en conditions réelles, définir l'efficacité thérapeutique, déterminer le rapport bénéfice/ risque du traitement ;
Spécificité : administration au patient porteur de la pathologie visée ;
Population : patient atteint de l'affection visée, population très hétérogène (âge, pathologies et traitements associés) ;
Effectif : important, milliers de patients ;
Traitement : administrations répétées de longue durée ;

Durée : long terme (6 à 12 mois en moyenne).

Phase IV

Etude post-AMM ; Cerner les conditions d'utilisation du médicament et la posologie la plus adaptée ; Connaitre le médicament en termes de sécurité, efficacité et tolérance dans les conditions usuelles de prescription (pharmacovigilance).

1.1.1.2.3.2. Méthodologie de l'essai [21, 22]

Essai contrôlé : essai clinique comparatif comprenant un groupe témoin et un groupe traité ;

Randomisation : attribution aléatoire (par tirage au sort) d'un traitement pour un patient ;

Double aveugle : essai dans lequel ni le sujet de l'essai ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré ;

Simple aveugle : essai dans lequel seul le sujet de l'essai ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur le connaît ;

Cross-over (essais croisés) : chaque personne reçoit successivement l'intervention à évaluer puis l'intervention de référence (ou un placebo).

1.1.1.2.3.3. Bonnes pratiques cliniques

Aucun essai clinique ne peut être effectué sur l'être humain :

- S'il ne se fonde pas sur le dernier état de la recherche clinique, des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante ;
- Si le rapport bénéfice / risque prévisible n'est pas au profit du sujet inclus à la recherche.

Art9 [23].

Les essais cliniques ne peuvent être effectués que :

- Sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- Dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai clinique et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à cet essai ; **Art 10 [23]**

Le promoteur de l'essai clinique désigne un investigateur pour diriger et surveiller la réalisation de l'essai clinique. **Art 6 [23]**

Préalablement à la réalisation d'un essai clinique sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur lui a fait connaître :

- L'objectif de l'essai, sa méthodologie et sa durée ;

- Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de l'essai avant son terme. **Art 21 [23]**

L'investigateur qui dirige et surveille la réalisation d'un essai clinique doit informer le promoteur de tout événement critique survenant au cours de l'essai clinique.

Dans le cas où cet événement entraîne une modification significative du protocole d'essai clinique, celle-ci doit être notifiée au comité d'éthique pour les essais cliniques. **Art 8 [23]**

Tout effet grave susceptible d'être dû à une recherche sur un produit pharmaceutique doit être déclaré par le promoteur, au Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.

Art 11 [23]

Le comité donne son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes notamment leur information avant et pendant la durée de la recherche et sur les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. **Art 27 [23]**

1.1.2. Circuit administratif du médicament

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est demandée auprès des autorités compétentes par une entreprise pharmaceutique, pour commercialiser sa spécialité sur le marché. Cette demande est formulée par un dossier sous un format standardisé (CTD), renfermant des informations sur le cycle de développement, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que ses indications revendiquées. Les informations sur la qualité regroupent toutes les données relatives à l'origine et au mode d'obtention des matières premières rentrant dans la composition du médicament, au procédé de fabrication et à l'évaluation de la stabilité dans le temps de ces matières premières. Elles comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale, et la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer. Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites chez l'animal pour la toxicité et chez l'homme pour l'efficacité, selon des normes internationales et standardisées.

Le rapport Bénéfice/Risque du médicament par rapport à la santé du patient est également évalué et comparé au produit déjà existant sur le marché, Il doit être au moins équivalent.

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est délivrée pour certaines spécialités ne possédant pas encore d'AMM pour une raison ou une autre. Ces ATU sont généralement

destinées à traiter des maladies rares ou graves, en l'absence de traitement adéquat, et lorsque la mise en place du traitement est urgente et indispensable [24].

1.1.3. Médicaments et terrains particuliers [25]

1.1.3.1- Femme enceinte :

La femme enceinte et le fœtus sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique de sorte que tout médicament administré à la mère peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur le fœtus et le nouveau-né. Le stade de la grossesse où le médicament est administré est un élément essentiel du type de toxicité fœtale observé. Les modifications des fonctions physiologiques qui se produisent au cours de la grossesse s'accompagnent de changements dans le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments. Tous les médicaments passent à travers le placenta mais avec des vitesses différentes. Les modifications des paramètres pharmacocinétiques, les indications particulières des médicaments pendant cette période de la vie, les risques et les effets indésirables pour la mère, le fœtus et le nouveau-né sont étudiés par classe de médicaments. En règle générale, une grande prudence est recommandée dans la prescription des médicaments à la femme enceinte. La faveur va aux médicaments les mieux connus et les plus anciens, en réservant aux nouveaux médicaments les cas où leur usage est essentiel pour le traitement et la survie de la mère.

1.1.3.2. Nouveau-né, nourrisson et enfant

Parmi les faits capables de modifier la cinétique des médicaments et par conséquent leurs effets, l'âge est un facteur déterminant. La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques est en général réduite chez les nouveau-nés et les nourrissons, et peut entraîner des taux plus élevés au niveau des organes cibles. La biotransformation des médicaments, en l'absence d'exposition aux agents inducteurs pendant la vie intra-utérine, est fortement réduite pendant les deux premières semaines de vie. A la naissance, la fonction rénale est réduite dans son ensemble (filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire), ce qui entraîne une limitation de la capacité d'élimination des médicaments jusqu'à l'âge de 6-8 mois. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'absorption des médicaments est plus efficace et en général des pics plus élevés sont obtenus plus précocement.

1.1.3.3. Personnes âgées

Les prescriptions médicamenteuses concernant les patients âgés s'accompagnent d'une fréquence accrue d'effets indésirables. Les particularités spécifiques de l'activité des médicaments chez la personne âgée, tiennent d'abord à des modifications du nombre et de la

réactivité des récepteurs. Elles sont dues ensuite à des variations pharmacocinétiques, parmi lesquelles la diminution physiologique des fonctions rénales apparaît comme l'élément essentiel. Elles tiennent enfin à des problèmes fréquents de polythérapie.

1.1.3.4- Insuffisance rénale : [25]

Les substances à élimination rénale prédominante ont une demi-vie augmentée chez les insuffisants rénaux. Si cette élimination rénale a lieu sous forme active, des EI pourront apparaître après administration de doses usuelles. La mesure de la clairance de la créatinine permet donc d'ajuster la posologie des médicaments éliminés sous forme active par les reins. L'ajustement peut se faire par réduction de la dose de chaque prise ou par allongement de l'intervalle entre les prises.

1.1.3.5- Insuffisance hépatique : [25]

La biodisponibilité orale d'un médicament peut changer de façon importante chez les patients ayant une insuffisance hépatique. C'est le cas, en particulier, des médicaments qui sont en temps normal très bien éliminés par le foie et qui ont donc un effet de premier passage élevé. La biodisponibilité orale de certains médicaments tels que la morphine, la pethidine et la nifédipine est pratiquement doublée chez les patients cirrhotiques. La quantité de ces médicaments administrée par voie orale doit donc, chez ces patients, être diminuée de moitié.

1.1.3.6- Insuffisance cardiaque : [25]

Dans les conditions où la perfusion tissulaire est diminuée, le volume d'éjection est redistribué pour préserver le débit sanguin au niveau du cœur et du cerveau au dépend des autres organes. Par conséquent, le médicament pourra être réparti dans un volume de distribution plus faible, sa concentration plasmatique sera plus importante et les tissus les mieux perfusés seront exposés à des concentrations plus élevées. Si le cœur ou le cerveau sont sensibles au médicament, il pourra se produire une modification de la réponse.

1.1.3.7- Insuffisance respiratoire : [25]

L'élimination pulmonaire ne concerne qu'un faible nombre de médicaments, mais pour lesquels elle peut rester la principale voie d'élimination. Il s'agit de produits volatils comme certains anesthésiques généraux, l'halothane, par exemple, dont 60% sont éliminés dans l'air expiré ; et d'antiseptique pulmonaire. L'air expiré constitue aussi une voie d'élimination des solvants volatils comme l'éther, l'hexane, le benzène, qui peuvent être à l'origine d'intoxications par absorption pulmonaire.

1.1.4. Médicaments et habitudes alimentaires : [25] (Alcool et Tabac)

L'alcool en modifiant la pharmacocinétique ou l'activité des médicaments, est souvent un facteur aggravant des effets indésirables des médicaments : Sédation, hypertension, hypoglycémie, vasodilatation.... Les répercussions sur la pharmacocinétique sont différentes suivant que la prise d'alcool est isolée mais importante ou prolongée (alcoolisme chronique). Certains médicaments peuvent interférer avec l'alcool : les psychotropes surtout les benzodiazépines sont le plus souvent en cause lorsqu'une interaction avec l'alcool est suspectée, les analgésiques, les anti – inflammatoire et les modificateurs cardiaques peuvent être à l'origine d'interaction mais n'entraînent pas des conséquences comparables aux perturbations de la vigilance provoquée par les psychotropes ;Les sulfamides hypoglycémiant, les antibiotiques du groupe des céphalosporines possédant le radical thiométhyltétrazole, peuvent provoquer des réactions de types antabuse. Le tabac se comporte très souvent en inducteur des réactions enzymatiques donc diminution de l'efficacité des traitements. Le tabac peut ainsi à travers la nicotine engendrer des troubles cardiovasculaires modifiant l'action des médicaments. Il majore aussi la fréquence des effets indésirables des oestroprogestatifs.

1.2. Études des effets indésirables des médicaments

1.2.1. Pharmacovigilance

1.2.1.1. Définition

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme étant, la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments [26]. Elle englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de l'iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage et/ou de l'abus de médicament [27]. La pharmacovigilance étudie la prévention des effets indésirables des médicaments qui apparaissent après la mise sur le marché au cours de leur utilisation normale à des fins thérapeutiques [28]. Elle utilise plusieurs méthodes dont la notification spontanée est la plus connue de toutes les autres méthodes [12].

1.2.1.2. Pourquoi la pharmacovigilance [29] ?

Le benfluorex (Médiator R) a révélé de graves défaillances dans l'encadrement du marché du médicament. La pharmacovigilance reste une étape indispensable dans l'étude de tout

médicament après son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (phase IV). En effet, les études de phase I, II et III ne s'adressent qu'à un nombre restreint de sujets. Plus spécifiquement, la phase I s'adresse entre 5 à 10 sujets, la phase II (50 à 100 sujets), la phase III (500 à 1000 sujets) et la phase IV ou phase de pharmacovigilance (>10000 sujets) [30]. Le plus souvent dans des conditions privilégiées : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses. Après son AMM, le médicament se prescrit avec moins de précaution et des événements indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Si ce produit provoque un événement indésirable chez un très faible pourcentage de malades (1 ‰ par exemple), celui-ci a très peu de chance d'être observé avant l'AMM. Malgré les rigueurs dans les essais cliniques, le risque zéro n'existe pas. La pharmacovigilance (PV) est indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques. En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique mais pas à la détection des événements indésirables des médicaments [29].

Les données sur les événements indésirables dont dispose l'industrie pharmaceutique et les agences du médicament ne sont généralement pas accessibles au public. Les professionnels de santé sont peu intéressés par la pharmacovigilance. Ils sont rarement encouragés à participer au dispositif mis en place. Les événements indésirables des médicaments sont sous notifiés [31].

La pharmacovigilance est actuellement un problème d'ordre international due à l'incompréhension des praticiens, à l'automédication, à la surveillance médicale défaillante des traitements médicamenteux par de nombreux patients. La formation des notificateurs joue un rôle primordial dans l'évolution de la notification des EIM, c'est-à-dire : qui doit notifier ? Quand faut-il notifier ? Comment notifier ? Quoi notifier ? Où doit-on envoyer la notification ? L'analyse épidémiologique de la notification permet de mener des actions pratiques. Ces actions peuvent être la modification des caractéristiques du médicament, une suspension de l'AMM, la mise en place d'une enquête et d'une campagne de bon usage du médicament [25,32]. La pharmacovigilance n'est pas destinée à coincer les professionnels de santé ou le médicament mais, c'est une activité médicale continue non ponctuelle qui permet la collecte, l'analyse et la validation des événements indésirables des médicaments et/ou produits de santé [26].

1.2.1.3. Historique [33,34]

La pharmacovigilance date de 1848 (plus d'un siècle et demi) à la suite du décès d'un adolescent de 15 ans lors d'une anesthésie au chloroforme. Comme drames historiques, il existe :

- Cancers vaginaux au Distilbene* (diethyl-stilbestrol) ;
- Maladie de Creutzfeldt Jacob et hormone de croissance ;
- SIDA et produits sanguins

Concernant la genèse de la pharmacovigilance, récemment dans les années 60 : en 1961 le Dr William McBride (Australie) rapporta une augmentation des anomalies fœtales (Phocomélie) chez les femmes enceintes utilisant la thalidomide (médicament utilisé par les femmes enceintes pendant le premier trimestre), 1964, le Royaume Uni lance le système des « fiches jaunes » pour la notification des événements indésirables, En 1978, à la suite d'un accord entre l'OMS et le gouvernement du suède, les structures techniques (informatique, impression, correspondance...) du système international sont transférés à Uppsala dans le service suédois des médicaments ; est ainsi créé le WHO Collaboration Center for International Drug Monitoring. Dont le Mali est membre entier depuis juin 2012

1.2.1.4. Principes [34,35]

L'objectif général de la pharmacovigilance est d'améliorer la sécurité du patient. Cela à travers la surveillance continue de l'impact sanitaire de l'utilisation des produits de santé et l'évaluation du rapport bénéfice/risque. La pharmacovigilance a pour mission de :

- Recueillir et diffuser les informations sur les événements indésirables des médicaments ;
- Analyser et évaluer le lien entre le médicament et les événements indésirables par l'imputabilité ;
- Documenter et archiver les informations sur les événements indésirables des médicaments dans une banque de données ;
- Faire le suivi et la rétro information à la notification des événements indésirables des médicaments ;
- Répondre aux demandes sur les événements indésirables des médicaments ;
- Assurer le contact avec le centre international de pharmacovigilance de l'OMS (Uppsala Monitoring Center) et y soumettre des rapports ;
- Programmer des enquêtes de pharmacovigilance ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance ;

- Générer des alertes en matière de pharmacovigilance.

1.2.1.5. Epidémiologie

De nombreuses méthodes épidémiologiques s'utilisent en pharmacovigilance. La notification spontanée, représente la méthode de base pour la détection des événements indésirables médicamenteux. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des EI de nombreux médicaments [32]. Cependant, cette méthode universellement utilisée ne permet pas une collecte complète de l'ensemble des cas survenus en raison de la sous-notification des événements indésirables par les professionnels de santé. La notification spontanée reste cependant le moyen irremplaçable d'identification des événements indésirables. Elle joue donc un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance. Certains événements indésirables, comme ceux survenant à distance de la prise médicamenteuse (EI cardiovasculaires des coxibs, par exemple), ne peuvent pas être facilement détectés par la notification spontanée. Il convient alors de faire appel à d'autres méthodes pharmaco épidémiologiques [29], le recueil intensif des EI peut être cité.

La pharmacovigilance peut aussi utiliser le suivi de cohorte, par exemple pour identifier la population réelle et l'incidence vraie des EI d'un médicament après sa mise sur le marché. On a également souvent recours à la méthode cas témoin, en raison de sa rapidité de mise en place, de son moindre coût par rapport aux cohortes. Cette méthode classique en pharmaco-épidémiologie permet de quantifier le risque, malgré la difficulté méthodologique de sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse. Parmi d'autres méthodes nous pouvons citer la méthode cas-non-cas. Elle applique au sein d'une base de données la méthode cas témoin. Elle permet de quantifier l'importance de l'association entre EI et le médicament étudié. Cela à travers le rapport de cotés (RC) d'exposition à ces médicaments chez les cas (patients avec l'événement indésirable étudié) et les non-cas (patients sans événement indésirable étudié). On peut avoir également recours aux données biologiques des laboratoires pour la détection et la quantification de l'incidence de certains événements indésirables. Enfin, le croisement de fichiers indépendants permet aussi d'apprécier la fréquence d'un événement indésirable médicamenteux [29].

1.2.1.6. Système National de vigilance au Mali

C'est à travers l'arrêté N°2011_4201/MS-SG du 14 octobre 2011 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance que le Mali adopte le système de pharmacovigilance. Ce système de vigilance comprend :

Organes de fonctionnement [36]

- L'Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique (ANRP) ;
- Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) ; les organes techniques de pharmacovigilance ;
- Le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTP) ;
- Le Comité Thérapeutique des Etablissement Publics Hospitaliers (CTE) ;
- Le Comité Local du Médicament (CLM) des Centres de Santé de Référence (CS Réf).

Les organes consultatifs

- La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP) ;
- Les Commissions Régionales de Pharmacovigilance (CRP) ;

1.2.1.7. Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP)

Selon l'article 7 de l'arrêté N°2011_4201/MS-SG du 14 octobre 2011 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance, les activités techniques de la pharmacovigilance au Mali sont assurées par le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) sis au CNAM/CVD-Mali. Sa principale mission est de promouvoir, sur le plan national, les mesures permettant une meilleure connaissance de la nature et de la fréquence des événements indésirables des médicaments. Il participe actuellement à l'effort international grâce aux cas notifiés au Centre International de l'OMS [34]. Le CNRP assure les activités quotidiennes de pharmacovigilance et réalise des études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments en vue de confirmer ou infirmer les faits signalés par les notifications [36].

1.2.2. Notion d'événement indésirable [5]

1.2.2.1. Problématique de terminologie : Evénement secondaire ou événement indésirable ?

Parmi les effets d'un médicament, on distingue tout d'abord, les effets pharmacodynamiques, caractéristiques de l'action de la substance. Ces effets sont mis en évidence par expérimentation animale puis humaine à la phase 1 puis 2, et validés par les essais cliniques de la phase 3.

L'effet pharmacodynamique le plus intéressant sur le plan clinique sera développé et étudié en phase 3 pour préciser l'effet thérapeutique on décrit ensuite les effets secondaires en rapport avec une propriété connue du médicament. Un effet secondaire peut être nocif ou non nocif. Ces différents éclaircissements permettent d'aborder, avec plus de discernement, la notion d'événement indésirable. Selon l'OMS, les effets indésirables se définissent comme des réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées chez

l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction physiologique [26]. Les événements indésirables sont toujours le résultat d'une interaction complexe entre le médicament avec son spectre pharmacotoxicologique propre d'une part, et entre le médicament et le malade d'autre part. Le malade apporte un ensemble de conditions physiopathologiques et de facteurs extérieurs susceptibles de modifier la réponse du médicament. La notion d'événement indésirable des médicaments est probablement apparue dès l'utilisation des premières thérapeutiques [28].

C'est également toutes réactions résultantes :

- D'un mésusage
- D'un usage abusif
- D'un syndrome de sevrage
- D'une pharmacodépendance
- D'une erreur médicamenteuse
- D'une inefficacité thérapeutique
- D'un effet sur le produit de conception
- D'un produit défectueux ou de mauvaise qualité.

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec le bénéfice attendu. Les événements indésirables sont une réalité connue depuis longtemps.

1.2.2.1.1. Événement indésirable et événement toxique

Il est important de noter que la définition donnée par l'OMS à EI exclut tout effet toxique consécutif à l'absorption de posologies excessives du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets. La surveillance de ces effets toxiques rentre dans le cadre de la toxicovigilance.

1.2.2.1.2 Événement indésirable et erreur thérapeutique

Les erreurs thérapeutiques ont des causes multiples : Non-indication, non-respect des contre-indications et des précautions d'emplois connues, posologie excessive, erreur dans le mode d'administration (voie, rythme, durée). Elles constituent probablement la source majeure de la pathologie d'origine médicamenteuse et soulèvent des problèmes particuliers de responsabilité. Le mésusage peut renfermer les éventuelles erreurs thérapeutiques correspondant à un mésusage de la part du prescripteur [5].

1.2.2.1.3. Événement indésirable et interaction médicamenteuse

Les interactions médicamenteuses se traduisent par une modification de l'action d'un médicament par un autre impliquant des mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les interactions à types de synergie ou d'antagonisme sont quelque fois recherchées dans les traitements médicamenteux. Elles ne sont pas traitées d'EI que lorsqu'elles sont nocives pour le patient.

1.2.2.1.4. Événement indésirable et qualité du médicament

La définition donnée par l'OMS ne mentionne pas la mauvaise qualité du médicament comme une source d'EI. Elle exclut également les réactions dues à une contrainte du médicament ou à l'excipient présent dans la formulation du médicament. Cet avis n'est cependant pas partagé par tous les auteurs.

1.2.2.1.5. Événement indésirable et iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments prescrits, délivrés sans prescription, ou utilisés en auto médicament. Son champ est donc plus large que celui des seuls EI. Il comprend les risques médicamenteux induit par le contexte de la prescription et le maniement du médicament [37]. La PV bien que limité aux seuls EI tels que définis par l'OMS a cependant son rôle à jouer dans l'étude de la pathologie liée aux médicaments. Elle englobe tout événement survenue dans le traitement médicamenteux avant de pouvoir ultérieurement en déterminer la cause précise [38].

1.2.2.2. Classification des événements indésirables

Plusieurs critères gouvernent à la classification des événements indésirables liés aux médicaments.

1.2.2.2.1. Classification des événements indésirables selon le mécanisme desurvenue ou (d'action) [1,5]

1.2.2.2.1.1. Les événements indésirables de type A (Augmented-Action augmentée du médicament)

Ils sont dus à un effet pharmacologique (exagéré), fréquents, dose dépendent et prévisible. Souvent déjà identifiés avant l'AMM du médicament. Exemple : on a une hypoglycémie sous insuline, une ototoxicité avec les aminosides et une hypokaliémie sous diurétique. Ces perturbations aboutissent à un effet toxique du médicament en rapport avec :

- Exagération d'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de leur site d'action (hémorragie sous anti vitamine K) ;
- Toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles (rétinopathie induite par la chloroquine).

1.2.2.2.1.2. Les événements indésirables de type B (Bizarre –Réaction du patient) [1,12]

Événements indésirables qui ne surviennent que chez une minorité de patients et sont indépendants de la dose du médicament utilisé. Ils sont en général rares, imprévisibles, graves et très difficiles à étudier. Les événements indésirables type B relèvent des mécanismes immunologiques ou non immuno-allergiques et surviennent chez les patients ayant des conditions prédisposant (souvent méconnus).

Les réactions immuno-allergiques peuvent se manifester sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, vascularite, de réactions inflammatoires d'un organe, voire d'un syndrome auto-immun hautement spécifique.

Les réactions type B d'origine immunologique surviennent chez une minorité de patients prédisposés et intolérants. Ce sont des patients qui possèdent un déficit enzymatique congénital ou acquis aboutissant à une cascade métabolique anormale ou à l'accumulation des métabolites toxiques. Exemple : le Chloramphénicol produit une anémie aplasique et l'isoniazide entraîne une insuffisance hépatique.

1.2.2.2.1.3. Événement indésirable de type C (C pour Continus)

Ce sont des événements observés lors de la prise chronique d'un médicament. On y retrouve de pharmacodépendance, la thésaurimose et les effets rebonds.

1.2.2.2.1.4. Les Événements indésirables de type D (D pour delayed : retardés)

Ce sont des événements indésirables qui se produisent de façon retardée. On y classe les carcinogènes, mutagènes, tératogène et les effets sur la reproduction

1.2.2.2.2. Classification des EI selon la gravité [1]

Événement indésirables graves ;

- Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- Incapacité persistance ou invalidité ;
- Réaction de dépendance.

Il nécessite l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments.

Evénements indésirables sévères

Nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires

Evénements indésirables modérés

Simple inconfort exprimé diversement d'un patient à l'autre.

1.2.2.2.3. Classification des EIM selon la fréquence [1]

- Un EIM est dit fréquent lorsque sa fréquence est supérieure 5%
- Un EIM est dit occasionnel lorsque sa fréquence est comprise entre 0,1% à 5%
- Un EIM est dit rare lorsque sa fréquence est inférieure à 1%.

1.2.2.2.4. Classification des EIM selon la nature

Les critères anatomiques, ce sont les troubles digestifs, rénaux, hépatiques, ostéo-tendineux, et cardio-vasculaires. Les critères cliniques, ils sont constitués de céphalées, asthénie, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, constipation, diarrhées, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs.

1.2.3. Méthode d'imputabilité française [2]

Elle a été développée en 1978 et réactualisée en 1985. Elle se base sur l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque du médicament.

1.2.3.1. Imputabilité intrinsèque

A partir des données de l'observation du patient, elle établit la relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle repose sur des critères chronologiques et séméiologiques. Les critères chronologiques prennent en compte la question de comment apparaît, évolue et disparaît la pathologie en fonction de la prise et de l'arrêt du médicament :

- Délai d'apparition des symptômes après introduction du médicament ;
- Évolution après arrêt du médicament (Dechallenge) ;
- Évolution après (éventuelle) ré-administration du médicament (Rechallenge)

Les critères sémiologiques regroupent :

- L'existence ou non d'autres causes non médicamenteuses (diagnostics différentiels) ;
- L'existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanismes d'action) ;
- La présence d'une symptomatologie clinico-biologique évocatrice ;
- L'existence de facteurs favorisants ;
- L'existence de tests spécifiques fiables en faveur du médicament

L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque notée I : imputabilité très vraisemblable (I4), imputabilité vraisemblable (I3), imputabilité plausible (I2), imputabilité douteuse (I1), imputabilité exclue (I0)

1.2.3.2 Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque se base sur des critères bibliographiques, et établit donc un score bibliographique (B) :

- B3 - Effet notoire : description dans la littérature de cas semblables (Dictionnaire des médicaments Vidal...)
- B2 - Effet non notoire dans les documents usuels, publié une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin ;
- B1 - Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément pour qualifier B3 ;
- B0 - Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive.



2. METHODOLOGIE

2.1.Cadre d'étude et lieu d'étude

L'étude a été menée au niveau du service de médecine interne du CHU Point G de Bamako.

➤ Présentation du Centre Hospitalier Universitaire Point G

Le CHU du Point G jadis appelé Hôpital National du Point G est l'une des 5 (cinq) structures hospitalières nationales de 3ème référence de la ville de Bamako capitale politique du Mali avec le CHU de Gabriel TOURÉ, le CHU IOTA, le CHUOS et l'Hôpital du Mali et situé en commune III du district. Il emploie 700 personnes environ ; et est géré par 3 (trois) organes :

- Un conseil d'administration
- Une direction générale
- Un comité de gestion

La structure est dotée de 3 (trois) missions

- Mission de soins
- Mission de formation
- Mission de recherche

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906.

Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992.

En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel bi appartenant et le recrutement des internes par voie de concours.



Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du Point G.

Géographiquement, le CHU est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati, rendant ainsi son accès assez difficile. Il compte 17 services (médecine, plateau technique, imagerie et chirurgie comprise).

➤ **Présentation du Service de médecine interne**

Le service de Médecine Interne fait partie des 11 services médicaux que compte le CHU du Point G (Cardiologie, Gynécologie Obstétrique, Hématologie Oncologie, Maladies Infectieuses, Neurologie, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie, Psychiatrie, Médecine légale, Imagerie Médicale, Laboratoire d'Analyses Médicales, Anatomie Pathologique et Cytologique, Pharmacie hospitalière).

Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de manœuvres ou garçons de salle. C'est dans un contexte considérant la vétusté, l'exiguïté de l'ancien service des temps colons et surtout de l'inadéquation entre l'application des nouvelles compétences médicales requises et l'existence des plateaux techniques révolus malgré des multiples tentatives de travaux correctifs mais aussi dans un souci de respect minimum de l'intimité des patients que l'avènement du nouveau service de Médecine Interne a été plus que saluaire.



Photo 2 : Vue d'ensemble de face convexe - Médecine Interne côté Sud au bord de la route

Érigé en 2 étages en couleur jaune d'or (synonyme de richesse) et par endroit de couleur verte sur 685m²x3 de surface avec assez de commodités requises et investit le 2 février 2013 après 2 à 3 ans de fin des travaux de construction pour problème d'équipements, ce service en forme de cuve (convexe en avant et concave en arrière) est limité au NORD par le central d'épuration des eaux usées du CHU, au SUD par la route bitumée le séparant des services de pneumologie et de cardiologie B et menant à la psychiatrie à l'EST, à l'OUEST par le service des Maladies Infectieuses et le centre de l'association des PVVIH.

Le nouveau service de 50 lits avec des salles ayant la particularité d'être dotées en toilettes internes et modernes sauf 3, comprend 5 unités :

- ✓ Une unité de Diabétologie au Rez-de-chaussée avec 12 lits d'hospitalisation :
 - 4 salles de première catégorie ;
 - 4 salles de deuxième catégorie de 2 lits (8 lits) chacune ;
 - 3 salles de consultation = DES ; PVVIH et des Professeurs au couloir EST ;
 - 1 bureau du major au couloir EST ;
 - 1 salle des infirmiers au couloir NORD ;
 - 1 salle des urgences de 2 lits au couloir EST ;
 - 1 salle d'éducation thérapeutique des diabétiques complètement équipée au début du couloir EST ;
 - 1 salle de connexion internet non équipée près de l'escalier en face de la porte principale ;

- 1 salle des techniciens de surface ou techniciens de surface près de l'escalier en face de la porte principale ;
 - 1 salle de pansement au couloir EST ;
 - 2 toilettes repartis entre techniciens de surface et malades accompagnants près de la porte principale au couloir NORD ;
 - 1 petit magasin pour matériels de nettoyage près de la place dédiée à l'ascenseur ;
 - A l'extrême EST du couloir, l'escalier secondaire se limitant au deuxième et dernier étage contrairement à l'escalier principal conduisant jusqu'au toit du bâtiment ;
- ✓ Une unité d'Endoscopie digestive équipée au Rez-de-chaussée
- 1 salle d'endoscopie digestive haute
 - 1 salle d'endoscopie digestive basse ;
 - 1 salle d'attente ;
 - 1 salle de pose café ;
- ✓ Une unité de Médecine Interne et de Géro-geriatrie au premier étage avec deux ailes

Couloir EST :

- 8 salles de deuxième catégorie de 2 lits (16 lits) chacune ;
- 1 salle de réanimation non fonctionnelle de 2 lits ;
- 1 salle de pansements et des soins en face de cette dernière ;
- 1 bureau du major à 10 m environ de l'escalier principal ;
- 1 salle des infirmiers à l'extrême du couloir ;
- 1 salle des techniciens de surface au début du couloir à 5 m environ de l'escalier ;
- 1 magasin ;

Couloir NORD :

- 2 salles VIP fonctionnelles à l'extrême du couloir ;
- 2 salles de première catégorie ;
- 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits ;
- 2 salles de troisième catégorie de 3 lits (6 lits) chacune sans toilette interne ;
- 2 toilettes au début du couloir repartis entre GS et certains malades et leurs accompagnants ;

✓ Deuxième étage : il comprend deux couloirs

NORD :

- 3 bureaux de médecins
- 1 salle des DES
- 1 salle de troisième catégorie de 3 lits sans toilette interne (non fonctionnelle)
- 1 salle des internes
- 2 toilettes repartis entre personnels et certains malades et leurs accompagnants
- Une grande salle de conférence en face de l'escalier principal et a mi-chemin entre les couloirs

EST :

- 4 bureaux des professeurs avec chacun une salle de consultation : Kaya Assetou Soucko, Menta Djénébou Traoré, Djibril Sy.
- 2 bureaux des assistants et praticiens hospitaliers
- Une salle de consultation des professeurs
- 1 salle des archives
- 1 secrétariat

2.2.Population

Elle était constituée de tous les patients ayant été hospitalisé dans le service de médecine interne du CHU du Point G durant la période d'étude.

2.3.Déroulement de l'étude

3.1- Période et type d'étude

C'était une étude transversale descriptive, avec recueil prospectif des données qui s'est déroulé sur une période de 06 mois allant du 01^{er} juillet 2023 au 31 décembre 2023.

3.2- Mode de recrutement

La recherche des EIM a été systématique, qu'ils soient symptomatiques ou non. Après la sortie, les dossiers de tous les malades hospitalisés ont été revus pour rechercher des EIM qui n'auraient pas été notifiés.

3.3- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients hospitalisés dans le service de médecine interne et présentant un EIM. N'ont été retenus que les cas où la relation de cause à effet était certaine ou probable.

3.4- Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients :

- Ne présentant pas un EIM ;
- Patient sous chimiothérapie anticancéreuse
- Patient avec un dossier incomplet
- Patient non consentant

3.5- Echantillonnage

Tous les patients qui répondent aux critères d'inclusion et qui ont été hospitalisés dans le service de médecine interne. Le questionnaire a été soumis de façon aléatoire, sans tri préalable.

L'échantillon est exhaustif, prenant en compte tous les mois de l'année incluse dans la période d'étude.

$$n = t^2 \times p \times (1-p) / m^2$$

n : Taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque fixé

t : Niveau de confiance (la valeur type de niveau de confiance de 95% sera 1,96)

p : Proportion estimée de la population qui présente la caractéristique

m : Marge d'erreur (généralement fixée à 5%)

Nous avons estimé l'échantillon à 72 patients.

2.4. Matériels et Méthodes

4.1- Matériels

- Dossier médical d'hospitalisation
- Registre des patients
- Fiche d'enquête

4.2- Méthodes

4.2.1- Collecte des données

La Collecte des données a été réalisée à l'aide d'une exploitation des dossiers médicaux d'hospitalisation des malades et la fiche individuelle d'enquête préétablie adressée aux patients hospitalisés et admis en consultation dans le service de médecine interne du CHU POINT-G. Le questionnaire a été testé et validé avant l'utilisation pour l'étude. L'examen clinique était fait au lit du patient et dans les boxes de consultation médecine interne. Les examens complémentaires devant se réaliser étaient en fonction de l'orientation clinique.

4.2.2-Variables d'étude

Ont été colligées les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques, étiologiques et thérapeutiques à travers les dossiers des malades hospitalisés.

➤ Données socio-démographiques

Age, sexe, statut matrimonial, profession, lieu de résidence

➤ Données cliniques

Motif d'hospitalisation, la nature de l'évènement indésirable, la date de survenue, sa chronologie par rapport à la prise médicamenteuse, les différents médicaments pris, le type de prescription, le prescripteur, antécédents du patient en insistant sur la notion de tel évènement avec ou sans les médicaments pris, température, poids, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC), pression artérielle, indice de Karnofsky, signes fonctionnels, signes physiques, d'identifier les maladies en cours et les facteurs de risque favorisant la survenue d'un effet indésirable lié aux médicaments (grossesse, alcoolisme, tabagisme, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque).

Signes à rechercher :

- **Yeux :** pâleur, ictère, rougeur
- **Cardiovasculaire :** palpitations, tachycardie, bradycardie, douleur thoracique hypotension, hypertension, lymphœdème
- **Neurologie/Neuromusculaire/Psychiatrie :** assoupissement, somnolence, convulsion, coma, vertige, céphalée, insomnie, paresthésies, myalgie, déficit moteur, trouble de l'élocution, tremblements des extrémités, ataxie, paralysie, nervosité, anxiété, dépression, psychose
- **Digestif :** érythème buccal, nausée, vomissement, diarrhée, constipation, dysphagie, altération du goût

- **Pulmonaire** : dyspnée, toux, hémoptysie
- **Cutanée** : érythème, desquamation, vésicule, prurit, urticaire, œdème, nécrose
- **Rein, Voies urinaires** : décoloration des urines, hématurie
- **Système immunitaire** : fièvre, urticaire, choc anaphylactique
- **Hématologie** : pétéchie, ecchymose, épistaxis, hémorragie

➤ **Données paracliniques**

Ont comportés des examens qui ont été réalisés systématiquement chez tous les patients inclus et des examens en fonction de l'orientation clinique. Les examens réalisables au niveau du centre de référence ont été faits sur place et pour ceux non réalisables sur place ont été envoyé dans les laboratoires disposant de plateau technique nécessaire pour la réalisation de ces analyses.

Les éléments cliniques et paracliniques permettront de retenir une étiologie médicamenteuse et de déterminer le grade OMS de l'EI.

COTATION DE LA TOXICITE : CRITERES OMS

Tableau I : Hématologie

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/l)	>110	95-109	80-94	65-79	<65
Leucocytes (10 ⁹ /l)	>4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
Granulocytes (10 ⁹ /l)	>2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Plaquettes (10 ⁹ /l)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Hémorragie	Non	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives

Tableau II : Digestif

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bilirubine	<1,25×N ⁽¹⁾	1,26-2,5×N	2,6-5×N	5,1-10×N	>10×N
ASAT/ALAT	<1,25×N	1,26-2,5×N	2,6-5×N	5,1-10×N	>10×N
Phosphatases alcalines	1<,25×N	1,26-2,5×N	2,6-5×N	5,1-10×N	>10×N
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcère, possibilité de manger des solides	Ulcère, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées, Vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoire	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercible
Diarrhée	Aucune	Passagère <2jours	tolérable >2jours	Intolérable Requirant un traitement	Déshydratation, diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub-occlusion	Occlusion
Dysphagie	Aucune	Gène léger Pas de difficulté à Avaler	Difficulté à avaler, capable de Manger et boire	Incapable d'avalier les aliments solides	Incapable de boire liquide, alimentation Parentérale Nécessaire
Altération du gout	Non	Légère	Modérée	Sévère	...

Tableau III : Rein, Voies urinaires

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Créatininémie	1<,25×N	1,26-2,5×N	2,6-5×N	2,6-5×N	>10×N
Hématurie	Aucune	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Syndrome occlusif

Tableau IV : Pulmonaire

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toux	Non	Légère	Modérée	Sévère	...
Dyspnée	Pas de modification	Symptômes légers	Dyspnée d'effort	Dyspnée en activité normale	Dyspnée au repos
Autres	Aucune	Légère	Modérée	Sévère	Risque vital

Fièvre médicamenteuse	Aucune	<38°C	38-40°C	>40°C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Aucune	Prurit sans éruption	Urticaire localisé	Urticaire généralisé, œdème de Quincke	Choc anaphylactique
Infection	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
Cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant Une exérèse Chirurgicale
Douleur ⁽³⁾	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Résistant au traitement

Tableau V : Neurologique/Neuromusculaire/Psychiatrique

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Etat de conscience	Vigile	Assoupissement	Somnolence <50 % d'heure d'éveil	Somnolence >50 % d'heure d'éveil	Coma
Sensation vertigineuse	non	Modérée ne limitant pas l'activité	Modérée limitant l'activité	Modérée à sévère nécessitant un traitement	Hospitalisation nécessaire

Neuropathie périphérique Sensitive	Aucun signe	Paresthésie Douleur ou engourdissement léger	Symptômes modérés nécessitant antalgique	Symptômes sévère nécessitant opiacé	Douleur insupportable malgré opiacé
Neuropathie périphérique motrice	Aucun signe	Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif	Déficit moteur modéré, sans gêne fonctionnel	Déficit Moteur gênant l'activité normale	Paralysie
Myalgie	Aucune	Douleur ou engourdissement léger	Myalgie modérée >6 par semaine Difficulté à la montée des escaliers ou à se lever, pas d'assistance nécessaire	Myalgie modérée ou sensibilité à la palpation musculaire >6 par semaine, difficulté à la montée des escaliers ou à se lever, assistance nécessaire	Douleur musculaire sévère, faiblesse musculaire entraînant une incapacité fonctionnelle Majeure ou des signes de rhabdomyolyse
Céphalées	Aucune s	Légères, épisodiques, traitement non nécessaire	Modéré, traitement par analgésique non morphinique	Sévère, répondant au traitement par analgésique morphinique	Incontrôlable
Humeur	Pas de trouble	Anxiété, dépression mineure	Anxiété ou dépression mineure nécessitant un traitement	Anxiété majeure, état maniaco-Dépressif nécessitant assistance	Psychose aiguë ou nécessité d'une hospitalisation

Neuro-cérébelleux	aucun	Léger défaut de coordination	Tremblement intentionnel ou trouble de l'élocution	Ataxie, gêne dans la vie quotidienne	Paralysie
Audition	Aucun	Diminution asymptomatique	Tintement	Hypoacousie handicapante corrigible	Surdité irréversible
Vision	Aucun	Diminution symptomatique	Cécité
Hoquet	Aucun	Léger	Mod�er�e	Sévère	...
Insomnie	Aucun	Léger	Mod�er�e	Sévère	...

Tableau VI : Cardiaque

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Arythmie	Aucune	Asymptomatique, transitoire, pas de traitement	Récidivante ou persistante, pas de traitement	Traitement requis	Nécessitant une surveillance ou hypotension ou tachycardie ventriculaire ou fibrillation
Ischémie	Aucune	Aplatissement non spécifique de l'onde T	Asymptomatique, modification de l'onde T et du segment ST suggérant une ischémie	Angor sans preuve d'infarctus	Infarctus du myocarde (aigu)

Tableau VII : Pression artérielle : PS= pression systolique

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypotension	Inchangée	Diminution <20mmHg de la PS ou sudation profuse, sensation de tête vide, pas de traitement nécessaire	Diminution >20 et <30 mm Hg de la PS ou symptôme orthostatique, augmentation du pouls>15 en station debout, pas de traitement nécessaire	Diminution >30 et <40 mm Hg de la PS ou hypotension nécessitant l'administration de fluides	Diminution >40 et <60 mm Hg de la PS ou hypotension nécessitant des vasopresseurs ou l'administration IV pendant plus de 4 heures
Hypertension	Inchangée	>20 mm Hg de la PS de façon transitoire , pas de traitement	>20 mm Hg de la PS de façon chronique, nécessitant un traitement	Traitement à forte dose en ambulatoire	Nécessité d'une hospitalisation

Toxicité locale (site d'injection)	Non	Douleur	Douleur et gonflement, inflammation ou phlébite	Ulcération	Chirurgie plastique recommandée
Asthénie (IK = indice de karnofsky)	IK sans changement	Diminution de 10 % de l'IK	Diminution de 20 % de l'IK	Diminution de 30 % de l'IK	Diminution de 40 % de l'IK

(1) : limite supérieure de la normale de la population étudiée

(2) : ceci n'inclut pas la constipation engendrée par les narcotiques

(3) : n'est prise en compte que la douleur engendrée par le traitement et non la douleur liée à la maladie

Selon les critères CTC-NCI BETHESDA

Grade 0 : Pas de toxicité

Grade II : Toxicité modéré

Grade I : Toxicité légère

Grade III : Toxicité sévère

Grade IV : Menace vitale

En plus, les stratégies thérapeutiques utilisées et l'évolution nous ont permis d'établir une relation de cause à effet grâce au score d'imputabilité. Il existe plusieurs méthodes d'imputabilité, les plus utilisées sont :

- La méthode française
- La méthode OMS

La méthode de l'OMS est celle utilisée dans notre étude. Elle a l'avantage d'être internationalement acceptée et facile à utiliser. Elle est basée sur 3 considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'évènement indésirable ;
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, tests de laboratoire, données pathologiques, mécanismes) ;
- La présence ou l'absence d'autres causes.

Pour la définition de la causalité, six catégories ont été adoptées par l'OMS

1.Certaine :

- Evènement clinique pour lequel il existe une relation temporelle plausible avec l'administration du médicament ;
- Et qui ne peut s'expliquer par une maladie concomitante ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques ;
- Et la régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique) ;
- Et l'évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.

2- Probable :

- Évènement clinique pour lequel il existe une relation temporelle raisonnable avec l'administration d'un médicament ;
- Et dont il est peu probable qu'il soit imputable à une maladie concomitante ou à la prise d'autre médicaments ou produits chimique ;
- Et l'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament.

3- Possible :

- Évènement clinique pour lequel il existe une relation temporelle raisonnable avec l'administration d'un médicament ;

- Mais qui pourrait s'expliquer aussi par une maladie concomitante ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

4- Peu probable :

- Évènement clinique dont la relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament rend improbable une relation causale ;
- Mais qui pourrait s'expliquer de manière plausible par une maladie sous-jacente ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

5- Non relié :

- Évènement clinique chronologiquement incompatible avec l'administration du médicament ;
- Et qui pourrait s'expliquer par une maladie sous-jacente ou par la prise d'autres médicaments ou produits chimiques.

6- Inclassable :

Évènement clinique pour lequel on ne dispose pas d'informations suffisantes pour en identifier et en évaluer la cause.

La méthode française est basée sur l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque du médicament.

Le score d'imputabilité (tableau X) est la résultante d'un score chronologique (tableau VIII) et d'un score sémiologique (Tableau IX).

Tableau VIII : Imputabilité intrinsèque : score chronologique

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Arrêt du médicament :	Ré-administration du médicament (R)						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution suggestive	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R+ : ré administration positive ; R0 : non faite ; R- : négative

C3 : chronologie vraisemblable
exclure le rôle du médicament

C2 : plausible ; C1 : douteuse ;

C0 : paraissant

Tableau IX : Imputabilité intrinsèque : score sémiologique

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle du médicament (et/ou facteur favorisant)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique (L)					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Absente après bilan approprié	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : examen positif ; L0 ; non disponible ; L- : négatif

S3 : sémiologie vraisemblable ; S2 : plausible ; S1 : douteuse

Tableau X : Imputabilité intrinsèque

Score chronologique	Score sémiologique		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 : Imputabilité exclue

I1 : Imputabilité douteuse

I2 : Imputabilité plausible

I3 : Imputabilité vraisemblable

I4 : Imputabilité très vraisemblable

5. Saisie et Analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel SPSS.

Le traitement de texte et des tableaux ont été réalisés grâce aux logiciels Microsoft Office Word et Excel.

Le chi carré (Khi 2) a été utilisé pour la comparaison des variables, avec un seuil de significativité si $P < 0,05$.

6. Ethique

Un consentement volontaire, libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion à l'étude pour la partie prospective. Le refus du patient de participer à cette étude n'a empêché en rien sa prise en charge et son suivi à l'hôpital. Les renseignements ont été uniquement utilisés à des fins de recherche et codifiés par un numéro qui ne permettra pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude.



3. RÉSULTATS

3.1. Résultats globaux

Du 1^{er} juillet 2023 au 31 décembre 2023, 210 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point G parmi lesquels nous avons recensé 23 Effets Indésirables des médicaments (EIM) chez 20 patients soit 9,5% (20/210) des malades hospitalisés. Les EIM ont constitué un motif d'hospitalisation chez six (06) patients soit 30,0% (6/20) et une fréquence de 2,8% (6/210) de l'ensemble des hospitalisations de la période d'étude.

3.2. Résultats descriptifs

3.2.1. Données socio-démographiques

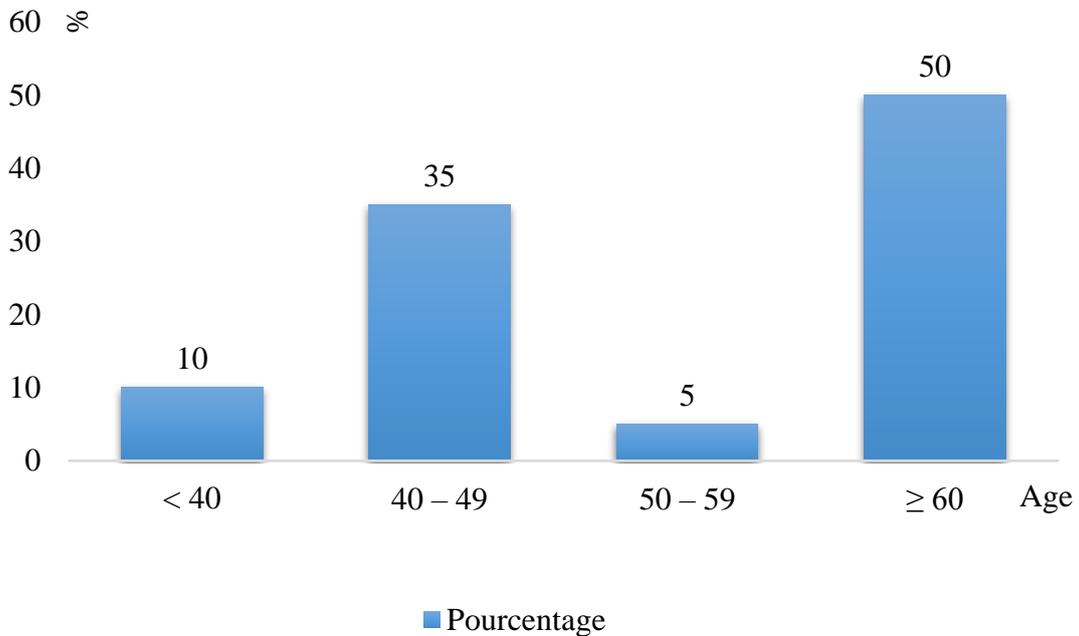


Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

L'âge moyen de nos patients a été $55,50 \pm 14,122$ ans avec des extrêmes de 33 et 78 ans et 50% avait un âge ≥ 60 ans.

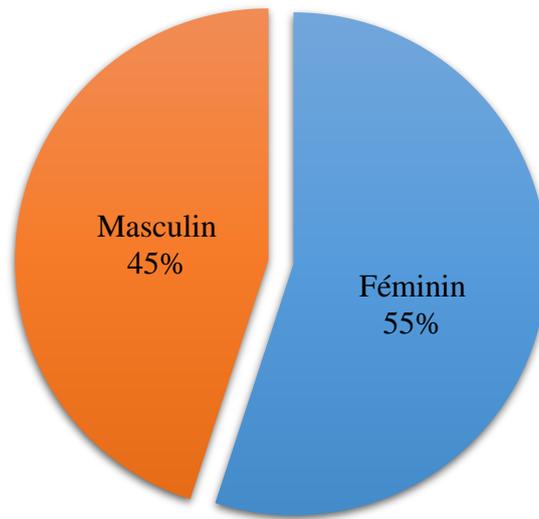


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Parmi les patients 55% étaient des femmes, 45% des hommes soit un sex-ratio H/F de 0,82.

Tableau XI : Répartition des patients selon le niveau d'étude

Niveau d'étude	Effectif	Pourcentage (%)
Non scolarisé	2	10,0
Primaire	11	55,0
Secondaire	5	25,0
Supérieur	2	10,0
Total	20	100,0

Cinquante-cinq pourcent (55 %) de nos patients avaient un niveau d'étude primaire

Tableau XII : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Rurale	3	15,0
Urbaine	17	85,0
Total	20	100,0

Les patients vivant dans une zone urbaine représentaient 85%

Tableau XIII : Répartition des patients selon la profession

Activité socio-professionnelle	Effectif	Pourcentage (%)
Femme au foyer	7	35,0
Commerçant	7	35,0
Retraité	3	15,0
Comptable	2	10,0
Militaire	1	5,0
Total	20	100,0

Les femmes au foyer et les commerçants représentaient chacun 35%.

Tableau XIV : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Marié (e)	17	85,0
Veuf (ve)	2	10,0
Célibataire	1	5,0
Total	20	100,0

Les mariés (e) représentaient 85%

Tableau XV : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage (%)
Bambara	5	25,0
Soninké	5	25,0
Peuhl	4	20,0
Malinké	3	15,0
Kassonké	1	5,0
Maraka	1	5,0
Mianka	1	5,0
Total	20	100,0

Les bambaras et les soninkés représentaient respectivement 25 %

Tableau XVI : Répartition des patients selon leur nationalité

Nationalité	Effectif	Pourcentage (%)
Malienne	19	95,0
Béninoise	1	5,0
Total	20	100,0

Les maliens représentaient 95 %

3.2.2. Données cliniques

Tableau XVII : Répartition des patients selon le(s) motif(s) d'hospitalisation

Motif(s) d'hospitalisation	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Tuméfaction douloureuse de la jambe	4	20,0
Plaie du pied	4	20,0
Hypoglycémie	4	20,0
Asthénie	2	10,0
Confusion	1	10,0
Dyspnée + Palpitations	1	5,0
Épigastralgie + Vomissement	1	5,0
Fièvre aigüe	1	5,0
Toxidermie	1	5,0
Trouble de la conscience	1	5,0

Dans notre échantillon la tuméfaction douloureuse de la jambe, la plaie du pied et l'hypoglycémie représentaient respectivement 20% chacun des motifs de l'hospitalisation.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon nombre d'EI observés

Nombre d'EI observés	Effectif (n= 20=)	Pourcentage (%)
1	17	85,0
2	3	15,0

Le nombre d'EI moyen a été de $1,15 \pm 0,366$.

Tableau XIX : Répartition des patients selon EI à l'admission

EI à l'admission	Effectif (n= 20)	Pourcentage (%)
Hypoglycémie	4	20,0
Épigastralgie + Vomissement	1	5,0
Toxidermie	1	5,0
Aucun	14	70,0

Dans notre échantillon, 06 patients ont été hospitalisés pour un effet indésirable des médicaments soit 30%.

Tableau XX : Répartition des patients selon EI survenu au cours de l'hospitalisation

EI au cours de l'hospitalisation	Effectif (n=20)	Pourcentage (%)
Hypoglycémie	5	25,0
Vomissements	2	10,0
Somnolence	2	10,0
Polynévrite	2	10,0
Confusion	1	5,0
Diarrhée	1	5,0
Gingivorragie	1	5,0
Coloration rougeâtre des urines	1	5,0
Insomnie	1	5,0
Prurit	1	5,0
Aucun	3	15,0

Dans notre échantillon, 17 patients ont présenté un effet indésirable des médicaments au cours de l'hospitalisation soit 70%.

3.2.3. Données sur les effets indésirables

Ces données concernent les 23 EI retrouvés

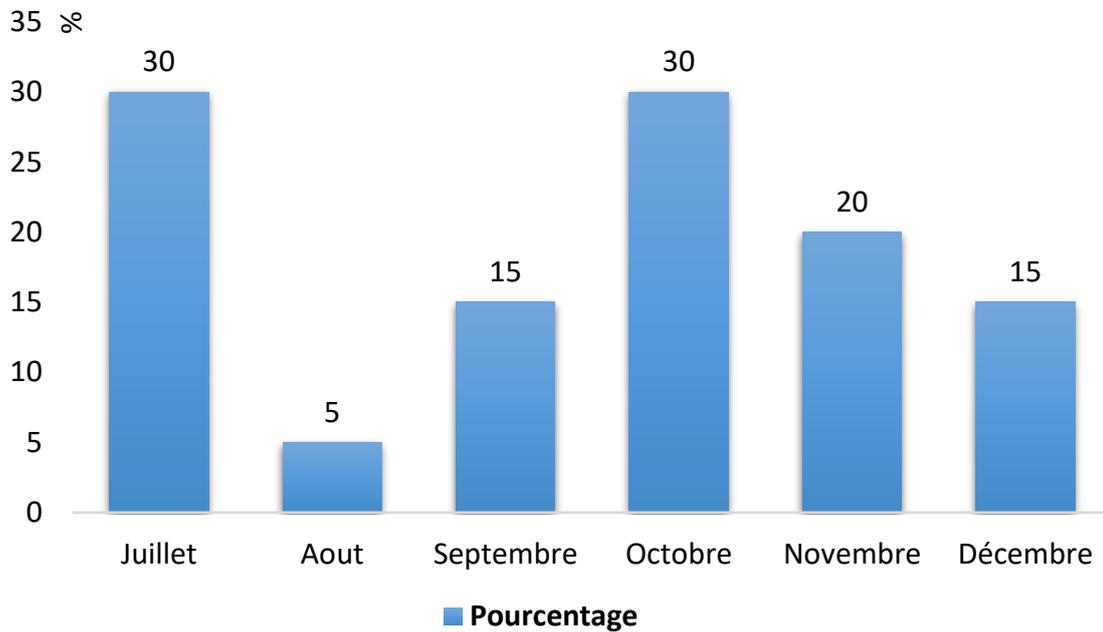


Figure 3 : Répartition des patients selon le mois de survenue des EI

La fréquence moyenne d’EI par mois a été de 17%.

Tableau XXI : Répartition des patients selon le délai de survenue des EI en jour après la prise médicamenteuse

Délai de survenue en jour	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
< 3 jours	6	30,0
4 – 7 jours	5	25,0
> 7 jours	12	60,0

Le délai moyen de survenu d’EI a été de $12,39 \pm 13,687$ jours avec des extrêmes de 1 et 60 jours

Tableau XXII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints et nature des EI

Appareil(s)/Système(s) atteint(s)	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Neuropsychiatrique	13	65
Hypoglycémie	7	53,8
Somnolence	2	15,4
Polynévrite	2	15,4
Confusion	1	7,7
Insomnie	1	7,7
Digestif	5	25,0
Vomissements	3	60,0
Diarrhée	1	20,0
Gingivorragie	1	20,0
Peau, Muqueuses, Phanères	2	10,0
Prurit	1	50,0
Toxidermie	1	50,0
Cardio-vasculaire	2	10,0
Hypoglycémie (tachycardie)	2	100,0
Uro-génital	1	5,0
Coloration rougeâtre des urines	1	100,0

Les atteintes neuropsychiatriques, digestives étaient les plus représentées avec respectivement 65% et 25% des cas.

Les hypoglycémies représentaient 53,8% des atteintes neuropsychiatriques.

Les vomissements représentaient 60% des atteintes digestives.

Les atteintes cutanées étaient représentées par la toxidermie, un prurit.

Les hypoglycémies dont la manifestation clinique était la tachycardie représentaient 100 des atteintes du système cardio-vasculaire.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon la nature des EI

Nature de l'évènement indésirable	Effectif(n=20)	Pourcentage (%)
Hypoglycémie	9	45,0
Vomissements	3	15,0
Somnolence	2	10,0
Polynévrite	2	10,0
Confusion	1	5,0
Diarrhée	1	5,0
Gingivorragie	1	5,0
Coloration rougeâtre des urines	1	5,0
Insomnie	1	5,0
Prurit	1	5,0
Toxidermie	1	5,0

Les hypoglycémies et les vomissements représentaient respectivement 45,0% et 15,0% des cas.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon la classe pharmacologique et les médicaments en cause de EI

Classe pharmacologique	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Antidiabétiques	9	45,0
Insuline rapide	5	25,0
Insuline mixte	3	15,0
Insuline retard	1	5,0
Antituberculeux	4	20,0
Isoniazide	2	10,0
Rifampicine	2	10,0
Antalgiques	3	15,0
Tramadol	3	15,0
Antidépresseurs	2	10,0
Sertraline	1	5,0
Amitriptyline	1	5,0
Complément alimentaire	1	5,0
Renutryl	1	5,0
Corticoïdes	1	5,0
Methylprednisolone	1	5,0
Héparine de bas poids moléculaire	1	5,0
Enoxaparine	1	5,0
Antipaludéens	1	5,0
Sulfadoxine + Pyrimethamine	1	5,0
Neuroleptique (benzamides)	1	5,0
Tiapridal	1	5,0

Les antidiabétiques et les antituberculeux représentaient respectivement 45,0% et 20,0%.

L'insuline rapide représentait 25,0% des cas.

Tableau XXV : Répartition des patients selon la voie d'administration des médicaments en cause

Voie d'administration	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Injectable	12	60,0
Orale	11	55,0

La voie parentérale était plus utilisée soit 60,0%

Tableau XXVI : Répartition des patients selon le type de prescription et de prescripteur

Prescription	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Médicale	19	95,0
Médecin spécialiste	14	74,0
Etudiant hospitalier	5	26,0
Automédication	1	5,0

Les prescriptions médicales étaient représentées à 95%

Les médecins spécialistes étaient prescripteurs dans 74,0%

Tableau XXVII : Répartition des patients selon les facteurs favorisant la survenue des EI

Facteurs favorisants	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Non identifiés	15	75,0
Ecart de régime	6	30,0
Insuffisance rénale	2	10,0

Dans 75,0% des cas aucun facteur favorisant n'a été identifié. Nous avons noté 2 cas d'insuffisance rénale

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le grade OMS des EI

Grade OMS	Effectif (n =20)	Pourcentage (%)
Grade I	10	50,0
Grade II	2	10,0
Grade III	3	15,0
Grade IV	8	40,0

Les grades I et IV représentaient respectivement 50,0% et 40,0%

Tableau XXIX : Répartition des patients selon la pertinence de l'imputabilité

Imputabilité	Effectif (n =20)	Pourcentage (%)
Certaine	18	90,0
Probable	5	25,0

L'imputabilité était certaine dans 90,0% des cas et probable dans 25% des cas.

Tableau XXX : Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique utilisée

Stratégie utilisée	Effectif (n = 20)	Pourcentage (%)
Arrêt du médicament	7	35,0
Traitement symptomatique	5	25,0
Diminution de la posologie	4	20,0
Surveillance et éducation du patient	4	20,0
Modification du schéma thérapeutique	3	15,0

Dans 35,0% des cas le traitement était arrêté

Tableau XXXI : Répartition des patients selon l'évolution des EI

Évolution	Effectif	Pourcentage (%)
Favorable	17	85,0
Décès	2	10,0
État stationnaire	1	5,0
Total	20	100,0

L'évolution était favorable dans 85% des cas.

Les décès étaient dus

- Coma hypoglycémique induit par l'insuline rapide
- Toxidémie induite par sulfadoxine + pyriméthamine

Etude analytique

Tableau XXXII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints en fonction du grade OMS des EI

Appareil(s)/Système (s) atteint(s)	Grade OMS				Total (%)
	Grade I (%)	Grade II (%)	Grade III (%)	Grade IV (%)	
Neuropsychiatrique	4 (30,8)	2 (15,4)	1 (7,7)	6 (46,2)	13 (56,5)
Digestif	3 (60)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	5 (21,7)
Peau, Muqueuses, Phanères	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2 (8,7)
Cardio-vasculaire	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)
Uro-génital	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)
Total	10 (50)	2 (10)	3 (15)	8 (40)	23 (100,0)

Test exact de Fisher = 11,387 ; ddl = 12 ; **p = 0,595**.

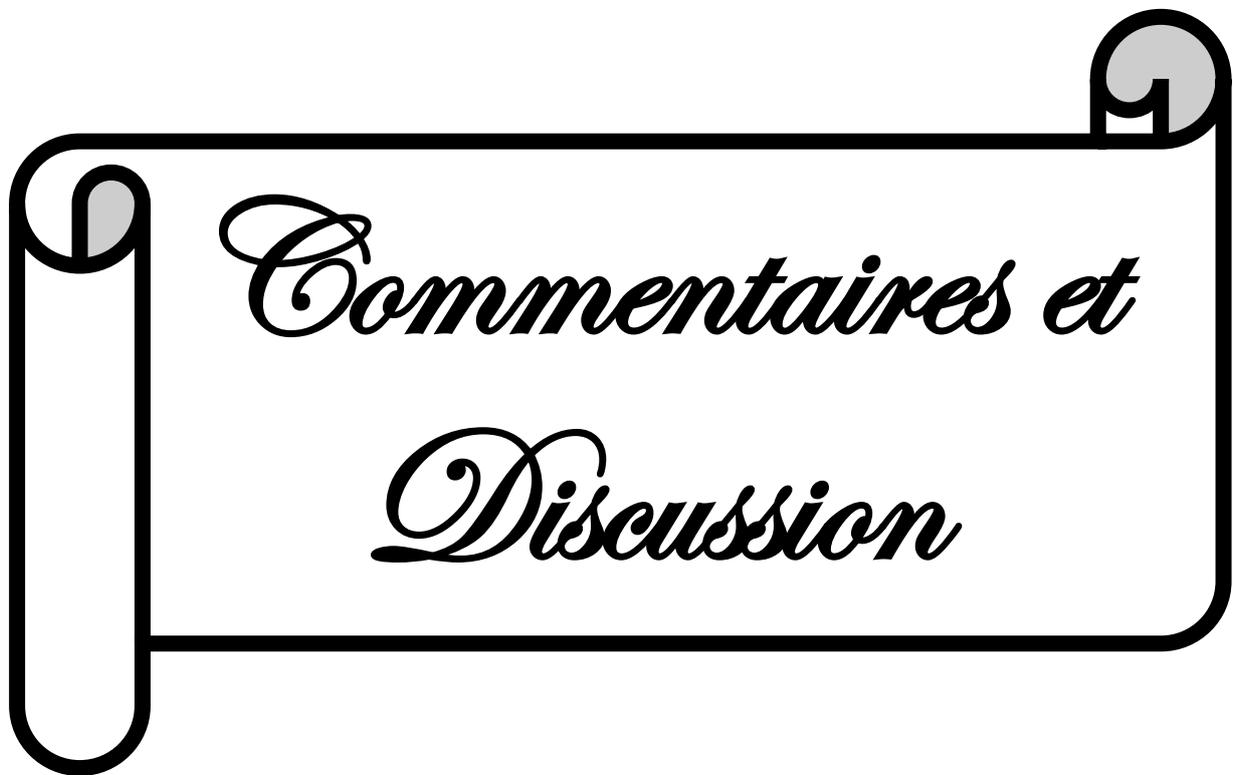
Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif.

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon les appareils/systèmes atteints en fonction de l'évolution

Appareil(s)/Système (s) atteint(s)	Évolution			Total (%)
	Favorable (%)	Décès (%)	État stationnaire (%)	
Neuropsychiatrique	11 (84,0)	1 (8,0)	1 (8,0)	13 (56,5)
Digestif	5 (100)	0 (0)	0 (0)	5 (21,7)
Cardio-vasculaire	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)
Peau, Muqueuses, Phanères	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (8,7)
Uro-génital	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)
Total	17 (85)	2 (10)	1 (5)	23 (100,0)

Test exact de Fisher = 10,605 ; ddl = 8 ; **p = 0,485**.

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif.



4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et prospective, réalisée dans le service de Médecine interne du CHU du Point G pendant une période de 06 mois allant du 01^{er} Juillet 2023 au 31 Décembre 2023.

L'échantillon comprenait 20 dossiers de patients hospitalisés dans le service.

Au cours de cette étude, nous avons été confrontés à certains obstacles, qui peuvent avoir influencé nos résultats. La taille de notre échantillon, plus réduite que prévu, a pu limiter notre puissance statistique. De plus, les difficultés rencontrées pour distinguer certains EIM de pathologies intercurrentes, ainsi que la méconnaissance possible de certains EIM par les soignants et les patients, ont pu conduire à une sous-estimation de leur fréquence réelle. Enfin, les contraintes financières de certains patients ont parfois limité la réalisation de bilans complémentaires qui auraient pu affiner le diagnostic d'EIM.

Malgré ces limites, nous pensons que notre étude a apporté des données originales et pertinentes sur les EIM dans le contexte d'un service de médecine interne au Mali.

4.2. Fréquence

Durant une période de 06 mois, nous avons mené une étude transversale descriptive et prospective auprès des patients ayant été hospitalisé service de médecine interne du CHU du Point G. Durant ladite période, 210 patients ont été hospitalisés dans le service parmi lesquels 20 patients ont manifesté des effets indésirables des médicaments (EIM) soit une fréquence hospitalière de 9,5% avec une incidence estimée à 4 nouveaux cas par mois.

La fréquence hospitalière des EIM de 9,5%, avec une incidence estimée à 4 nouveaux cas par mois retrouvé dans notre étude diffère de celle de 34,5% rapportée par Sidibé [39] dans le district de Bamako. Nous pensons que cette différence pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : la différence de taille de l'échantillon et la méthodologie utilisée. De plus, il est possible que les pratiques de prescription et de surveillance des traitements diffèrent entre ces deux contextes, influençant ainsi la survenue et la détection des EIM.

Cependant, nous avons constaté que notre fréquence de 9,5% est très proche de celles rapportées dans d'autres études hospitalières, comme les 9,2% retrouvés par Soukho [12] et les 10,1% par Bouvy [40]. Cette similitude nous conforte dans la validité de nos résultats, qui semblent cohérents avec les données existantes dans la littérature pour des contextes hospitaliers

comparables. Elle suggère que malgré les spécificités locales, certains déterminants des EIM en milieu hospitalier sont relativement constants à travers les différentes études.

Concernant la part des hospitalisations attribuables à des EIM, nous avons trouvé une proportion de 2,8%, très proche des chiffres de 2,6% et 3,5% rapportés respectivement par Soukho [12] et Bouvy [40]. Cette convergence des résultats nous semble remarquable et souligne l'impact non négligeable des EIM en termes de morbidité et de recours aux soins, dans notre contexte comme dans d'autres. Elle plaide pour une vigilance particulière vis-à-vis du risque iatrogène médicamenteux chez les patients hospitalisés.

4.3. Données sociodémographiques

Âge

Dans notre étude, les tranches d'âge les plus représentées étaient celles des 40-49 ans (35%) et des 60 ans et plus (50%). L'âge moyen de notre population était de $55 \pm 14,122$ ans, avec des extrêmes de 33 et 78 ans. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Soukho [12], qui avait également trouvé une prédominance des 40-49 ans (20,5%) et des 60-69 ans (23,1%). L'âge moyen dans son étude était un peu plus jeune à $48,5 \pm 16,5$ ans, avec une étendue de 11 et 73 ans. Cette prédominance des 60 ans et plus pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs notamment la senescence qui va entraîner une altération de la pharmacocinétique et pharmacodynamie en plus du risque accru des interactions médicamenteuse due à la polymédication. La différence d'âge moyen entre les deux études pourrait s'expliquer par des différences dans les critères d'inclusion ou le recrutement.

Sexe

Nous avons observé une prédominance féminine, avec 55% de femmes dans notre échantillon. Cette tendance était encore plus marquée dans l'étude de Soukho [12], où les femmes représentaient 61,5% des patients avec EIM. Cette prépondérance féminine est un résultat classique dans les études sur les EIM. Elle pourrait s'expliquer par des différences de comportement de recours aux soins, les femmes consultantes généralement plus que les hommes, mais aussi par des spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au sexe.

Socio-professionnelle

Les femmes au foyer et les commerçants étaient les catégories socio-professionnelles majoritairement représentées dans notre étude, avec 35% chacune.

4.4. Données cliniques

4.4.1. Motifs d'hospitalisation

Dans notre étude, nous avons constaté que les EIM représentaient 30% des motifs d'hospitalisation. Ce chiffre est très proche des 28,2% rapportés par Soukho dans son étude [12].

Cette similitude est frappante et souligne l'impact majeur des EIM en termes de morbidité et de recours aux soins hospitaliers. Près d'un tiers des hospitalisations seraient ainsi directement liées à des effets indésirables de traitements, ce qui représente un fardeau considérable pour les patients et le système de santé.

Ces résultats convergents entre nos deux études renforcent la validité externe de cette estimation de fréquence et son applicabilité à notre contexte. Ils plaident pour des actions ciblées de prévention et de prise en charge précoce des EIM en amont de l'hospitalisation.

Parmi les EIM ayant conduit à une hospitalisation, nous avons retrouvé une large prédominance des hypoglycémies, qui représentaient 67% des cas dans notre échantillon. Là encore, ce résultat est cohérent avec celui de Soukho, qui rapportait 45,5% d'hypoglycémies parmi les EIM [12]. Même si la proportion exacte diffère quelque peu, probablement en raison de variations dans les populations étudiées ou les modalités de recueil, l'hypoglycémie apparaît clairement comme l'EIM le plus pourvoyeur d'hospitalisations dans les deux études.

Ce constat n'est pas surprenant au vu de la fréquence du diabète et des traitements hypoglycémisants dans la population générale, mais aussi de la gravité potentielle des hypoglycémies sévères qui constituent une urgence thérapeutique.

4.4.2. Atteintes neuropsychiatriques

Les atteintes neuropsychiatriques représentaient 65% des cas. Ces atteintes étaient représentées par des hypoglycémies, des somnolences, polynévrites, confusion et insomnie dans respectivement 53,8 ; 15,4 ; 15,4 ; 7,7% et 7,7% des cas. Cette prédominance a été retrouvée par Soukho [12] 53,2% avec 88% d'hypoglycémie et 12% de polynévrites.

Sur les 7 cas d'hypoglycémies soit 53,8%, l'insuline (rapide, mixe ou intermédiaire) a été incriminée 7 fois. Nous avons noté dans 5 cas un écart de régime et dans 2 cas une insuffisance rénale. Nous avons recensé deux (2) EI de grades I et quatre (5) EI de grades IV selon les critères OMS de cotation de la toxicité. Soukho [12] avait retrouvé 22 cas d'hypoglycémies soit 88%, l'insuline (rapide ou intermédiaire) a été incriminée 21 fois et le glibenclamide 1 fois. Dans son étude on notait dans 6 cas un écart de régime et dans 9 cas une diminution des besoins

en insuline. Haïdara [41] avait retrouvé 16 cas d'hypoglycémies soit 23% (15 fois liées à l'insuline ordinaire ou retard et 1 fois au glibenclamide). Dans notre étude l'évolution était favorable dans 6 cas et 1 cas de décès. Ce résultat est similaire à celui de Soukho qui avait retrouvé une évolution favorable dans 21 cas et 1 cas de décès [12].

Deux (2) cas de polynévrite des membres inférieurs ont été observés. Ils étaient tous liés aux antituberculeux (isoniazide), EI de grade I, II et d'évolutions favorables. Ces résultats sont superposables à ceux de Soukho [12] qui a retrouvé trois (3) cas de polynévrite tous liés aux antituberculeux (isoniazide), de grade II et d'évolutions favorables. Coulibaly [42] a rapporté 28 cas de polynévrites secondaire aux antituberculeux sur une série de 176 EI, Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que dans son étude tous les patients étaient immunodéprimés au VIH ; ce qui constitue un pourvoyeur de neuropathie périphérique.

Deux cas de somnolence ont été observés dans notre étude, tous liés aux antidépresseurs. Traoré [43] a rapporté 1 cas de somnolence sur sa série de 47 EI secondaire aux antituberculeux.

La confusion mentale était observée suite à l'utilisation d'un neuroleptique (Tiapridal), EI de grade II et d'évolution favorable. Zakaria [44] dont l'étude s'était déroulée dans un hôpital psychiatrique a rapporté 4 cas de confusion mentale et 11 cas de symptômes confusionnels sur une série de 83 EI secondaires aux psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques ...).

L'insomnie était due à l'utilisation d'un antalgique palier II (tramadol), de grade I et d'évolution favorable. Ibrahim [45] dont l'étude s'était déroulée dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU du point G a rapporté 4 cas d'insomnie sur une série de 83 EI secondaire à l'utilisation des antituberculeux.

4.4.3. Atteints digestives

Dans notre étude, les atteintes digestives représentaient 25% des EIM, avec par ordre de fréquence : les vomissements (60%), la diarrhée (20%) et l'hémorragie buccale (20%).

Ces résultats sont globalement cohérents avec ceux rapportés par Soukho [12] et Ibrahim [45], qui retrouvaient respectivement 29,8% et 33,7% d'atteintes digestives parmi les EIM. Les vomissements étaient également prédominants dans la série de Soukho (42,9%).

Cette relative similitude des fréquences et du modèle d'atteintes digestives suggère que ces EIM sont un problème récurrent et significatif dans différents contextes, probablement en lien avec la prescription fréquente de médicaments à tropisme gastro-intestinal ou à élimination digestive.

Dans notre série, les vomissements étaient majoritairement dus aux antalgiques de palier II (tramadol) et aux antituberculeux (rifampicine), avec une prédominance de grades I et une évolution favorable.

Ce profil diffère de celui rapporté par Soukho [12], qui retrouvait une prédominance d'antituberculeux et un cas lié à la colchicine, et encore plus de ceux d'Ibrahim [45] et Coulibaly [42] qui rapportaient respectivement 14 et 41 cas de vomissements sous antituberculeux.

Ces différences pourraient s'expliquer par des variations dans les populations étudiées, les comorbidités et la polymédication, mais aussi les modalités de prise des antituberculeux (voie orale et à jeun), qui peuvent favoriser l'intolérance digestive. Concernant la diarrhée, notre cas unique lié au renutryl et de grade III est similaire à celui rapporté par Soukho [12] avec la colchicine, mais de grade IV et d'évolution fatale. Ceci souligne la gravité potentielle de cet EIM.

Enfin, nous avons observé un cas de gingivorragie de grade I sous enoxaparine, non rapporté dans les autres séries. Bien que rare, cet EIM est à surveiller compte tenu du risque hémorragique de cette classe thérapeutique.

4.4.4. Peau et ses annexes

Dans notre étude, les atteintes cutanées représentaient 10% des cas d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Ces atteintes se répartissaient entre le prurit et une toxidermie, avec respectivement 50% pour chacun. Cette fréquence diffère de celle rapportée par Diallo et al [46], qui a retrouvé les atteintes de la peau et de ses annexes dans 34,6% des cas. Cette différence pourrait s'expliquer par les spécificités du lieu et de l'échantillonnage de nos études, notre étude ayant été menée dans un service spécifique tandis que celle de Diallo et al a été réalisée au centre national de vigilance des produits de santé.

Le prurit observé dans notre étude était attribué à la Methylprednisolone, avec un EIM de grade 3 et une évolution favorable. En revanche, la toxidermie survenue suite à une association Sulfadoxine + Pyriméthamine était de grade IV et a malheureusement entraîné le décès du patient. Ces résultats mettent en évidence la diversité de sévérité des atteintes cutanées liées aux médicaments.

Dans l'étude de Diallo et al [46], 8 cas de prurits et 5 cas de syndrome de Lyell et de Stevens Johnson ont été rapportés sur une série de 154 EIM secondaires aux antipaludiques. De même, Zakaria [44], dont l'étude s'est déroulée dans un hôpital psychiatrique, a rapporté 8 cas de prurits sur une série de 76 EIM secondaires aux psychotropes.

Ces résultats soulignent la diversité des manifestations cutanées liées aux médicaments et mettent en lumière la nécessité d'une surveillance étroite des réactions cutanées lors de l'administration de certains traitements.

4.4.5. Atteintes du système cardio-vasculaire

Les atteintes du système cardio-vasculaire représentaient 10% des cas dans notre étude. Ces atteintes étaient toutes liées à l'hypoglycémie dont la manifestation clinique était la tachycardie, survenue dans 100% des cas et attribuée à l'insuline rapide. Ces épisodes d'hypoglycémie étaient de grade I et ont tous évolué favorablement.

Il est important de noter que l'hypoglycémie est un risque associé à certains traitements, notamment ceux comprenant l'insuline. Une baisse soudaine de la glycémie peut avoir des conséquences importantes et nécessite une surveillance étroite, en particulier chez les patients diabétiques sous traitement.

Il est essentiel de suivre les recommandations du médecin traitant concernant la gestion de l'insulinothérapie et de rester vigilant quant aux signes d'hypoglycémie. En cas de symptômes évocateurs, des mesures urgentes sont nécessaires pour une prise en charge appropriée.

4.4.6. Atteinte de l'appareil urinaire

La coloration rougeâtre des urines, observée chez un cas, soit 5% de notre échantillon, était due à la prise d'antituberculeux, en l'occurrence une association de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol. Il s'agissait d'un effet indésirable de grade I et l'évolution a été favorable.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Coulibaly [42], qui a également signalé 4 cas de décoloration des urines sur une série de 176 effets indésirables secondaires aux antituberculeux.

Il est important de noter que la coloration rougeâtre des urines peut être une réaction connue à la prise de certains médicaments, en l'occurrence les antituberculeux (Rifampicine) dans ce cas précis. Cette réaction, bien que souvent bénigne, doit être signalée au professionnel de santé pour évaluation.

4.4.7 Classes pharmacologiques

Dans notre étude, les antidiabétiques ont été incriminés dans la survenue des EIM dans 45% des cas, tandis que les antituberculeux l'ont été dans 20% des cas.

Ces résultats sont similaires à ceux de Soukho [12], qui a également observé une prédominance des antidiabétiques et des antituberculeux, avec respectivement 46,8% et 21,3%. En revanche, les antibiotiques étaient les plus incriminés dans la série de Sidibé [39], représentant 22,4% des cas. Cette différence pourrait s'expliquer par une consommation plus importante d'antibiotiques en ambulatoire. Il est intéressant de noter que les antidiabétiques et les antituberculeux ont été fortement associés à des effets indésirables dans notre étude, ce qui souligne l'importance de surveiller attentivement ces médicaments et de prendre des mesures pour minimiser les risques potentiels pour les patients.

4.4.8 Grades de toxicité selon OMS et l'évolution

Dans notre étude, nous avons utilisé la classification de l'OMS pour quantifier la sévérité des effets indésirables, en utilisant les grades de toxicité. Les grades I (toxicité légère) et IV (toxicité sévère) étaient les plus observés, représentant respectivement 50% et 40% des cas.

Dans l'ensemble, nous avons constaté une évolution favorable dans 85% des cas, ce qui est encourageant. Cependant, nous avons enregistré 2 décès, ce qui représente 10% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude menée par Soukho [12], qui a rapporté un taux de grade I de 36,2% et une évolution favorable dans 87,2% des cas, avec 3 décès (6,4%).

Il est important de souligner que la prise en compte des cas de décès est essentielle, car cela peut être le résultat de réactions graves aux médicaments. Ces résultats soulignent l'importance de la surveillance étroite des effets indésirables et de la mise en place de mesures de prévention et de gestion adéquates pour assurer la sécurité des patients.

4.4.9 Pertinence de l'imputabilité

La relation de cause à effet était certaine dans 90% des cas et probable dans 25% des cas. Cela est dû au fait que n'ont été retenus que les cas où la relation de cause à effet était certaine ou probable. Ce résultat est similaire à celui Soukho [12] qui avait retrouvé une relation de cause à effet était certaine dans 91,5% des cas. Trois (3) de nos patients ont fait plus d'un EI.

Les prescriptions médicales étaient représentées à 95 % des cas. Ceci s'explique par le caractère hospitalier de notre étude. Contrairement à l'étude de Soukho [12] où toutes les prescriptions étaient médicales.

Les médecins spécialistes étaient les plus prescripteurs dans 74% des cas. Ceci s'explique par le fait du caractère spécialisé du service. Ce résultat est proche à celui de Soukho [12] qui avait trouvé 46,8% des médecins spécialistes prescripteurs.

La voie parentérale a été la plus utilisée avec 60 %. Ce résultat est similaire à celui de Kaya [12] qui avait trouvé que la voie parentérale a été la plus utilisée avec 53,2%. Ce résultat est différent de celui de Sidibé [40] qui avait retrouvé la prédominance de la voie orale soit 63,8% des cas.

Dans 100% des cas d'EI les patients consommaient plus d'un médicament. Ce résultat est différent de celui de Kaya [12] qui avait trouvé que dans 66% des cas d'EI les patients consommaient plus d'un médicament.



*Conclusion et
Recommandations*

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Au terme de notre étude portant sur les effets indésirables des médicaments prescrits dans le service de médecine interne du CHU du point G, il ressort que les effets indésirables de médicaments sont aujourd'hui une entité fréquente malgré qu'elle soit sous-évaluée car la notification n'est en généralement pas faite systématiquement au médecin. D'où l'intérêt d'un bon interrogatoire et d'un bon examen clinique lors des suivis des malades sous traitement. Il serait judicieux d'intensifier l'éducation thérapeutique surtout auprès de la catégorie de patients chroniques afin d'améliorer la détection et la gestion des effets indésirables car un retard de leur prise en charge ou leur méconnaissance peut être fatale.

Recommandations

Aux autorités administratives et sanitaires

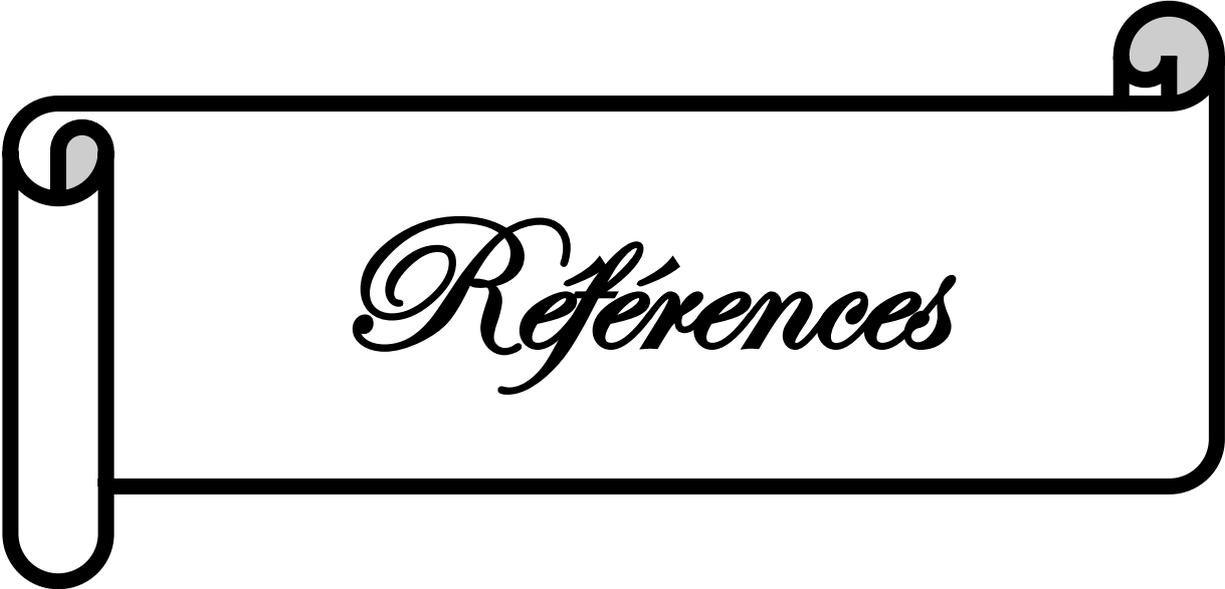
- Multiplier les programmes de formation continue des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance et sur le processus de notification des EMI
- Mettre en place un centre de pharmacovigilance au niveau du CHU du point G
- Renforcer les ressources humaines (quantité et qualité) pour la pharmacovigilance
- Constituer une base de données de pharmacovigilance au Mali.

Aux praticiens

- Notifier tous les EI apparus à la suite d'une prise médicamenteuse, qu'il soit nouveau ou pas, grave ou pas, attendu ou pas, habituel ou pas qu'ils l'aient prescrit ou pas.
- Être à l'écoute attentive des malades pour qu'un EI ne leur échappe pas.
- Faire l'éducation thérapeutique des patients et de leurs familles
- La notification des EIM aux autorités compétentes.

Aux patients

- Signaler à son prescripteur tous EI constatés à la suite d'une prise médicamenteuse.
- Eviter l'automédication
- Faire un bon suivi de sa maladie
- Respecter les recommandations du personnel médical
- Participer aux séances d'éducation thérapeutique
- Reconnaître les signes d'effet secondaire médicamenteux



Références

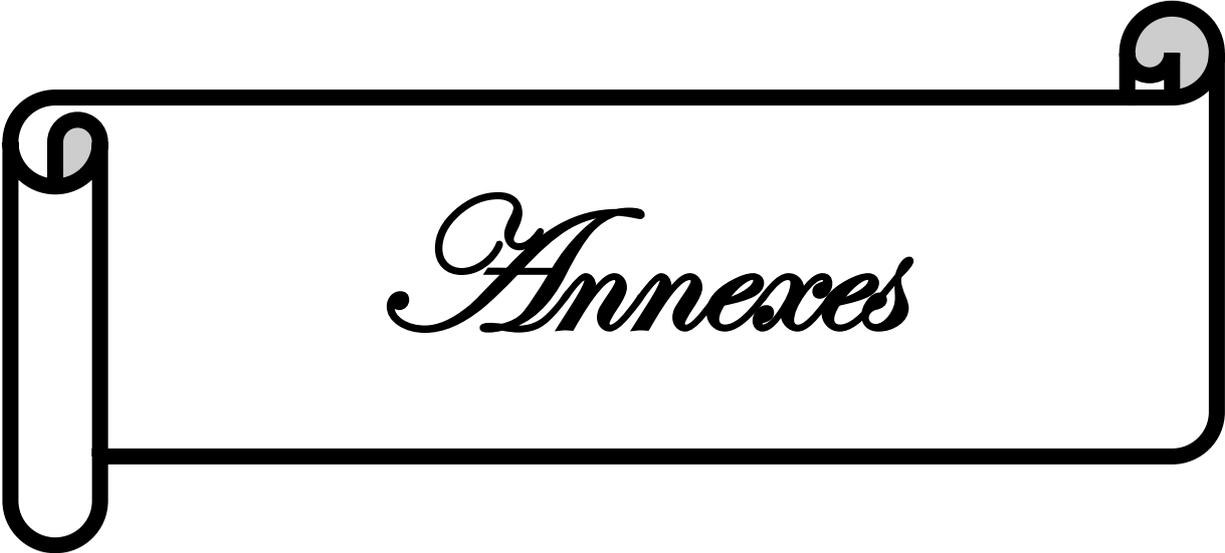
REFERENCES

1. **Bouazzi O. et al.** Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. *ESJ* 2020 ; 16(18) : 255–272.
2. **Bégaud B, Evreux JCL.** Etude des effets indésirables des médicaments. In : Giroud JP, Mathé G, Meyniel G eds. *Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique*. Expansion scientifique française 1988 ; paris 6éd : 123-132.
3. **Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive de Lausanne (IUMSP) (1998)**, <Hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux>. Recensement Prospectif dans un Service d’Urgences Médicales ; pp129. [En ligne], Disponible sur < https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_9539.P001/REF.pdf; > consulté le 24-06-2024. Document se lisant avec Adobe Acrobat Reader version 3.0 ou plus.
4. **Yerbanga TM.** Etude sur la pratique de la pharmacovigilance au Burkina Faso. Thèse : Pharm : Université de Ouagadougou faculté des sciences de la santé. 1999 ; N°24 : 116p.
5. **Kamgo JM.** Contribution à la mise en place d’un système de pharmacovigilance au CHU Point G. Thèse : Pharm : USTTB Faculté de Pharmacie de Bamako. 2010 ; N°01 : 173p.
6. **Patel H, Bell D, Mariam M, Janakan S, Mitesh P, Josip C et al.** Trends in hospital admission for adverse reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMJ Clinical pharmacology* 2007 ; 7 : 9-19
7. **Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, Farrar K, Park K, Breckenridge A.** Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004 ; 329 : 15-19.
8. **Veyrac G, Jolliet P.** Urticaire médicamenteuse et imputabilité. *Revue Française d’allergologie et d’immunologie clinique* 2006 ; 46 (3) : 283-287.
9. **Kazeem A Oshikoya, Jacob O Awobusuyi.** Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC Clinical Pharmacology* 2009; 9: 14.
10. **Ball D, Tisocki T.** Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare a pilot study. *Cent Afr J Med.* 1998 ; 44 : 190-195.
11. **Enwere OO, Fawole OI.** Adverse drug reaction reporting by physicians in Ibadan, Nigeria. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 ; 17 : 517- 522.

- 12. Soukho KA, Minta DK, Diarra MT, Konaté A, Diallo B, Sidibé AT, et al.**
Les effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne CHU Point G. Mali Médical 2010 ; 25(3) : 10-14
- 13. République Algérienne Démocratique et Populaire** Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, p.122
- 14. Poucheret P, Costentin J.** Pharmacologie à l'officine Pour la délivrance éclairée de l'ordonnance. 2^e ed ; Paris : Elsevier Masson ; 2017.p328.
- 15. Pierre B, Chantal L.** Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique. 1^e édition ; Montréal : PU Montréal ; 2010.p877.
- 16. D. Vital Durand, C. le Jeune.** Dorosz. Guide pratique des médicaments. 4^{ème} éd ; Paris : Maloine 2022.p1960.
- 17. Hugues FC, LE Jeune CI, La Batide Alanore S.** Thérapeutique générale Du développement à la prescription des médicaments. Paris : Frichon-Roche Editions ; 1994.p395.
- 18. Site du Collège National de Pharmacologie Médical : Développement et suivi des médicaments (en ligne).** 2024 (consulté le 8 février 2024). Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
- 19. Viault C.** Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un médicament à libération immédiate. Thès : Pharm : Université de Nantes. 2006.p138
- 20. Tavalacci MP, Rongère J, Coffy-cloupet M.** Santé publique Médecine légale Médecine du travail Pharmacologie. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2014.p560
- 21. Faure S, Guerriaud M, Clère N.** Bases fondamentales en pharmacologie. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2014.p248
- 22. Allain P.** Les médicaments .4ème édition ; Bouchemaine : CdM Editions ; 2014.p494.
- 23. République Algérienne Démocratique et Populaire** Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Arrêté n° 387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques, p20.
- 24. Ghout.T.** Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thès : Pharm : Université Toulouse III Paul sabatier faculté des sciences pharmaceutiques. 2015 ; N°2060 : 131p.

25. Bah M. Effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne de l'hôpital du point G. Thès : Med : USTTB, FMOS, Bamako. 2005 ; N° 06M240 : 117p.
26. **Organisation mondiale de la santé (OMS) (2019).** < Indicateurs de l'OMS pour la Pharmacovigilance >. Un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance ; pp92. [En ligne], Disponible sur <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf>> consulté le 24-06-2024. Document se lisant avec Adobe Acrobat Reader version 3.0 ou plus.
27. Montastruc JL. From pharmacovigilance to pharmacoepidemiology and risk coordination. Rev Med Interne 2009 ; 7(4) :1-4.
28. Biron P. La Pharmacovigilance de A à Z [En ligne]. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, (Consulté le 12/06/2024), Disponible à l'URL : <http://www.pharmco.umontreal.ca>.
29. Montastruc JL et al. pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. rev hum 2006; 9(8): 1021-1024.
30. Chippeaux JP. Pratique des essais cliniques en Afrique. Edition IRD ; Paris 2004. p321.
31. **Organisation Mondiale de la Santé.** Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, Pharmacovigilance : assurer la sécurité de l'emploi des médicaments. Genève : OMS ; 2004 ; 6p.
32. **Aouam K, Chaabane A., Belhadjali H, Boughattas NA, Chakroun M.** Les Effets Indésirables Médicamenteux : Expérience de l'unité de pharmacovigilance de MONASTIR. Rev Tun Infectiol 2009 ; 3(1) : 6-14
33. Groupe International Society of Drug Bulletins : Déclaration de Berlin sur la Pharmacovigilance. Berlin : GISDB ; 2005 ; 16p.
34. Direction de la pharmacie et du médicament du Mali. In : Centre National de Reference de la Pharmacovigilance. Rapport d'activité annuel. Notification des effets indésirables des médicaments. 2011, P.78.
35. Uppsala Monitoring Centre. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. Suède : UMC ; Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance, 2012 ; 3, S-753-20 :14-56.
36. Ministère de la santé du Mali. Arrêté N°2011_4201/MS GS : Fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance. Bamako : Mali ; 2011, p.2-7.
37. Sanofi Pasteur. Précis de vaccinovigilance. 2ème édition. Paris : Maloine ; 2009.p230.

38. Tebaa A. In : Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc. Evaluation de la qualité de notification. Rapport d'étude ; 2009, 37p.
39. Sidibé M. Etude sur la pharmacovigilance au Mali : cas du district de Bamako. Thès : Pharm : USTTB, FAPH, Bko. 2005 ;75p.
40. Bouvy, Jacqueline C, Marie L, De Bruin, Marc A, Koopmanschap. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe : A Review of Recent Observational Studies. Drug Safety (Vol. 38, Issue 5, pp. 437–453). <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
41. Haidara I. La pathologie iatrogénique dans le service de médecine interne du Point G. Thès : Med : USTTB, FMOS, Bamako. 1998 ; N° 98M35 : 35p.
42. Coulibaly L. Effets secondaires des médicaments antituberculeux chez les personnes co-infectées par la tuberculose /VIH. Thès : Med : USTTB, FMOS, Bamako. 2012 ; N° 12M90 : 79p.
43. Traore K. Etudes des événements indésirables des antituberculeux dans le District sanitaire de Kati. Thès : Pharm : USTTB, FAPH, Bamako. 2021 ; N° 21P10 : 88p.
44. Zakaria R. Patient sous psychotropes et effets indésirables : enquête à l'hôpital psychiatrique IBN NAFIS Marrakech. Thès : Pharm : Université Mohammed V de Rabat. 2022 ; N° 44 : 255p.
45. Magagi I. Effets indésirables liés à la prise des antituberculeux chez les patients MDR au service de pneumo-phtisiologie CHU du point. Thès : Pharm : USTTB, FAPH, Bamako. 2019; N° 20P02: 141p.
46. Diallo I, Ouédraogo S, Zongo R, Frank E, Zongo A, Niamba A, Guissou I. Effets indésirables des antipaludiques notifiés spontanément au centre national de vigilance des produits de santé au Burkina Faso : Étude descriptive et facteurs associés. Mali Méd. 2017 ; 32(4) : 21-29.



Annexes

7. ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Numéro d'identification : _____

Date : /___/___/___/

I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE

Q1. Age : /___ / ans

Q2. Sexe : /___ / 1. Masculin 2. Féminin

Q3. Niveau d'étude : /___ / 1. Non scolarisé 2. Primaire 3. Secondaire 4. Supérieur

Q4. Résidence : /___ / 1. Urbain 2. Rural

Q5. Activité socio-professionnelle : /___ / 1. Fonctionnaire 2. Étudiant(e) 3. Elève

4. Cultivateur 5. Commerçant 6. Ménagère 7. Ouvrier 8. Autre.....

Q6. Statut matrimonial : /___ / 1. Célibataire 2. Marié (e) 3. Divorcé (e) 4. Veuf (ve)

Q7. Ethnie : /___ / 1. Bambara 2. Peuhl 3. Sonrhäï 4. Dogon 5. Malinké 6.

Soninké 7. Sénoufo 8. Bozo 9. Tamashek 10. Mianka 11. Autres.....

Q8. Nationalité : /___ / 1. Malienne 2. Autres.....

II- DONNEES CLINIQUES

Q9. Motif d'hospitalisation : _____

Q10. Date d'hospitalisation : _____

Identification des évènements indésirables

Q11. Délai de survenue (jour, mois, année): _____

Q12. Appareil(s)/Système(s) atteint(s): /___ / 1-Peau, Muqueuses, Phanères ;

2-Appareil neuropsychiatrique, 3-Système cardio-vasculaire, 4-Appareil respiratoire, 5-

Appareil digestif, 6-Appareil uro-génital, 7-Appareil locomoteur, 8-Glande(s) endocrine(s), 9-

Sang, 10-Accident immuno-allergique, 11-Yeux, 12-Sphère ORL, 13-Autre.....

Q13. Nature : _____

Q14. Décrire les évènements indésirables : (Préciser la chronologie des événements cliniques, para cliniques et thérapeutiques) _____

Identification du traitement en cours :

Q15. Médicaments :

DCI	Posologie	Voies d'administration	Durée du traitement	Indications

Q16. Traitements non médicamenteux : _____

Q17. Prescription : /_ /1-Médicale, 2-Automédication, 3-Médicale et Automédication

Q18. Prescripteur : /_____/ 1-Aide-soignant, 2-Technicien de santé, 3-Technicien supérieur de santé, 4-Interne, 6-Médecin Généraliste, 7-Médecin Spécialiste, 8-Autre.

Antécédents :

Q19. Notion de tels évènements : /____/ 1-Oui, 2-Non.

Q20. Si Oui : /____/ 1-Avec un ou plusieurs des médicaments cités ci-dessus, 2-Sans un des médicaments cités ci-dessus.

Q21. Autres antécédents à préciser : _____

Identification des maladies en cours et des facteurs de risques :

(En dehors de l'évènement indésirable présumé d'origine médicamenteuse)

Q22. Maladies en cours :

1- _____

2- _____

3- _____

Q23. Facteurs particuliers : /_____/ 1-Grossesse, 2-Alcool, 3-Tabac, 4-Insuffisance rénale, 5-Insuffisance hépatocellulaire, 6-Insuffisance cardiaque, 7-Autres.

Préciser : _____

Q24. Etiologie(s) non médicamenteuse(s) évoquée(s) : (Commenter)

1- _____

2- _____

3- _____

Q25. Examen(s) complémentaire(s) pratiqué(s) :

Etiologie :

Q26. Etiologie médicamenteuse retenue : /____/ 1-Oui, 2-Non.

Q27. Si Oui, préciser le(s) médicament(s) responsable(s)

Médicament			
D.C.I			
Posologie			
Présentation			
Classe thérapeutique			
Voie d'administration			
Date fabrication/expiration			
Indications			

Q28. Grade OMS

Neurologique / neuromusculaire / psychiatrique :

- Etat de la conscience : /___/ 1. Vigile 2. Assoupissement 3. Somnolence < 50 % d'heure d'éveil 4. Somnolence > 50% d'heure d'éveil 5. Coma
- Convulsion : : /___/ 1. Non 2. Crise partielle brève ; pas de perte de connaissance 3. Crise généralisée brève Convulsions répétées malgré un traitement médical 4. Mise en jeu du pronostic vital ; convulsions répétées et prolongées
- Sensation vertigineuse : /___/ 1. Non 2. Sensation vertigineuse modérée ne limitant pas l'activité 3. Sensation vertigineuse modérée limitant l'activité 4. Sensation vertigineuse modérée à sévère nécessitant un traitement 5. Hospitalisation nécessaire
- Neuropathies périphérique sensitives : /___/ 1. Aucun signe 2. Paresthésies, douleur ou engourdissement légers 3. Symptômes modérés nécessitant antalgiques 4. Symptômes sévère nécessitant opiacés 5. Douleur insupportable malgré opiacés
- Neuropathies périphériques motrices : / ___/ 1. Aucun signe 2. Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif 3. Déficit moteur modéré, sans gêne fonctionnelle 4. Déficit moteur gênant l'activité normale 5. Paralyse
- Myalgie : /___/ 1. Aucune 2. Douleur ou engourdissement léger 3. Myalgie modérée >6 par semaine, difficulté à la montée des escaliers ou à se lever, pas d'assistance nécessaire 4. Myalgie modérée ou sensibilité à la palpation musculaire >6 par semaine, difficulté à la montée des escaliers ou à se lever, assistance nécessaire 5. Douleur musculaire sévère, faiblesse musculaire entraînant une incapacité fonctionnelle majeur ou des signes de rhabdomyolyse
- Céphalées : /___/ 1. Aucune 2. Légères, épisodiques, traitement non nécessaire 3. Modérées, traitement par analgésique non morphinique 4. Sévère répondant au traitement par analgésique morphinique 5. Incontrôlable
- Humeur : /___/ 1. Pas de trouble 2. Anxiété dépression mineur 3. Anxiété ou dépression mineur nécessitant un traitement 4. Anxiété majeur, état maniacodépressif nécessitant assistance 5. Psychose aiguë ou nécessité d'une hospitalisation
- Neuro-cérébelleux : : /___/ 1. Léger défaut de coordination 2. Tremblement intentionnel ou trouble de l'élocution 3. Ataxie, gêne dans la vie quotidienne 4. Paralyse

- Audition : /___/ 1. Non modifiée 2. Diminution asymptomatique (audiométrie)
3. Tintements 4. Hypoacousie handicapante corrigible (prothèse) 5. Surdité
irréversible
- Vision : /___/ 1. Non modifi e 2. Diminution symptomatique 3. C citi 
- Yeux : /___/ 1. Non modifi e 2. Rougeur 3. Pâleur 4. Ictère
- Hoquet : /___/ 1. Non 2. Léger 3. Modéré 4. Sévère
- Insomnie : /___/ 1. Non 2. Légère 3. Mod r e 4. Sévère
- Douleur : /___/ 1. Aucune 2. Minimale 3. Mod r e 4. Sévère 5. Résistant
au traitement

Digestif :

- Muqueuse buccale : /___/ 1. Pas de modification 2. Erythème 3. Erythème,
ulcère, possibilité de manger les solides 4. Ulcère, nécessité d'un régime hydrique
5. Alimentation impossible
- Nausées, Vomissements : /___/ 1. Aucun 2. Nausées 3. Vomissements transitoire
4. Vomissements requérant un traitement 5. Vomissements incoercibles
- Diarrhées : /___/ 1. Aucune 2. Passagère < 2j 3. Tolérable >2j 4. Intolérable
requérant un traitement 5. Déshydratation, diarrhée hémorragique
- Constipation : /___/ 1. Aucune 2. Minimale 3. Mod r e 4. Sub-occlusion 5.
Occlusion
- Dysphagie : /___/ 1. Aucune 2. G ne légère, pas de difficulté à avaler 3.
Difficulté à avaler, capable de manger et de boire 4. Incapable d'avalier les aliments
solides 5. Incapable de boire liquide, alimentation parentérale nécessaire
- Altération du goût : /___/ 1. Non 2. Légère 3. Mod r e 4. Sévère
- Bilirubine : /___/ 1. < 1,25×N 2. 1,26-2,5×N 3. 2,6-5×N 4. 5,1-10×N 5.
>10×N /_
- ASAT : /___/ 1. <1,25×N 2. 1,26-2,5×N 3. 2,6-5×N 4. 5,1-10×N 5. >10×N
- ALAT : /___/ 1. < 1,25×N 2. 1,26-2,5×N 3. 2,6-5×N 4. 5,1-10×N 5. >10×N
- Phosphatases alcalines : /___/ 1. <1,25×N 2. 1,26-2,5×N 3. 2,6-5×N 4.
5,1-10×N 5. >10×N

Hématologie

- Hémorrhagie : /___/ 1. Non 2. Pétéchies 3. Légère perte de sang 4. Perte de sang
importante 5. Perte de sang massive
- Numération formule sanguine (NFS) :

- Taux d'Hémoglobine (g/l) : /___/ 1. > 110 2. 95-109 3. 80-94 4. 65-79 5. < 65
- Leucocytes (/mm³) : /___/ 1. > 4000 2. 3000- 3900 3. 2000- 2900 4. 1000-1900 5. < 1000
- Plaquettes (/mm³) : /___/ 1. > 100000 2. 75000-99000 3. 50000-74000 4. 25000-49000 5. < 25000
- Granulocytes (/mm³) : /___/ 1.>2000 2. 1500-1900 3. 1000-1400 4. 500-900 5. < 500

Rein, Voies urinaires

- Créatininémie : /___/ 1. <1,25×N 2. 1,26-2,5×N 3. 2,6-5×N 4. 5,1-10×N 5. >10×N
- Protéinurie : /___/ 1. Aucune 2. 1+, <3g/l 3. 2-3+, 3-10g/l 4. 4+, >10g/l 5. Syndrome néphrotique
- Hématurie /___/ 1. Aucune 2. Microscopique 3. Macroscopique 4. Macroscopique + caillots 5. Syndrome occlusif
- Décoloration des urines : /___/ 1. Non 2. Oui

Pulmonaire

- Toux : /___/ 1. Non 2. Légère 3. Modérée 4. Sévère
- Dyspnée : /___/ 1. Pas de modification 2. Symptômes légers 3. Dyspnée d'effort 4. Dyspnée en activité normale 5. Dyspnée au repos
- Autres : /___/ 1. Aucune 2. Légère 3. Modérée 4. Sévère 5. Risque vital

Cardiaque

- Arythmie : /___/ 1. Non 2. Asymptomatique, transitoire, pas de traitement 3. Récidivante ou persistante, pas de traitement 4. Traitement requis 5. Nécessitant une surveillance ou hypotension ou tachycardie ventriculaire ou fibrillation
- Ischémie : /___/ 1. Non 2. Aplatissement non spécifique de l'onde T 3. Asymptomatique, modification de l'onde T et du segment ST suggérant une ischémie 4. Angor sans preuve d'infarctus 5. Infarctus du myocarde (aigu)

Vasculaire

- Hypotension : /___/ 1. Non 2. Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement 3. Prise en charge médicale non urgente 4. Nécessitant une prise en charge médicale ou hospitalisation 5. Mise en jeu du pronostic vital et nécessitant une prise en charge en urgence
- Hypertension : /___/ 1. Non 2. Pré-hypertension (PA systolique 120 - 139 mm Hg ou PA diastolique 80 - 89 mm Hg) 3. Hypertension niveau 1 (PA systolique 140 - 159 mm Hg ou PA diastolique 90 - 99 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant (>=24h) ; augmentation symptomatique > 20 mm Hg (diastolique) ou > 140/90 mm Hg si valeurs précédentes dans la normale ; nécessitant une monothérapie 4. Hypertension niveau 2 (PA systolique >=160 mm Hg ou PA diastolique >=100 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; nécessitant un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit 5. Mise en jeu du pronostic vital (ex : hypertension maligne,

déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive) ; nécessitant une prise en charge en urgence

- Lymphœdème : /___/ 1. Non 2. Traces d'épaississement ou faible décoloration 2. Décoloration marquée ; aspect tanné de la peau ; formation papillaire ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne 3. Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Fièvre médicamenteuse : /___/ 1. Aucune 2. <38°C 3. 38°C-40°C 4. >40°C 5. Fièvre avec hypotension

Réaction allergique : /___/ 1. Aucune 2. Prurit sans éruption 3. Urticaire localisé 4. Urticaire généralisé, œdème de Quincke 5. Choc anaphylactique

Cutanée : /___/ 1. Pas de modification 2. Erythème 3. Desquamation sèche, vésicule ou prurit 4. Desquamation humide, ulcération 5. Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale

Lèvres : /___/ 1. Irritation 2. Fissures 3. Saignements 4. Nécrose

Traitement :

Q29. Stratégie(s) utilisée(s) : /_____/ 1. Diminution de la posologie 2. Arrêt du médicament, 3. Traitement médicamenteux 4. Autres.....

Evolution :

Q30. Suites : /_____/ 1. Favorable, 2. Etat stationnaire, 3. Séquelles, 4. Décès, 5. Autres.....

Conclusion :

Q31. Relation de cause à effet : /___/ 1. Certaine, 2. Probable, 3. Peu probable.

GLOSSAIRE

ABUS

Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente de médicaments non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ou à l'usage médical habituel.

AGENCE DU MEDICAMENT

Établissement public de l'État à caractère administratif, compétent en matière d'évaluation du médicament.

ALERTE ou SIGNAL

Succession ou nombre inhabituel de notifications ou de publications à une structure de pharmacovigilance, informant d'un danger possible avec un médicament ou une classe médicamenteuse.

BANQUE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Système informatique de gestion des notifications validées par les centres régionaux de pharmacovigilance.

BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE

- Ensemble de recommandations destinées à garantir : l'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments ;
- La confidentialité des informations sur l'identité des personnes ayant présenté ou notifié des effets indésirables, des abus ou des mésusages de médicament(s).

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Structure de pharmacovigilance placée au sein d'un service ou d'un département de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique, participant à l'organisation officielle et décentralisée de la pharmacovigilance.

COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Organisme relevant de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, institué en vue de faciliter l'adoption par les états membres d'une attitude commune en ce qui concerne l'autorisation de mise sur le marché de médicaments, sur la base des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE

Groupe de travail officiel chargé de préparer les travaux de la Commission nationale de pharmacovigilance. Il est composé des représentants des autorités de santé et des organismes de recherche (Agence du médicament, direction générale de la santé).

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Instance officielle consultative chargée de soumettre à la décision du directeur général de l'Agence du médicament des mesures d'ordre pratique pour prévenir ou faire cesser des incidents et accidents dus à des médicaments. Elle est composée de représentants des autorités de santé et des organismes de recherche (Agence du médicament, direction générale de la santé, direction des hôpitaux), de cliniciens, de toxicologues, de pharmacologues, de pharmaciens hospitaliers et officinaux, d'une personnalité proposée par le ministre de la consommation et d'une personnalité représentant l'industrie pharmaceutique.

CONFIDENTIALITE

Respect du secret de l'identité de la personne pour laquelle un effet indésirable a été notifié à une structure de pharmacovigilance, qui s'étend à toute information à caractère personnel ou médical la concernant. Si les procédures d'audit exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit rester confidentielle.

EFFET INDESIRABLE

Une réaction nocive et non voulue lié aux médicaments, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

EFFET INDESIRABLE GRAVE

Un effet indésirable létal, ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

EFFET INDESIRABLE INATTENDU

Un effet indésirable non mentionné, dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit.

ENQUETE

Travail d'évaluation réalisé à la demande des autorités compétentes, sous la responsabilité d'un centre régional de pharmacovigilance, en collaboration avec le(s) responsable(s) de pharmacovigilance industrielle concerné(s), chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué.

EVENEMENT INDESIRABLE

Toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non, comme liée à des médicaments.

ETUDE 'CAS-TEMOIN

Recherche dans le passé de deux groupes de sujets, l'un ayant présenté l'effet indésirable étudié (les cas), l'autre ne l'ayant jamais présenté (groupe témoin), une exposition à un ou plusieurs facteurs étudiés. Ces études sont rétrospectives (recherche de l'exposition dans le passé) même si l'inclusion des cas et témoins se fait de manière prospective. Les cas doivent être représentatifs de la population présentant l'effet indésirable et les témoins représentatifs de la population d'où sont issus les cas. Les enquêtes cas-témoins sont plus rapides et moins onéreuses que les autres enquêtes. Elles sont intéressantes si l'effet indésirable est rare et permettent l'étude simultanée de plusieurs facteurs de risque. Cependant, le niveau d'exposition au facteur de risque et la fréquence globale de l'effet indésirable sont parfois difficiles à établir. Par ailleurs, elles sont sources de biais et le choix des témoins est difficile.

ETUDE DE COHORTE

Selon le Petit Larousse Illustré, une cohorte est « un ensemble d'individus ou de couples ayant vécu un même évènement au cours d'une même période ». Pour faire partie d'une cohorte, les individus doivent bien sûr pouvoir être identifiés et retrouvés ou suivis dans le temps.

Les éléments de définition d'une cohorte que l'on peut retenir sont : un ensemble d'individus, ayant vécu un même évènement au cours d'une même période, identifiables, et suivis dans le temps

En pharmacovigilance, chacun de ces mots aura un sens spécifique :

- Une population de patients ;
- Traités ou non par un (ou des) médicament(s) ;
- Identifiés ;
- Suivis après le début du traitement pour être en mesure de détecter ;
- Mieux connaître ou quantifier un phénomène.

En pratique, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament et le phénomène étudié est le plus souvent un effet indésirable.

La mise en place d'une étude de cohorte peut être extrêmement utile pour détecter tôt et de façon efficiente des événements indésirables suspects, connus par ailleurs ou redoutés, par exemple à la suite de données toxicologiques ou de notifications spontanées.

FICHE DE RECUEIL D'EFFET INDESIRABLE

Document rempli par le notificateur, et comportant l'ensemble des données nécessaires à la constitution d'un dossier de notification. Elle peut également être remplie par un responsable de pharmacovigilance.

IMPUTABILITE

Analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles reposent soit sur des approches type arbre de décision ou algorithme soit sur une approche de type probabilités conditionnelles telles que les méthodes utilisant le théorème de Bayes. Une méthode officielle (Bulletin Officiel du ministère chargé de la santé 84/50, janvier 1985) est d'utilisation obligatoire en France, y compris pour les responsables de la mise sur le marché dans le cadre de la déclaration obligatoire. Elle combine 3 critères "chronologiques", 3 critères "sémiologiques" et un score "bibliographique".

INFORMATIVITE

En pharmacovigilance, l'informativité désigne la valeur informative des données recueillies. Elle dépend des données disponibles, mais aussi de leur qualité en termes de fiabilité et de pertinence.

INTENSITE

L'intensité d'un effet peut s'apprécier selon trois qualificatifs :

- Faible : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient,
- Moyen : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient,
- Fort : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

MEDICAMENT

Selon le Code de la Santé publique - article L.511, « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

MESUSAGE

Utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

NOTIFICATEUR

Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable présumé d'un médicament, et qu'il transmet à une structure de pharmacovigilance.

NOTIFICATION

Transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament, à une structure de pharmacovigilance. Elle doit comporter au minimum : un notificateur identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments suspects, un ou des effets suspects.

Lorsque cette notification émane d'un non prescripteur, des informations complémentaires sont recherchées auprès du prescripteur ou du médecin traitant.

Cette notification peut être :

- Spontanée
- Obligée

La notification doit être faite par tout professionnel de santé : médecin, pharmacien, sage-femme...

La notification se fait :

- Sur un document
- Au centre de pharmacovigilance dont « dépend » le praticien.

La notification fait figurer :

- Des renseignements démographiques : nom, âge, sexe, poids...
- Des renseignements d'antécédents (ATCD) et facteurs favorisants (IRC, alcoolisme...)
- Des renseignements sur le traitement (nom, posologie...)
- Des renseignements chronologiques
- Des renseignements sur la gravité
- La description de l'effet

NB : le praticien n'impute pas l'effet mais le décrit.

NOTIFICATION VALIDÉE

Une notification est dite validée, lorsqu'elle est confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique.

PATIENT

Une personne qui a recours aux services médicaux ou paramédicaux, qu'elle soit malade ou non.

Le terme patient n'est plus réservé aux malades qui souffrent, comme le voudrait son étymologie latine.

Il peut désigner une personne soumise à un examen médical, suivant un traitement ou subissant une intervention chirurgicale de même que les femmes enceintes.

Un patient peut être hospitalisé ou externe.

PHARMACOVIGILANCE

Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit.

PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Les professionnels de la santé sont définis comme les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sage-femmes, les pharmaciens et les infirmier(es).

RAPPORT PERIODIQUE

Synthèse accompagnant la déclaration obligatoire des effets indésirables présumés, effectuée par des responsables de la mise sur le marché du médicament concerné.

Elle doit comporter notamment, pour la période de référence :

- Le nombre total de notifications signalées ;
- Le nombre de notifications en fonction de la nature de l'effet indésirable présumé ;
- Le nombre et la description ou les caractéristiques des effets indésirables graves ;
- Le caractère de nouveauté des effets en matière de nature, fréquence, gravité ;
- Les facteurs favorisant éventuellement la survenue ou la gravité des effets ;
- Une analyse spécifique des notifications survenues à l'étranger permettant de situer ces informations par rapport aux données existantes en France ;
- Toute proposition susceptible de diminuer le risque ou la gravité des effets signalés ;
- Le nombre d'unités distribuées ainsi que tout élément permettant d'estimer le nombre de patients exposés ;
- Un recueil de publications relatives à la pharmacovigilance des médicaments concernées.

RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHE

Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou gratuit, d'un médicament qu'il s'agisse d'une spécialité pharmaceutique ou de toute autre catégorie de médicament.

RESPONSABLE DE PHARMACOVIGILANCE

Soit le directeur d'un centre régional de pharmacovigilance, soit la personne nommément désignée par le pharmacien responsable d'une firme pharmaceutique.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Résumé standard pour tout produit ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé.

STRUCTURE DE PHARMACOVIGILANCE

Terme désignant soit un centre régional de pharmacovigilance, soit le service de pharmacovigilance d'un responsable de la mise sur le marché d'un médicament

Fiche signalétique

Nom : GUEYE

Prénom : Brhaud Jered

Titre de la thèse : Les effets indésirables des médicaments prescrits dans le service de médecine interne du CHU du Point-G.

Année Universitaire : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : CONGO

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Secteur d'intérêt : Médecine interne, Pharmacologie, Pharmacovigilance, Santé publique

Résumé :

Introduction : Un médicament est capable de produire un effet thérapeutique et faire preuve d'une grande efficacité comme il peut être à l'origine d'apparition de plusieurs effets indésirables allant des plus bénins au plus grave mettant en jeu le pronostic vital du patient. De ce fait, un effet indésirable médicamenteux peut être défini comme étant une réaction vis-à-vis à un médicament dans les conditions normales d'utilisation ou en dehors de ces dernières.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude transversale avec collecte des données prospective des dossiers des patients hospitalisés durant la période du 1er juillet 2023 au 31 décembre 2023 au CHU point-G. Ont été inclus dans cette étude les patients hospitalisés dans le service de médecine interne et présentant un EIM. N'ont été retenus que les cas où la relation de cause à effet était certaine ou probable.

Résultats : Notre étude avait pour but de recueillir les EIM, déterminer le grade OMS ainsi que les médicaments responsables. Vingt-trois (23) effets indésirables ont été recueillis de façon prospective et transversale en 06 mois chez 20 patients. Chaque observation était retenue si la responsabilité du médicament était certaine ou probable. Les EI ont été classés en 4 grades selon la classification OMS.

Les EIM s'observent à tout âge, avec une prédominance féminine. La fréquence des EIM était de 9,5% des malades hospitalisés. Les hospitalisations dues aux EIM représentaient 2,8% de l'ensemble des hospitalisations.

Les antidiabétiques étaient responsables de 45% des EI, puis viennent les antituberculeux avec 20%. Les EI étaient d'ordre neurologique dans 65% des cas et digestif dans 25% des cas. Les EIM les plus rencontrés sont les hypoglycémies (9), les vomissements (3), les somnolences (2), polynévrites (2). Le grade I de l'OMS était rencontré dans 50% des cas.

L'évolution était favorable dans 85% des cas. Deux (2) EI à savoir coma hypoglycémique dû à l'insuline rapide et la toxidermie causée par l'association Sulfadoxine + Pyriméthamine, étaient responsables de décès.

Conclusion : les effets indésirables de médicaments sont aujourd'hui une entité fréquente malgré qu'elle soit sous-évaluée car la notification n'est en général pas faite systématiquement au médecin.

Mots-clés : Pharmacovigilance, Effets indésirables, Médicament, Médecine interne.

Material Safety Data Sheet

Name: GUEYE

First name: Brhaud Jered

Thesis title: Adverse effects of medications prescribed in the internal medicine department of Point-G University Hospital.

Year of thesis: 2023-2024

City of thesis: Bamako

Native country: CONGO

deposit local: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-Stomatology

Sector of interest: Internal medicine, pharmacology, pharmacovigilance, Public Health

Summary:

Introduction: A medication is capable of producing a therapeutic effect and demonstrating great effectiveness as it can be the cause of the appearance of several adverse effects ranging from the most benign to the most serious endangering the patient's vital prognosis. Therefore, an adverse drug reaction can be defined as being a reaction to a drug under normal conditions of use or outside of these.

Methodology: This is a cross-sectional study with prospective data collection from the files of patients hospitalized during the period from July 1, 2023 to December 31, 2023 at the Point-G University Hospital. Patients hospitalized in the internal medicine department and presenting with an ADR were included in this study. Only cases where the cause-and-effect relationship was certain or probable were retained.

Results: Our study aimed to collect ADRs, determine the WHO grade and the responsible drugs. Twenty-three (23) adverse effects were collected prospectively and cross-sectionally over 6 months in 20 patients. Each observation was retained if the drug's liability was certain or probable. AEs were classified into 4 grades according to the WHO classification.

ADRs are observed at all ages, with a female predominance. The frequency of ADRs was 9.5% of hospitalized patients. Hospitalizations due to ADRs represented 2.8% of all hospitalizations.

Antidiabetic drugs were responsible for 45% of AEs, followed by antituberculosis drugs with 20%. The AEs were neurological in 65% of cases and digestive in 25% of cases. The most common ADRs are hypoglycemia (9), vomiting (3), drowsiness (2), polyneuritis (2). WHO grade I was encountered in 50% of cases.

The evolution was favorable in 85% of cases. Two (2) AEs, namely hypoglycemia coma due to rapid insulin and drug addiction caused by the Sulfadoxine + Pyrimethamine combination, were responsible for death.

Conclusion: Adverse drug reactions are today a frequent entity although they are under-evaluated because notification is generally not systematically made to the doctor.

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse effects, Medicine, Internal medicine.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes condisciples si j'y manque.

Je le jure !