

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ

DE BAMAKO

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi

FACULTÉ DE
MÉDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)

Année
académique : 2009-
2010

N° 01

TITRE

**CONTRIBUTION À LA MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE
PHARMACOVIGILANCE AU CHU DU POINT G.**

Présentée et soutenue
publiquement devant
la Faculté de

**Médecine
de
Pharmacie et
d'Odonto-
Stomatologie, le
01 /02 /
2011**

Par
Mademoiselle
**KAMGO
JEUBOU
Marcelle**

Pour
obtenir le
grade de
Docteur en
Pharmacie
(DIP)

Pr Mamadou
DEMBÉLÉ

Membre :

Pr. Saibou MAIGA

Dr. Seydou M.

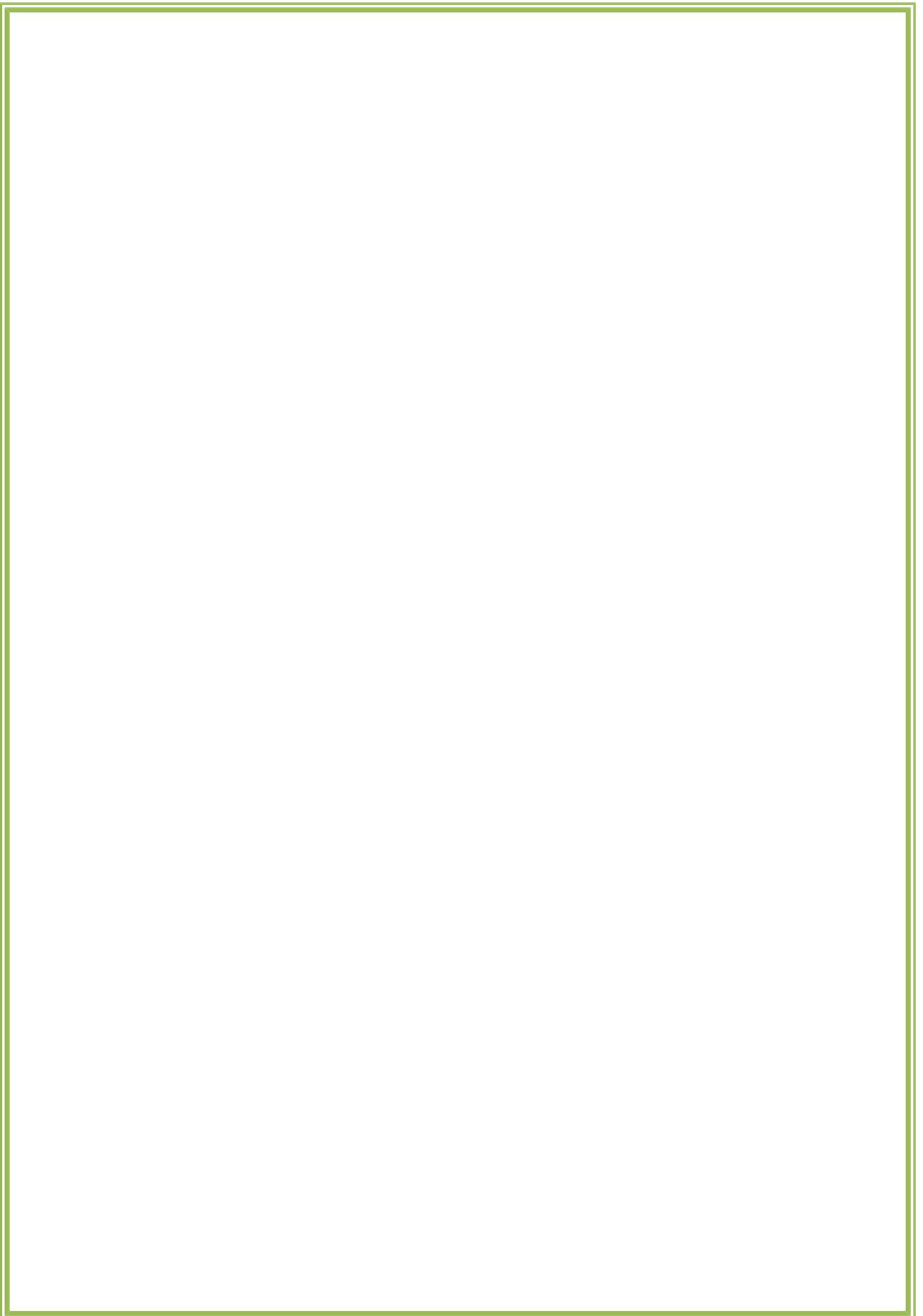
COULIBALY

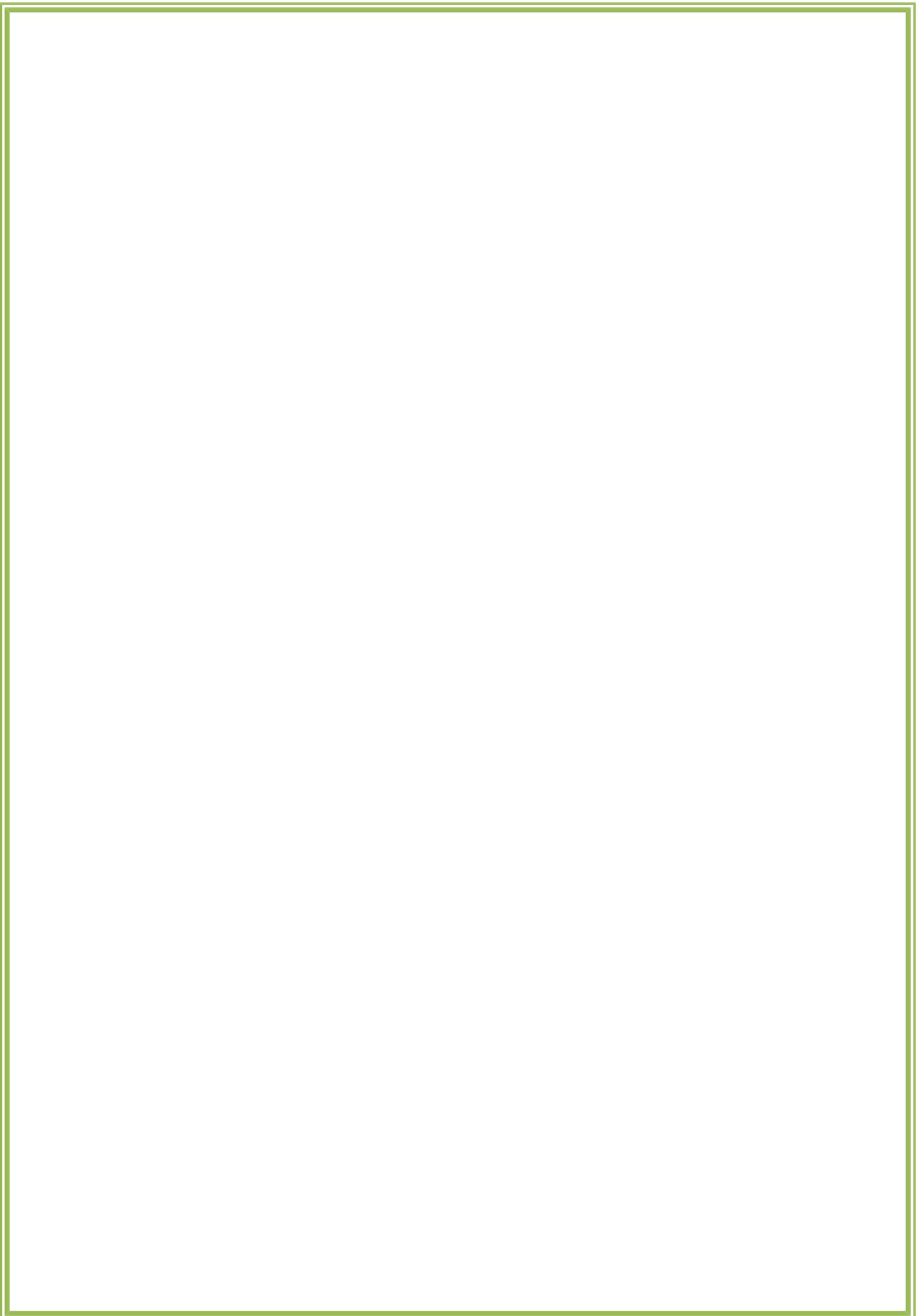
Co-directeur de Thèse :

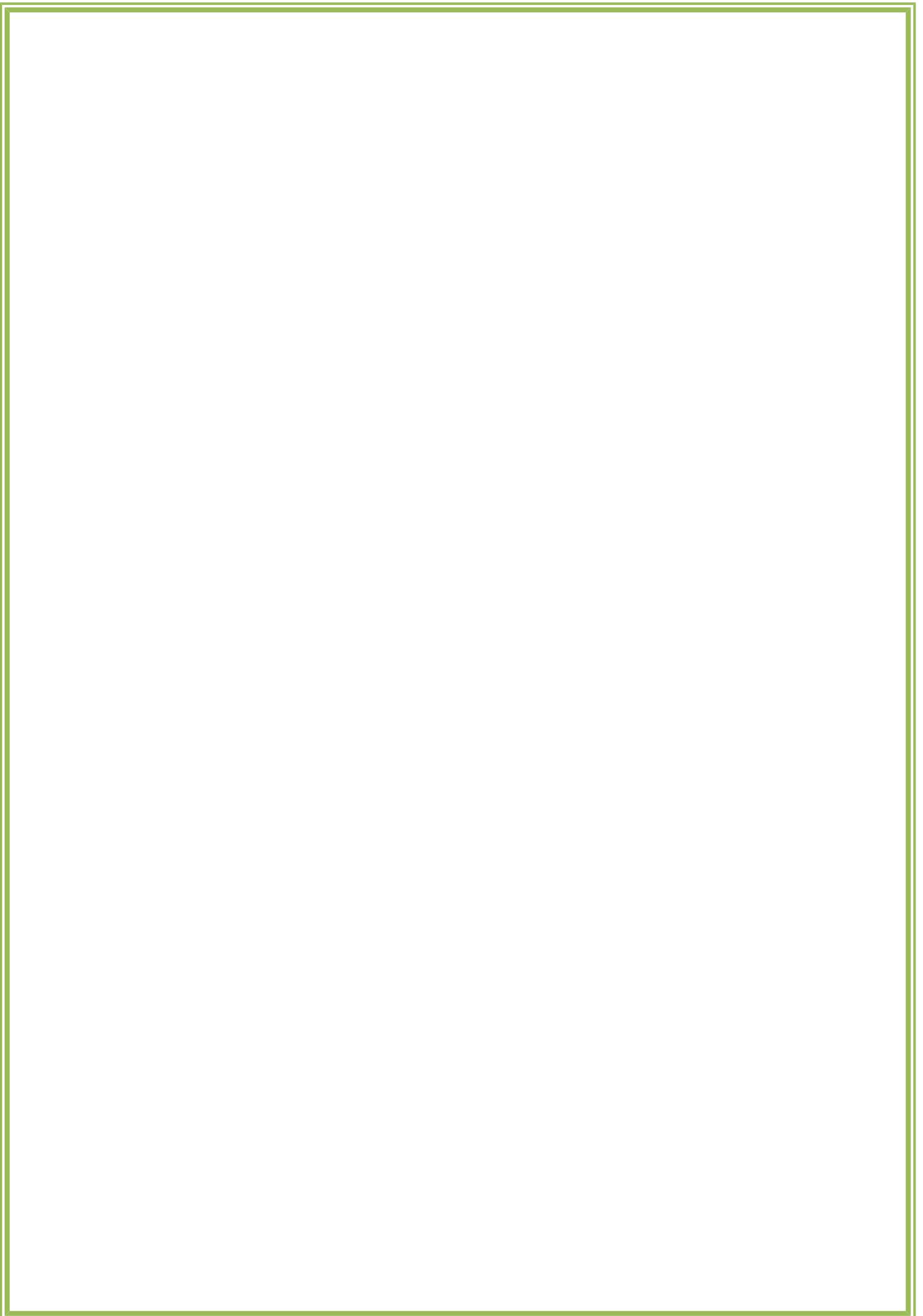
Dr. Sékou BAH

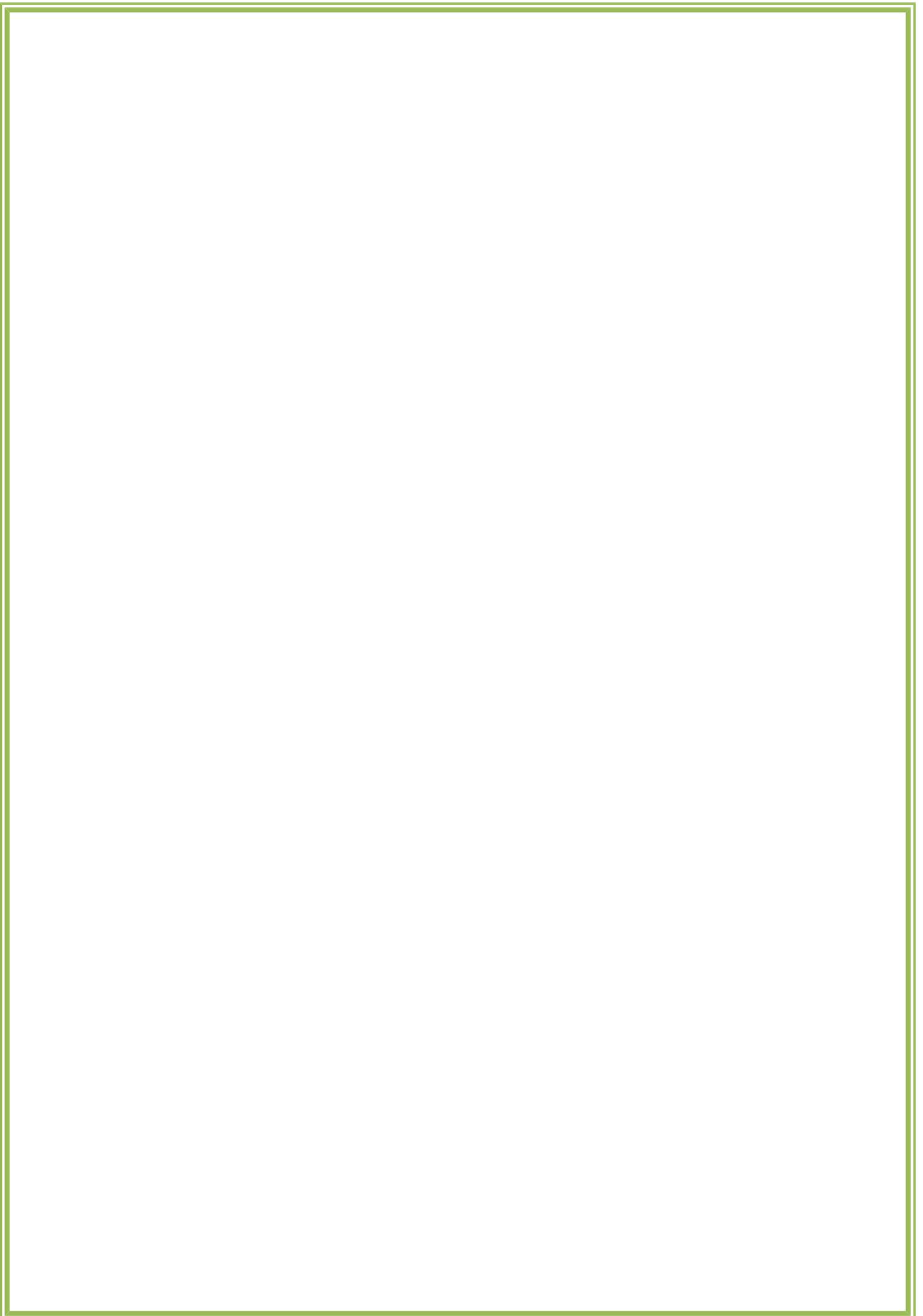
Directeur de Thèse :

Pr. Elimane MARIKO









Ce modeste travail est dédié :

À mon père Mr Emmanuel KAMGO

Papa, je te remercie parce que si je peux exercer ce beau métier qu'est la pharmacie c'est grâce à toi. Les circonstances ont été ce qu'elles ont été, mais le Seigneur Dieu a voulu que ce jour soit. Qu'il consacre ce jour comme celui du couronnement de tes efforts et qu'Il t'accorde encore de nombreuses années parmi nous.

Que Dieu te bénisse Papa !

À ma chère et tendre maman Mme Marie-Madeleine KAMGO

Maman, comment pourrais-je dire en quelques mots l'histoire de toute une vie ? Tu m'as donné la vie, tu as guidé mes premiers pas, tu m'as toujours comblé d'amour et d'affection. Malgré la tragédie que nous avons vécue, tu ne nous as jamais abandonnés. Tu m'as montré un grand secret qui est celui de la prière et loin de vous j'ai pu rester en communion avec toi grâce à elle. Tu es une femme d'exception que j'admire et à laquelle j'aimerais ressembler. J'espère que ce travail essuiera les nombreuses larmes que tu as versées. Que le Seigneur Dieu te comble de grâces et de bénédictions ! Qu'il t'accorde encore de longues et belles années parmi nous pour que tu puisses bénéficier du fruit de ton labeur ! Je t'aime Maman chérie !

À mon bébé Charlie KAMGO

Cher petit frère, ta venue au monde a mis fin à la solitude que je vivais. Depuis tout petit, tu t'es accroché à moi et au fil des ans, cet amour fraternel a grandi et mûri. Maintenant tu es pratiquement un homme et tu as

accompli de véritables exploits. Sache que je suis très fière de toi et que tu pourras toujours compter sur ta grande sœur. Que le Seigneur Dieu t'accorde de réaliser tous tes rêves. Je t'aime mon bébé !

À ma feu sœur Gaëlle KAMGO

Chère sœur, tu as été très jeune arrachée à notre affection. Nous n'avons que très peu vécu ensemble et j'ai découvert trop tard à quel point j'étais attachée à toi. Cela fait déjà 10 ans que tu es auprès de Dieu. Sache qu'ici on ne t'oublie pas. Prie pour nous !

A Tata Félicité (in memorium)

Je ne t'ai pas véritablement connue mais j'ai entendu de la bouche de mes parents que tu avais pour moi un amour sans pareil. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Que ton âme repose en paix !

À mes feux grands- parents : Papa Tagni, Mami Meni, Grand père Mougnama

Je vous dois la vie à travers mes parents. Je ne vous oublie pas. Que la terre vous soit légère !

A Frédéric Nelson Mentz (in memorium)

Ton décès prématuré a été une véritable tragédie. Je ne t'ai connu qu'au dernier moment de ta vie et ces instants passés avec toi resteront à jamais gravés dans mon cœur. « L'amour jamais ne passera » Fred !

Dors en paix !

À ma Grand-mère adorée Mbombo

Tu es la grand-mère parfaite : travailleuse, dynamique, tu as toujours été là pour moi et pour toute la famille. Que le Seigneur te bénisse et t'accorde encore de nombreuses années auprès de nous. Tu as tant de choses à nous apprendre !

À Clément ZABSONRE

Les mots me semblent inappropriés pour exprimer ce que tu as fait pour moi. Ce travail n'aurait jamais vu le jour si tu n'y avais pas contribué. Tu es un homme exceptionnel et tu demeures un modèle pour moi dans plusieurs domaines. Je te serai à jamais reconnaissante pour tes nombreux efforts en ma faveur. Que Dieu fasse grandir en toi toutes ces qualités et qu'Il te bénisse, toi et toute ta famille ! Ce travail est le tien.

Mes sincères remerciements s'adressent :

Au Mali cinquanteaire et au peuple malien tout entier

Si je croyais en la réincarnation, je dirais que j'ai été malienne dans une autre vie. La simplicité, l'attachement aux valeurs ancestrales et le « Diatiguiya » sont entre autres des qualités qui m'ont tout de suite séduite. Merci pour tout ce que j'ai reçu.

Vive le Grand Mali !

À tous les enseignants de la FMPOS

Au fil des ans, j'ai pu bénéficier de votre grand savoir. Vous avez su faire naître en moi l'amour de la science en général et des sciences pharmaceutiques en particulier. Toujours à la disposition des étudiants, vous ne ménagez aucun effort pour faire de nous de grands hommes et de grandes femmes. Veuillez recevoir ici mes sincères remerciements !

A tout le personnel de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G en particulier Kassim Ouologuem, Kassim Kané, Mme Diarra, Mme Boli, Mme Mastan, Moussa, Tanti Oumou, Major N'Diaye, Dr Seydou Sangaré. Travailler à vos côtés pendant tout ce temps fut un véritable plaisir. Merci pour tous les moments de convivialité passés ensemble.

**Aux internes et docteurs en pharmacie de la pharmacie hospitalière
du Point G : Dr Chaka, Dr Diamouténé, Dr Diarra, Dr Kadia, Diall,
Emmanuel, Guindo, Dr Brahim Sangaré, Sylla, Dr Cheick Kouyaté,
Pierre Flatie Sanou.**

Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Bonne carrière à
tous !

À tout le personnel de la pharmacie OMVS : Dr Tatou Haïdara, Dr Dramé, Aissata, Awa, Rébecca, Jolie, Bourama, Solo.

J'ai fait mes premiers pas à l'officine auprès de vous. Vous avez corrigé mes erreurs et vous m'avez donné le goût de la pratique officinale. Merci pour votre patience à mon égard. Je vous serai éternellement reconnaissante !

À la promotion Pr Moussa Harama

Vous m'avez fait l'honneur de me confier l'organisation de la fête de sortie de notre promotion. Nous avons partagé six belles années ensemble et vous m'avez accepté sans aucune forme de rejet. J'ai beaucoup appris auprès de vous et j'espère que la réciprocité est vraie. Puisse nous garder ce lien que nous avons tissé où que la vie nous conduise. Merci pour tout et bon vent à tous !

A mes amis Allaye Traoré, Karamoko Niaré, Mapi, Mariam Dolo, Serge, Eunice

J'ai eu avec vous une relation d'amitié sincère. Merci pour les joies et les peines partagées. Restons toujours amis !

À l'AEESCM, la promotion Pradier et à toute la communauté camerounaise au Mali

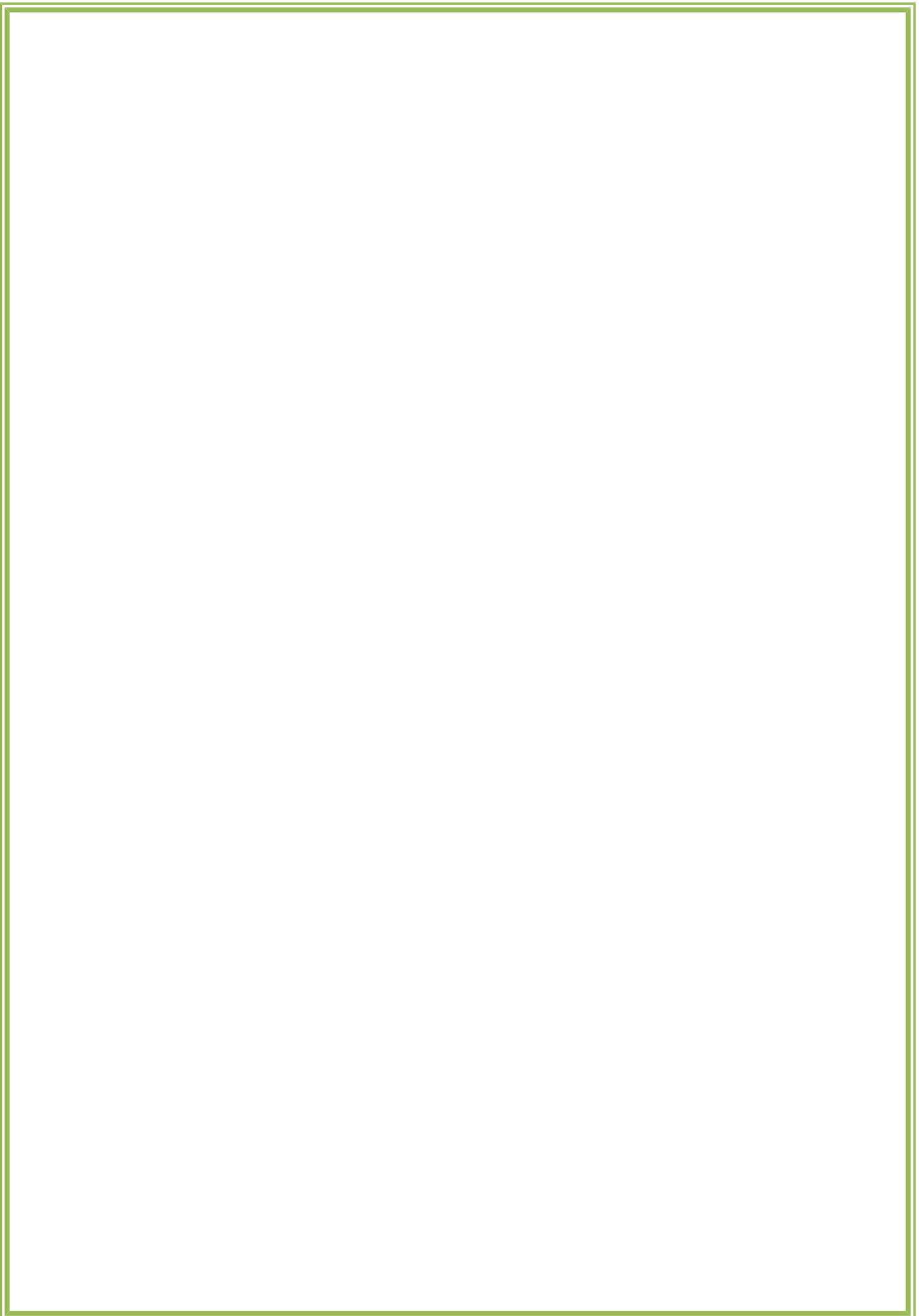
Grâce à vous, j'ai retrouvé un peu de Cameroun au Mali. Vous m'avez accueilli comme une famille. Je vous demande pardon si je n'ai pas été à la hauteur de vos attentes. Merci pour tout !

Aux Galiens Claudel, Frédine, Int Christelle, Aissétou.

Pour l'amitié et la collaboration.

A mes aînés Dr Irène Ngo Tjen, Dr Alliance Sighoko, Dr Armelle, Patricia Ngo Tjen, Dr Christian Ngom, Dr Yannick TALA, Dr Férid Tatsietse, Michelle Nintonyo, Dr Francis Ngadjou, Dr Thierry Lamaré, Dr Didier Belek, Dr Madye Ngo Dingom.

Dès mon arrivée au Mali, vous m'avez accueilli comme des parents. J'ai pu rire et pleurer dans vos bras. Je vous dois tout. Trouvez en ce travail l'aboutissement de vos efforts. Que Dieu vous bénisse !



Aux « trois rossignols de NDIKI » Grégory Ngueyem, Armel Mbento et Ornel Fotsing dit FOFO

Ma rencontre avec vous a complètement changé ma personnalité. Tout au long de mon cursus, vous avez su mettre joie et gaieté dans ma vie. Je n'oublierai jamais tous les moments exceptionnels que nous avons vécus. Que Dieu vous accorde de terminer vos études avec brio !

A mes amies Viviane Fokam, Hermine Lekpa, Raïssa Tileuk

Vous avez chacune à votre manière marqué ma vie à Bamako. Merci pour les moments passés ensemble. Restons toujours amies !

Aux Drs Arnaud Leckpa, Patrick et Gilbert Miwaïna

Merci pour notre collaboration durant nos années d'étude. Bonne carrière !

A Sorel Fansi

Tu m'as doté d'un outil informatique qui m'a permis de mener à bien ce travail et bien d'autres défis. J'ai pu en plus bénéficier de tes nombreux conseils. Trouve ici mes sincères remerciements !

À la Chorale Christ-Roi de la Cathédrale de BAMAKO

Intégrer cette chorale a été un tournant décisif dans ma vie. J'y ai trouvé un père, des frères et des sœurs, des amis, de merveilleux et très talentueux choristes, des hommes et des femmes de cœur et de foi, bref une véritable famille. Je crois pouvoir dire que la chorale est l'une des meilleures choses qui me soient arrivées à Bamako. Je remercie chaque choriste et je prie pour que la main de Dieu soit toujours posée sur cette chorale. J'espère être toujours au milieu de vous. Que Dieu vous bénisse !

Au père Jean-Pierre Bondue

Père Jean-Pierre, le Seigneur Dieu m'a tendu la main à travers vous. Au moment où j'avais le plus besoin de soutien spirituel, vous êtes apparu dans ma vie. Au fil des entretiens que j'ai eus avec vous, j'ai pu aller au plus profond de la foi chrétienne et en découvrir la beauté. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu bénisse le travail que vous faites au milieu de son peuple !

A Sonia Aboubakar, Adolphe Fossi, Linda Kamsu, Ananie Ngouadjo, Rachel et bébé Jean Nathan

Merci pour les moments de fous rires passés ensemble. J'ai trouvé en vous une famille et vous avez bien voulu m'accepter. Que Dieu nous garde toujours unis !

À Maman doudou, Hermine Ngouéméta, Tata Rachel, Audrey, Nana, Démoléon

Merci pour le soutien que vous avez apporté à maman et à Charlie. Que Dieu vous bénisse !

À la chorale camerounaise en particulier Dr Stéphane Talom et Dr Clotaire Tchanou

J'ai fait mes premiers à la chorale auprès de vous. Vous m'avez donné le goût de la musique et c'est auprès de vous que j'ai véritablement appris à chanter et à jouer du piano. Merci pour ce grand savoir que vous m'avez transmis !

À Bebey Anderson

Quelle relation particulière j'ai eue avec toi ! Tu as été à la fois un père, un professeur, un employeur, un ami, un grand frère. Tu as été d'une grande patience envers moi et tu m'as fait évoluer dans cet univers difficile qui est celui de la musique. Je te dois tellement ! Je n'oublierai jamais tous les moments merveilleux que j'ai passés au sein du Kaba N'gondo. Que l'amour de la musique nous garde toujours unis ! Merci !

Au Dr Georgette Maboune

J'ai passé les plus beaux moments de ma vie à Bamako avec toi. Nous avons vraiment fait les quatre cents coups et ton départ du Mali a été extrêmement douloureux pour moi. Tu es une fille sensationnelle et j'ai beaucoup appris sur la vie grâce à toi. Tu m'as protégé de nombreux dangers et tu m'as toujours soutenu. Tu es la grande sœur que je n'ai jamais eue. Que Dieu te bénisse abondamment. Qu'il t'accorde une brillante carrière et une merveilleuse vie de famille. Puisse notre amitié perdurer à jamais ! Merci pour tout ma chérie !

À tous les membres de l'orchestre le « Kaba N'gondo » : Ketch, Pedro, Diawara, Judith, Lolo, Eliasaph, Boubacar, Francine

Merci pour les bons moments passés ensemble ! Soyons toujours unis dans une atmosphère conviviale !

À l'Ingénieur Yves Tileuk

Chéri ! Les mots me paraissent bien faibles pour exprimer tout ce que j'ai à te dire. Tu es entré dans ma vie au moment où je ne croyais plus en l'amour et tu m'as montré que je me trompais. Je suis si heureuse à tes côtés. Ton soutien ne m'a jamais fait défaut et nous avons toujours su traverser les difficultés ensemble. Je bénis le jour où nos chemins se sont croisés. Merci pour ton amour et pour ton soutien. Que Dieu te bénisse et qu'il nous accorde de réaliser nos projets. Je t'aime !

À Jean-François Bogui

J'ai partagé des moments privilégiés avec toi JF. Une rencontre fortuite s'est transformée en une amitié dont les fruits m'ont nourri jour après jour. Tu m'as fait bénéficier de ton expérience en de nombreux domaines. Nous nous sommes opposés sur de nombreux sujets, mais nous avons toujours fini par nous réconcilier. Merci pour tes nombreux conseils et pour tout le temps que tu as daigné me consacrer. Que Dieu te comble de bénédictions. Merci pour tout !

A l'ingénieur Jean-Samuel Tchuenkam, Firmin Ndongo, Emmanuel Elanga

Merci de m'avoir accepté auprès de vous. J'ai pu bénéficier de votre soutien et de votre amitié. Que Dieu vous bénisse !

A Cédric Sidji, Eken Christian, Makan, Mohamed, Punch, Boubacar Sacko

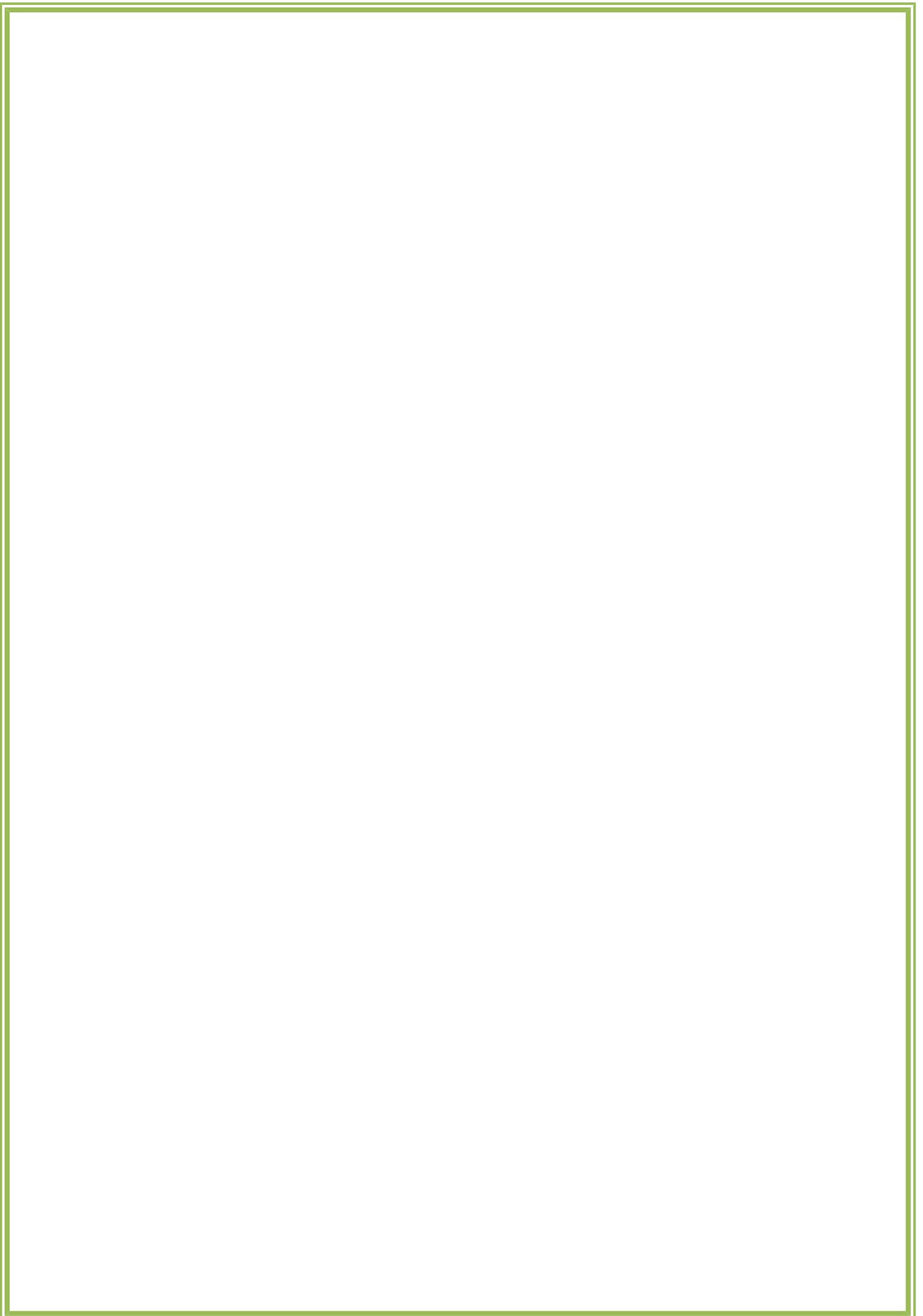
Vous m'avez soutenu, chacun à votre manière. Ce travail est aussi le vôtre.

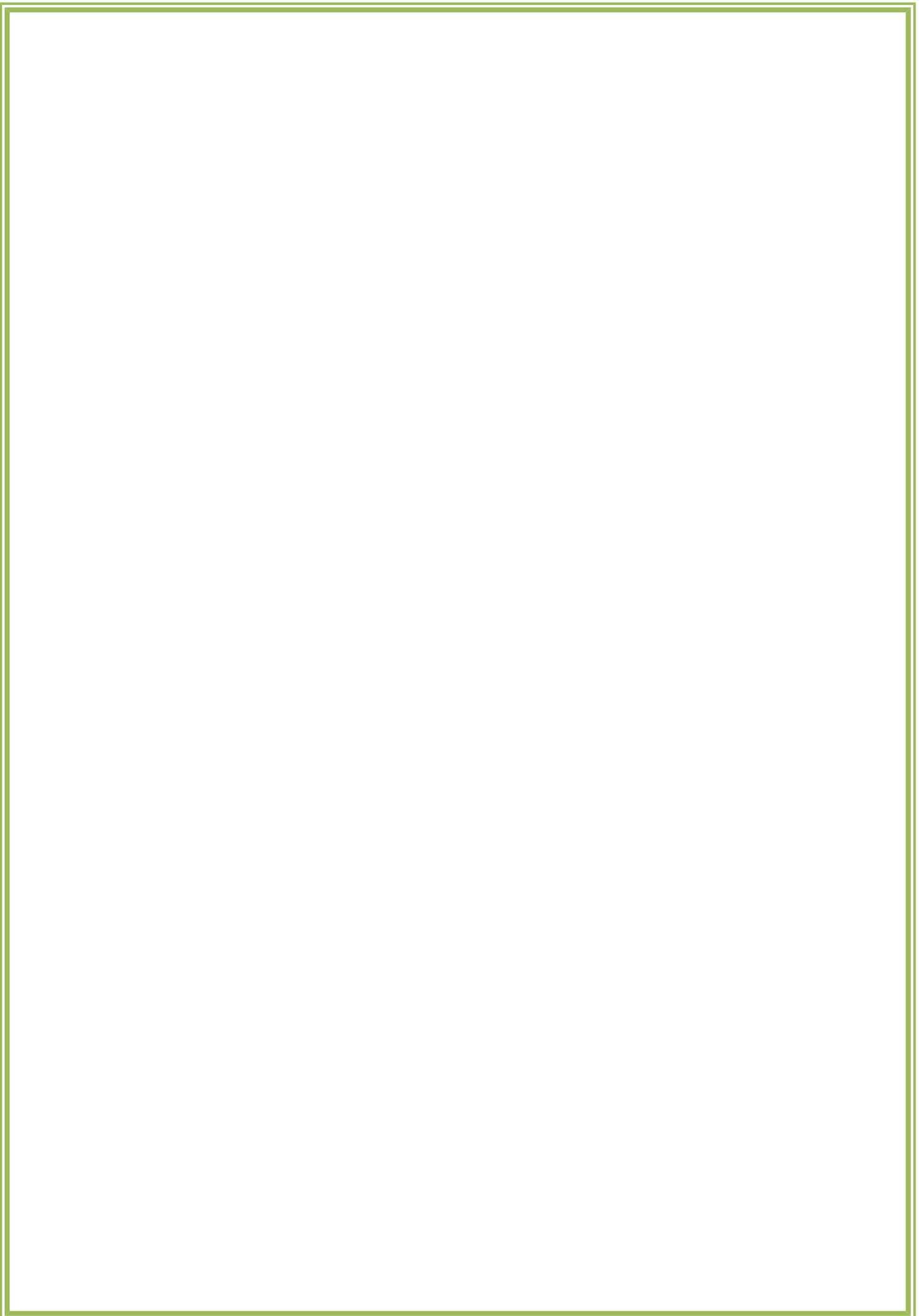
À la famille Diabaté

Vous avez fait de moi un enfant de la famille. Que Dieu vous bénisse !

À tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail

Je ne vous oublie pas et je vous serai à jamais reconnaissante. Ce travail est le vôtre !





À notre Maître et Président du jury :

Professeur Mamadou DEMBELE

- ✓ **Maître de Conférences en Médecine interne à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**
- ✓ **Président du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Cher Maître,

Dès notre premier contact avec vous, nous avons été séduits par votre sympathie et surtout par votre rigueur dans la démarche scientifique. Les échos de votre immense savoir, mais aussi de votre promptitude à accompagner et à former les étudiants nous étaient déjà parvenus et nous avons pu nous en rendre compte par nous-mêmes. Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce jury de thèse. Veuillez trouver ici nos sincères remerciements et notre profond respect.

À Notre Maître et Juge :

Professeur Saïbou MAIGA

- ✓ **Maître de conférences en législation à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie;**
- ✓ **Pharmacien titulaire de l'officine du Point G ;**
- ✓ **Membre du comité d'éthique à la FMPOS.**

Cher Maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté de siéger dans ce jury malgré vos nombreuses occupations professionnelles. Nous avons eu l'honneur de bénéficier de votre enseignement de qualité au cours de notre cursus académique. En plus de vos mérites scientifiques, nous gardons de vous l'image d'un homme simple, généreux, disponible et dévoué à ses étudiants. Trouvez ici le témoignage sincère de notre profonde reconnaissance et de toute notre gratitude.

À notre Maître et Juge :

Docteur Seydou Moussa COULIBALY

- ✓ **Pharmacien praticien hospitalier ;**
- ✓ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ;**
- ✓ **Chargé de cours de pharmacie à l'Institut de Formation en Sciences de la santé**

Cher Maître,

Votre présence dans ce jury de thèse nous comble au plus haut degré. Vous nous avez permis d'effectuer cette étude au sein de votre service et avez mis tous les moyens à notre disposition pour sa réalisation. Vous avez, à toutes les étapes de ce travail, apporté votre contribution d'homme de science éclairé et expérimenté. Nous avons été marqués par vos qualités humaines qui font de vous un meneur d'hommes hors pair. Votre dynamisme et votre simplicité nous ont frappés dès les premiers instants. Merci pour la patience que vous avez manifestée à notre égard. Veuillez accepter l'expression de notre profond respect et de notre éternelle reconnaissance.

À notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur Sékou Bah

- ✓ **Maître Assistant en Pharmacologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**
- ✓ **Pharmacologue à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ;**
- ✓ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- ✓ **Membre du Comité Technique de Pharmacovigilance.**

Cher Maître,

Dès notre premier contact avec vous, nous avons pu nous représenter l'étendue de votre savoir ainsi que vos nombreuses qualités humaines. Tout au long de notre cursus, nous avons été émerveillés par votre enseignement et encore, ce travail est entièrement le fruit de votre génie scientifique. Guidés pas après pas par vos pertinentes remarques, nous avons pu évoluer dans ce travail dans un sentiment constant de sérénité quant à son aboutissement. Homme de principes, soucieux d'atteindre en toutes choses la perfection, vous nous avez à jamais marqués cher Maître. Nous garderons de vous l'image de

l'homme qui a semé en nous l'amour des sciences pharmaceutiques. Merci pour la patience et la compréhension que vous avez eues à notre endroit. Permettez-nous de vous réitérer l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

À notre Maître et Directeur de thèse :

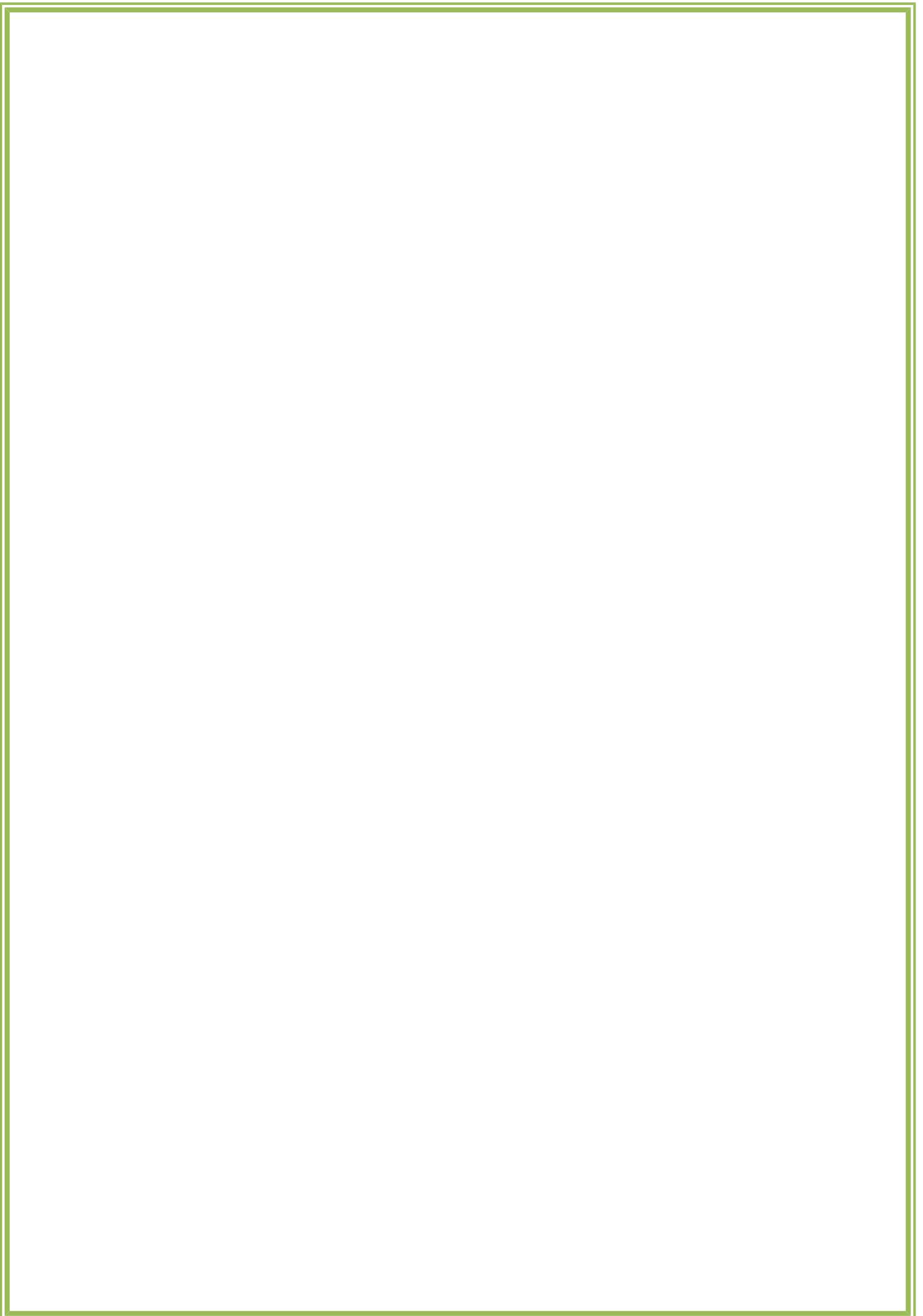
Professeur Elimane Mariko

- ✓ **Professeur agrégé de Pharmacologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie;**
- ✓ **Colonel de l'armée malienne**
- ✓ **Chargé de mission au Ministère de la Défense et des anciens combattants**
- ✓ **Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des anciens combattants**
- ✓ **Membre du comité technique de pharmacovigilance**

Cher Maître,

Votre disponibilité et votre particulière simplicité nous ont permis d'apprécier vos éminentes qualités humaines et scientifiques. Nous ne saurons

jamais trouver les justes mots pour vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à notre travail, mais aussi pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de le diriger. Votre expérience, l'ampleur de votre savoir, mais aussi votre personnalité sont des qualités qui font de vous un Maître exemplaire. Veuillez accepter, cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.



ADRs : Adverse Drug Reactions

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSSA : Agence Nationale pour la Sécurité Sanitaire des Aliments

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CAPM : Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUOS : Centre Hospitalier Universitaire d'Odontostomatologie

CMPV : Centre Marocain de Pharmacovigilance

CNAM : Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie

CNPV : Centre National de Pharmacovigilance

CNRP : Centre National de Référence de la Pharmacovigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

Cscom : Centre de Santé Communautaire

Csref : Centre de Santé de Référence

DEMEB : Direction de l'Evaluation des Médicaments et Produits Biologiques

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

EMA: European Medicines Evaluating Agency (Agence Européenne du Médicament)

EPH: Etablissement Public Hospitalier

FFI: Faisant Fonction d'Internes

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique

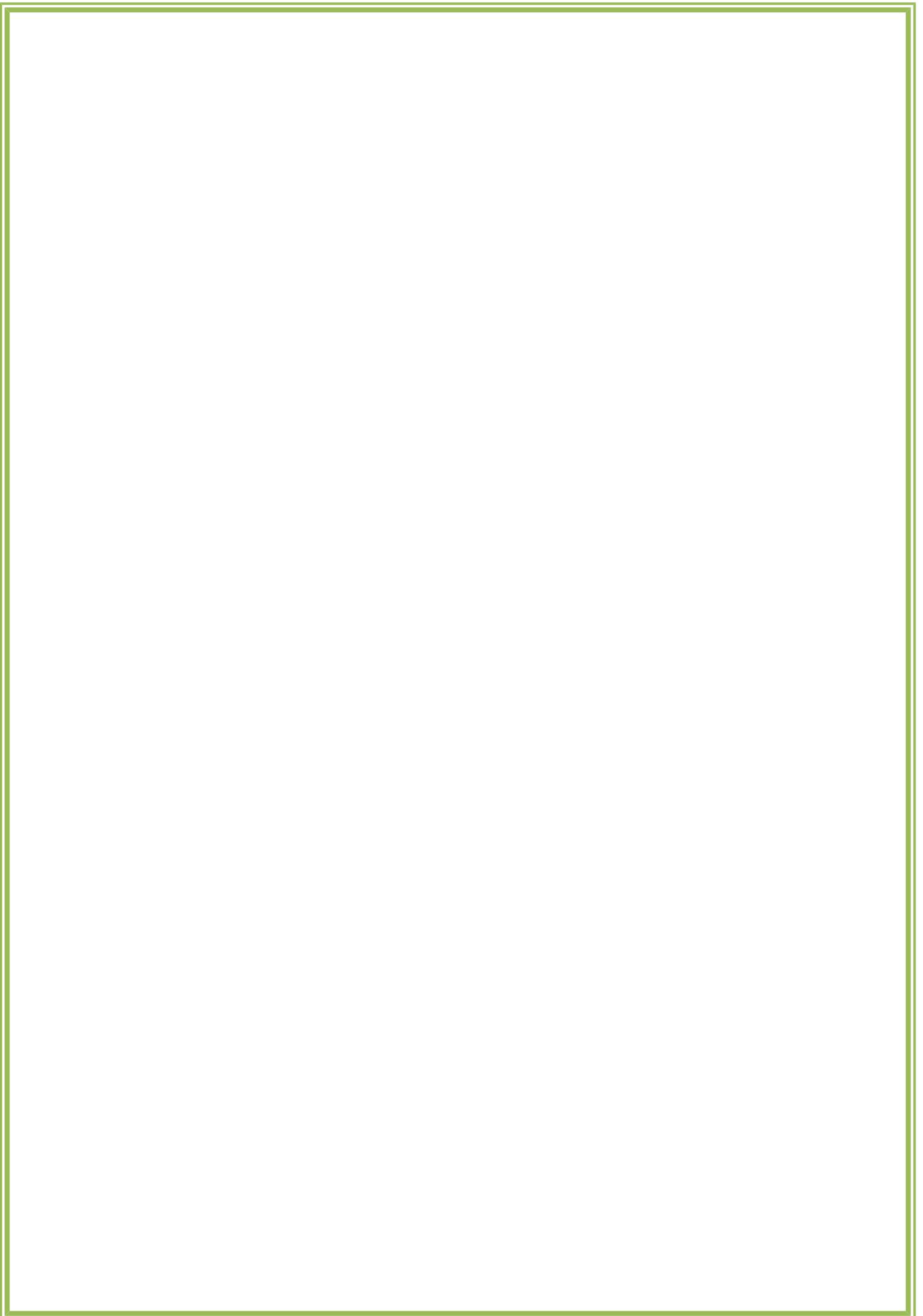
IOTA : Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique

LNS : Laboratoire National de la Santé

O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

UMC : Uppsala Monitoring Center



INDEX DES TABLEAUX

**Tableau I : Répartition des prescripteurs selon le service.....
70**

**Tableau II : Répartition des prescripteurs selon le
sexe.....71**

**Tableau III : Répartition des prescripteurs selon le nombre d'années
d'exercice à
l'hôpital.....72**

**Tableau IV : Répartition des prescripteurs selon les pays où ils ont obtenu
leurs
diplômes.....72**

Tableau V : Répartition des prescripteurs selon qu'ils ont ou non entendu parler de pharmacovigilance.....73

Tableau VI : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au Mali..... 74

Tableau VII : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un CHU.....74

Tableau VIII : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance du rôle de la pharmacovigilance..... 75

Tableau IX : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance du support de notification.....76

Tableau X : Attitude des prescripteurs concernant les molécules à suivre..... 80

Tableau XI : Taux de notification spécifique par service..... 83

Tableau XII : Taux de notification par mois dans le service de Rhumatologie..... 84

Tableau XIII: Taux de remplissage par rubrique d'items.....85

Tableau XIV : Nécessité d'un système de pharmacovigilance à l'hôpital du Point G.....88

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Réseau français de pharmacovigilance et ses connexions européennes..... 34

Figure 2 : Circuit de notification des effets indésirables au Mali.....55

Figure 3 : Répartition des enquêtés selon leurs corps et leur titre.....71

Figure 4 : Répartition des prescripteurs selon leurs sources d'information 73

Figure 5 : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des décisions prises suite à une activité de pharmacovigilance.....76

Figure 6 : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'emploi des informations recueillies sur le support de notification.....77

Figure 7 : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des agents chargés de la notification.....78

Figure 8 : Attitude des prescripteurs concernant le type d'effets indésirables à rapporter..... 79

Figure 9 : Attitude des prescripteurs concernant la nature des produits à suivre.....80

Figure 10 : Dispositions prises par les prescripteurs devant un cas d'effet indésirable..... 81

Figure 11 : répartition des prescripteurs selon leur niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance.....82

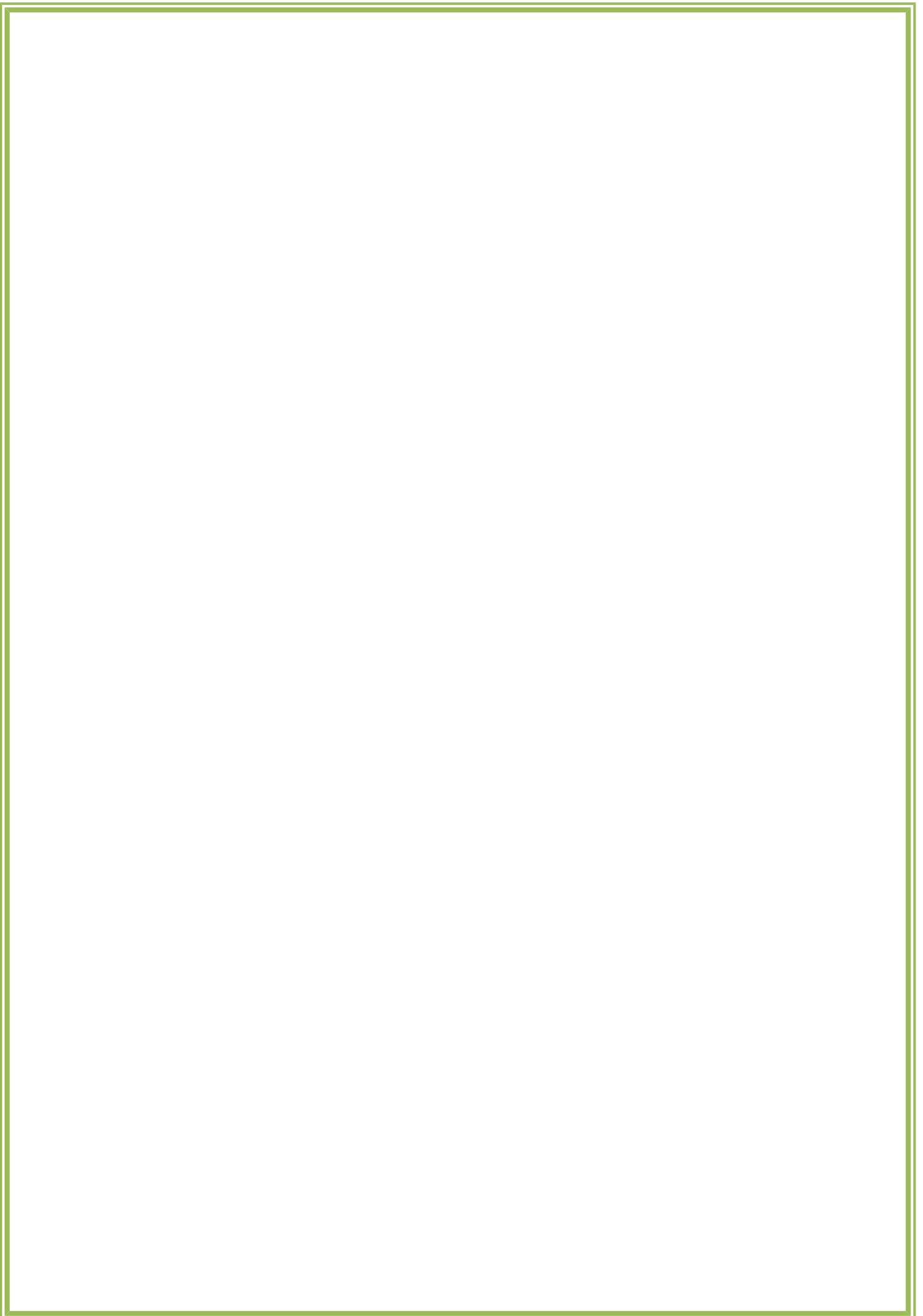
Figure 12 : Facteurs pouvant décourager quant au remplissage de la fiche de notification..... 86

Figure 13 : Inquiétudes des prescripteurs devant un cas d'effet secondaire chez un patient.....87

Figure 14 : Personnes auxquelles se sont adressés les prescripteurs face à leurs inquiétudes..... 88

Figure 15 : Pourquoi un système de pharmacovigilance est-il nécessaire ?.....89

Figure 16 : Attentes des prescripteurs face à la mise en place de la pharmacovigilance..... 90



SIGLES ET ABRÉVIATIONS	1
-------------------------------------	---

INDEX DES TABLEAUX ET DES FIGURES	3
--	---

I. INTRODUCTION	6
------------------------------	---

II. OBJECTIFS	8
----------------------------	---

III. GÉNÉRALITÉS	9
-------------------------------	---

Première partie : Généralités sur la pharmacovigilance.....9

1. Historique de la pharmacovigilance.....	9
2. Historique de la mise en place de la pharmacovigilance internationale par l'OMS.....	10

3. Définition de la pharmacovigilance.....	16
4. Notion d'effets indésirables.....	18
5. Classification des effets indésirables.....	20
6. Produits concernés par la pharmacovigilance.....	23
7. Nécessité de la pharmacovigilance en santé publique : quelques statistiques sur les effets indésirables.....	25
8. Organisation de la pharmacovigilance.....	27
9. Méthodes utilisées en pharmacovigilance.....	37
10. Conséquences d'une observation de pharmacovigilance.....	49

Deuxième partie : État de la pharmacovigilance au Mali.....	50
1. Le contexte juridique : l'arrêté N°08-224/MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance.....	50
2. Le séminaire atelier pour la mise en place d'un système de pharmacovigilance au Mali.....	53

Troisième partie : Recommandations pour la mise en place d'un système de pharmacovigilance selon l'OMS.....	56
1. Création d'un centre national de pharmacovigilance.....	56
2. Cadre législatif.....	57
3. Culture de notification des effets indésirables.....	57

4. Collaboration des partenaires.....
57

IV. MÉTHODOLOGIE.....59

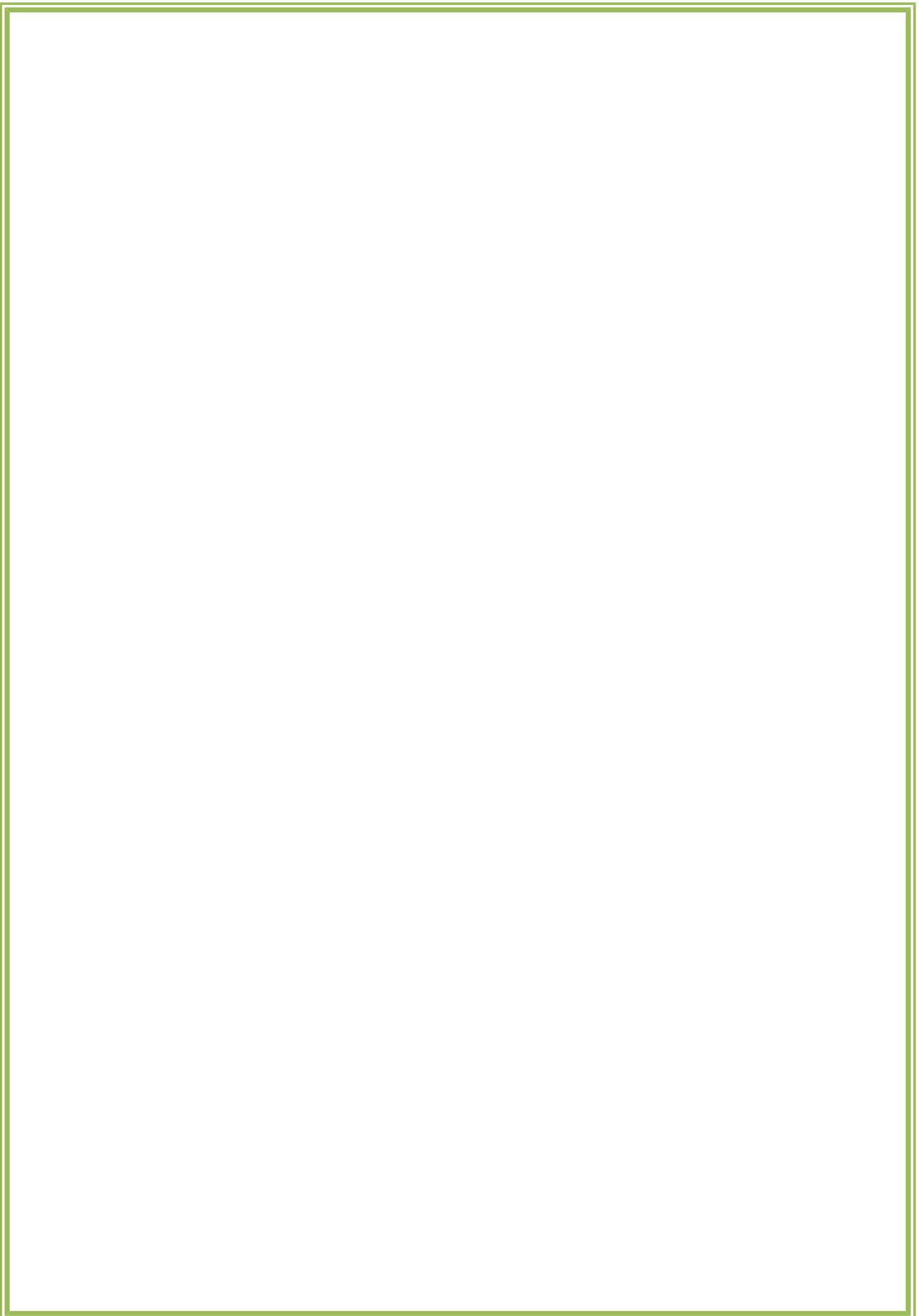
V. RÉSULTATS.....70

VI. DISCUSSION.....
91

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....107

VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....
112

IX. ANNEXES.....
116



Les effets indésirables en relation avec l'utilisation des médicaments ont vu leur fréquence augmenter ces dernières décennies en raison de l'apparition de molécules de plus en plus efficaces certes, mais également de plus en plus agressives pour l'organisme. Ceci, ajouté à une automédication galopante et à une non-observance des traitements médicamenteux par de nombreux patients, constitue le fondement d'une recrudescence d'effets indésirables médicamenteux à l'échelle mondiale.

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 [1].

Aux États-Unis d'Amérique, une étude montre que les effets secondaires sont l'une des principales causes de décès au sein de la population [2]. Cette tendance est confirmée en Europe où Pirmohamed et coll. estiment qu'en Angleterre, les effets secondaires sont responsables à environ 6.5 % de toutes les hospitalisations et d'environ 5000 décès par an [3]. Ils affectent en France, près de 10% des malades hospitalisés soit environ un million de malades par an [4]. Une étude menée dans le service de médecine interne de l'hôpital du 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 d'hospitalisations [5].

Depuis le drame de la thalidomide du nom d'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 » [6].

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 [7, 8,9]. 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.

Il est universellement admis que tout système de pharmacovigilance est principalement basé sur le processus de notification spontanée. Celle-ci représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux et joue ainsi un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance [10].

Un système de pharmacovigilance au plan international est nécessaire pour mettre en commun les données existantes sur les effets indésirables aux médicaments provenant des systèmes de pharmacovigilance nationaux. Les hôpitaux constituent dans cette optique des éléments de base du fait de la forte concentration en patients et de la traçabilité prescripteur-patient-traitement qui peut facilement y être réalisée. Cependant, l'immaturation du système de notification, l'absence de personnel qualifié en matière de pharmacovigilance et surtout l'existence d'une multitude de programmes de santé dans lesquels sont engagées des quantités énormes de médicaments qui évoluent ainsi dans un circuit parallèle sont autant de facteurs qui pourraient expliquer l'absence de données fiables dans nos pays.

Malgré l'existence d'une réglementation récemment adoptée et non encore appliquée concernant l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance, le Mali n'échappe malheureusement pas au contingent des pays ne possédant pas de système de pharmacovigilance fonctionnel au niveau national, au sommet comme à la base [11]. Selon l'arrêté instituant la pharmacovigilance au Mali, le Comité thérapeutique est l'organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire. Quelques études sur les effets secondaires ont certes déjà été menées dans les établissements sanitaires de la place, mais il n'existe pas de circuit formel de notification des effets indésirables au sein des différents Établissements Publics Hospitaliers [5,12]. Notre étude se propose de remédier à ce problème

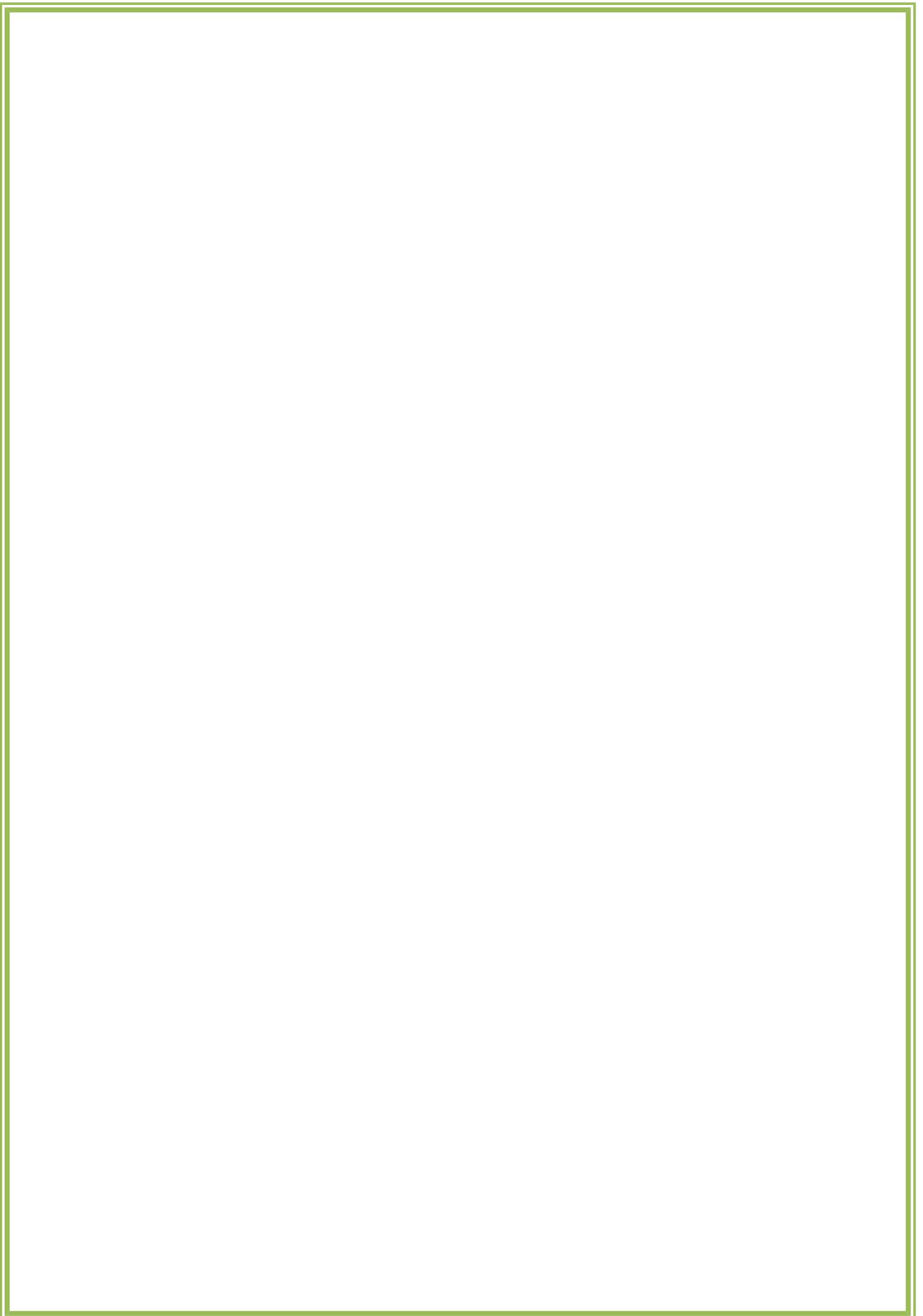
en contribuant à la mise en place d'un système de pharmacovigilance opérationnel au sein du CHU du Point G. Ainsi, nous nous fixons les objectifs suivants :

OBJECTIF GÉNÉRAL :

- ✓ Contribuer à la mise en place d'un système de pharmacovigilance basé sur la notification spontanée au sein du CHU du Point G.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :

- ✓ Déterminer le niveau de connaissance et l'attitude des prescripteurs vis-à-vis de la pharmacovigilance.
- ✓ Évaluer l'adhésion des prescripteurs au processus de notification spontanée des effets indésirables des médicaments prescrits au sein de l'hôpital.
- ✓ Recenser les attentes des prescripteurs en matière de pharmacovigilance.
- ✓ Mettre en place la notification spontanée au sein du CHU du Point G.
- ✓ Proposer un circuit de notification des effets indésirables des médicaments au sein de l'hôpital.



Première partie : Généralités sur la pharmacovigilance

1. Historique de la pharmacovigilance

D'une façon générale, les notions de soins et de risque thérapeutique sont liées depuis que la médecine existe. Dans l'antiquité, on relève très tôt le souci de faire appliquer par les médecins et les pharmaciens, des règles de sécurité minimales lors des soins donnés à leurs patients. C'est ainsi qu'après l'adoption du Code d'Hammourabi (1793-1750 avant J.C) qui était sévère envers les médecins, Hippocrate puis Galien énoncèrent la règle d'or de la médecine : « Primum non nocere ». Plus tard, en 1224, ce fut au tour de Frédéric II Hohenstohfen de créer "l'inspection des pharmaciens " [13].

Dans les années qui suivirent la fin de la Seconde Guerre mondiale, un concert de louanges s'éleva dans les milieux médicaux, puis dans la grande presse à l'endroit des progrès de la thérapeutique. On vit alors fleurir des expressions telles que « médicaments — miracles », « pilules du bonheur ». Les succès obtenus grâce aux antibiotiques, aux cortisoniques et aux tranquillisants justifiaient à vrai dire un tel engouement [14].

Cependant, des accidents collectifs survenus à l'époque récente ont sensibilisé l'opinion publique quant aux dangers que représentaient ces nouvelles « merveilles de la science » et conduit les gouvernements à prendre des mesures de plus en plus strictes en matière d'autorisation de mise sur le marché, de contrôle et de suivi après la mise sur le marché des médicaments :

- En France, le STALINON (combinaison d'un sel d'étain et de vitamine F) est expérimenté avant sa mise en vente sur trois rats : 100 morts.

- En Grande-Bretagne : le diéthylène-glycol est utilisé sans aucune expérimentation préalable, comme solvant d'un sulfamide (administré par voie IV) : 107 morts.

- Aux États-Unis (Berkeley), un vaccin antipoliomyélitique, insuffisamment atténué, est mis sur le marché : 260 victimes.

➤ **Le drame de la thalidomide**

Survenu de 1959 à 1961, le drame de la thalidomide fait partie des plus impressionnants de l'histoire de la thérapeutique. Elle était commercialisée dans les pays occidentaux sous divers noms de spécialités dans le traitement des nausées matinales des femmes enceintes : CONTERGAN, DISTAVAL, KEVADON, TALIMOL, SOFTENON [13]. Testée sur des rates, aucune anomalie n'avait été détectée sur leur embryon. Mais une fois commercialisée, le nombre de bébés malformés aux membres atrophiés (phocomélie) ou manquants (amélie) augmenta. Plus de 10000 enfants furent touchés dans le monde. La thalidomide fut donc interdite pour cette indication. On découvrira seulement plus tard que les rongeurs n'y sont pas sensibles [15].

Ces accidents collectifs ont aidé à une prise de conscience du monde médical et pharmaceutique, de la gravité, pour la santé publique des effets indésirables médicamenteux.

Pour ce qui est de la thalidomide, ses indications ont été restreintes au traitement de la lèpre, du lupus érythémateux disséminé, des aphtes multiples compliquant le Sida (Maladie de Behcet). De plus, sa distribution est rigoureusement réglementée et est assurée exclusivement par les pharmacies hospitalières. Les femmes en âge de procréer traitées par ce médicament sont mises sous contraception stricte et médicalement contrôlée.

2. Mise en place de la pharmacovigilance internationale [16]

Dès lors, l'OMS se saisit du problème en institutionnalisant la surveillance des effets indésirables liés aux médicaments au plan mondial. La mise en place de la pharmacovigilance internationale se fait en quatre stades successifs :

2.1. Stade incitatif (1962 – 1963)

Ce stade correspond à celui des initiatives prises par l'OMS pour promouvoir une politique mondiale de pharmacovigilance avec la coopération des différents États membres. Il s'agit après les quinzième (1962) et seizième (1963) assemblées générales de l'organisation de faire adopter le principe d'un programme de pharmacovigilance à l'échelle internationale avec comme objectifs le recueil et la transmission des informations entre pays décidés à coopérer. Dès 1963, huit pays entreprennent ces échanges limités toutefois à des cas particuliers et c'est à partir de ce stade que le problème de la pharmacovigilance commence à se poser en Afrique.

2.2. Stade conceptuel (1964 -1970)

Les principes de la pharmacovigilance ayant été posés, l'organisation s'efforce au cours des années suivantes à en préciser le contenu institutionnel et méthodologique. L'événement le plus important est sans doute la résolution adoptée en 1966 par la dix-neuvième assemblée mondiale de la santé. Celle-ci met en œuvre un « projet pilote » fondé sur la pratique d'une pharmacovigilance intensive à base hospitalière et l'exploitation de rapports rédigés par des centres nationaux habilités qui doivent faire apparaître les possibilités d'une analyse expérimentale de données enregistrées et l'intérêt d'une telle action au plan de la pharmacovigilance et de la thérapeutique. Ainsi grâce à l'aide du gouvernement américain d'alors, un centre mondial expérimental est installé en 1968 à Alexandria.

Du point de vue méthodologique, des groupes d'experts élaborent des formulaires types de notification codifiés pour servir de cadres aux rapports transmis, ainsi que des classifications et des listes de référence des médicaments. Ils précisent parallèlement les conditions d'une étude homogène des réactions adverses.

2.3. Stade gestationnel (1971 -1976)

Les résultats obtenus lors de la mise en œuvre du « projet pilote » et au cours de l'expérience poursuivie entre 1968 et 1970 au centre d'Alexandria ont déterminé le passage du système au stade gestationnel. Ce passage s'est traduit à trois niveaux : fonctionnel, structurel et méthodologique. Au niveau structurel, le système international est mis en place selon un schéma comportant l'existence d'un centre mondial, de centres nationaux et d'éléments annexes. Le centre mondial est installé à Genève en 1971 avec deux types de missions : incitatives (susciter enquêtes, études et réunions d'experts, encourager les États à créer leur programme de surveillance) et informatives (centralisation et diffusion des renseignements).

2.4. Stade coopératif

Depuis 1977, l'OMS paraît poursuivre une politique systématique de désengagement qui s'explique par des motifs de politique générale se manifestant par des comportements multiples. Comme conséquences, du point de vue des activités du système international, l'OMS se consacre désormais à des activités de gestion simple c'est-à-dire essentiellement à la communication aux États membres de rapports généraux ou spécifiques, de listes d'homologation de produits ou de décisions réglementaires intervenues. Elle abandonne ainsi à l'initiative des seuls centres nationaux, le lancement d'études ou d'enquêtes qui leur paraîtront nécessaires ou souhaitables de diligenter. Ce changement d'orientation s'est traduit sur le plan institutionnel par la délégation de responsabilités au niveau national. Dans cet esprit, un accord est intervenu pour que les centres nationaux exercent désormais eux-mêmes une influence directe sur la définition du programme international.

Cependant, il est aussi permis aux pays ayant des réalités communes en matière de médicament, de s'organiser pour mettre sur pied une politique sous-régionale de pharmacovigilance appelée « pharmacovigilance locale ». Celle-ci se voit attribuer un statut communautaire lui permettant de réglementer l'usage fait des médicaments sur un terrain d'intérêt commun.

Ce désengagement volontaire de l'OMS ne constitue pas une renonciation à une politique d'expansion de la pharmacovigilance. Il signifie seulement que cette institution estime avoir accompli sa mission, dont les objectifs peuvent maintenant être poursuivis par les structures nationales dont elle a eu le mérite de susciter la mise en place.

Depuis 1978, le centre international de pharmacovigilance a été transféré au Centre collaborateur d'Uppsala, dans le service suédois des médicaments : c'est le « World Health Collaboration Center for International Drug Monitoring ». Ce centre regroupe les données de la pharmacovigilance de tous les grands États industrialisés du monde occidental et du Japon.

Actuellement, la généralité des effets indésirables étant mieux reconnue, leur réalité est mieux admise de la communauté médicale et pharmaceutique et même du public.

3. Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez l'homme [17]. Le terme de pharmacovigilance correspond à l'anglais « drug monitoring » dont la traduction littérale est « surveillance des médicaments ».

En 1969, l'OMS adoptait la première définition internationale de la pharmacovigilance : « Notification, enregistrement et utilisation systématique des réactions adverses liées aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance ». L'accent était mis sur l'aspect pragmatique des activités de cette discipline et cette pratique était justifiée par la nécessité (individuelle et collective) d'optimiser et de rationaliser l'utilisation des médicaments afin d'améliorer la sécurité des malades. Cependant, cette définition, adoptée lors des balbutiements de cette notion nouvelle fut jugée par la suite insatisfaisante et incomplète.

Une nouvelle définition fut adoptée en 1972 décrivant la pharmacovigilance comme étant « Toutes les activités tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre médicaments et réactions adverses dans une population ». Cette définition adoptée lors de la vingt-troisième assemblée mondiale de la santé portait

témoignage du passage d'actions ponctuelles diverses à une activité organiquement structurée [16].

Actuellement, l'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « **la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments [18]** ».

C'est une activité médicale continue et non ponctuelle qui permet la collecte, l'analyse, et la validation des effets indésirables des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à évaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, et les risques liés à l'usage des médicaments.

La pharmacovigilance peut être concernée par les effets indésirables détectés pendant la recherche et le développement du médicament, et en particulier par les essais cliniques de phase III. On considère toutefois qu'elle constitue la phase IV des essais cliniques menés après l'obtention de mise sur le marché et la commercialisation à grande échelle du médicament.

➤ **Rappel sur les essais cliniques [13,19]**

Le terme « essai clinique d'un médicament » désigne une technique d'expérimentation dont la méthodologie est codifiée de manière très rigoureuse, et qui a pour but d'apprécier le plus objectivement possible les effets d'un médicament ou de tout autre traitement sur l'homme sain et malade. Les études conduites dans cette optique le sont selon des règles très strictes dites « règles de bonnes pratiques des essais cliniques ». Celles-ci garantissent l'authenticité et l'objectivité des résultats présentés et la validité des indications et du mode d'utilisation proposés pour ce médicament.

A – Recherche préclinique : Étude chez l'animal

Les études chez l'homme sont précédées par des études chez l'animal encore appelées études précliniques. Ces dernières consistent en trois phases :

- **Essais de toxicité** : Évaluation de la toxicité aiguë à travers la dose létale 50 et de la toxicité chronique du médicament chez deux espèces animales (rongeurs et non rongeurs) au moins. La surveillance est clinique, biologique et, à terme, anatomique (étude systématique de tous les organes après sacrifice des animaux). Les effets tératogènes, mutagènes et cancérogènes sont recherchés à cette phase.

- **Étude du métabolisme et de la pharmacocinétique** : Étude pharmacologique réalisée d'abord sur l'animal sain et en fonction de l'indication du médicament, sur des souches d'animaux spontanément atteints de certaines maladies. On étudie ainsi la pharmacocinétique du médicament (concentration sanguine, voies d'élimination, métabolites...). Des essais in vitro peuvent également être faits sur des organes isolés (foie isolé, cœur isolé) ou encore sur des cultures cellulaires des organes correspondants.
- **Choix de la forme pharmaceutique** : La voie d'administration du médicament est choisie à cette étape ainsi que le ou les excipients qui seront utilisés. Ces choix sont déterminés en fonction, entre autres, des caractéristiques physicochimiques du médicament et de ses indications thérapeutiques.

Ces études chez l'animal sont indispensables pour garantir une sécurité minimum lors de l'administration du médicament chez l'homme. Elles durent 5 à 7 ans et absorbent environ un tiers des dépenses consacrées à la mise sur pied d'un nouveau médicament. Les essais cliniques proprement dits peuvent alors commencer.

B – Essais cliniques : Études chez l'homme

Ces essais se déroulent selon un protocole extrêmement rigoureux et vont permettre, à terme, de juger l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament. Cette évaluation se fait en quatre phases, se suivant de manière rigide, dont les trois premières sont nécessaires à l'obtention de l'AMM.

1) Phase I : Étude de la tolérance

Ce sont les premiers essais, autrement dit, les premières administrations à l'homme, faisant suite à l'expérimentation animale. Ils apprécient sur l'homme sain la tolérance du médicament en fonction de la dose administrée. Cette étude de phase I est une étape de tâtonnement, qui permet une évaluation approximative de la tolérance du produit, de ses effets pharmacologiques, des doses thérapeutiques qu'il faudra mettre œuvre en

phase II, des paramètres cliniques et biologiques qu'il faudra particulièrement surveiller.

Plus simplement, on procède à la détermination des posologies entraînant les premiers effets indésirables et à celles entraînant les premiers effets pharmacologiques souhaités. On procède également aux premières études pharmacocinétiques du produit, chez l'homme sain, pour déterminer ses grandes constantes pharmacocinétiques et connaître ses principaux métabolites.

Cette phase dure entre 11 et 21 mois et a lieu généralement sur 20 à 100 volontaires sains en milieu hospitalier [20].

2) **Phase II : Étude de l'efficacité pharmacologique**

Elle fait suite à la précédente et porte sur un petit nombre (quelques dizaines) de malades volontaires « informés et consentants ». Elle vise à confirmer l'efficacité thérapeutique du produit dans l'indication envisagée, et à affiner la posologie. Il s'agit de traitements de courte durée, au cours desquels on cherche à repérer les effets indésirables éventuels, les interactions médicamenteuses possibles, les modifications des constantes biologiques, les contre-indications. On poursuit également les études pharmacocinétiques dans les conditions pathologiques d'utilisation (insuffisance rénale ou hépatique par exemple). Cette phase dure entre 14 et 35 mois [20].

3) **Phase III : Essai comparatif**

Cette phase a pour but de démontrer l'efficacité thérapeutique du médicament sur les maladies dans un essai contrôlé comparant les effets du nouveau médicament à ceux d'un placebo ou d'un traitement de référence déjà connu de la maladie. C'est la phase qui décidera de la commercialisation du produit. La méthodologie des essais de phase II doit être exemplaire comportant :

- Une définition précise de l'objectif de l'essai
- Une description minutieuse des critères d'inclusion des malades dans l'essai
- Une randomisation des sujets pour les essais comparatifs
- Une pratique du double aveugle et l'utilisation du placebo

- Un calcul judicieux du nombre de sujets à inclure dans l'étude en fonction de l'écart statistique probable entre les résultats des différents lots de sujets

- Un choix de l'analyse statistique adaptée à la question posée.

Au cours de cette phase, tous les procédés cliniques, radiologiques, biologiques, d'exploration fonctionnelle, qu'il est raisonnablement possible de mettre en œuvre sont utilisés pour recueillir toutes les informations sur les effets indésirables éventuels du produit. Les résultats obtenus au cours des trois premières phases des essais cliniques chez l'homme, ainsi que ceux obtenus précédemment chez l'animal, font l'objet d'un dossier présenté par l'industrie pharmaceutique à la commission compétente pour obtenir l'AMM. Cette commission examine le dossier et détermine le rapport bénéfice-risque du médicament. Si le rapport est favorable, l'AMM est accordée pour une période de trois ans au bout de laquelle elle est confirmée ou retirée. Cette phase dure entre 35 et 55 mois et porte sur 1000 à 5000 patients [20].

4) **Phase IV : Surveillance après mise sur le marché**

C'est la période d'étude qui suit la commercialisation du produit. Elle permet d'affiner les connaissances acquises dans le domaine des indications, de la posologie, de la galénique et surtout de la sécurité d'emploi du nouveau médicament. C'est la définition même de la pharmacovigilance. Si après ces différents essais l'AMM est confirmée, le médicament est soumis à un réexamen tous les cinq ans.

Cette étape paraît décisive dans l'étude de tout médicament, car elle s'intéresse au risque lié à son usage en dehors des conditions privilégiées créées par les essais cliniques. En effet, les études de phase I, II et III ne s'adressent qu'à un nombre restreint de sujets observés dans un cadre particulier : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez des sujets à risque (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, insuffisants rénaux et hépatiques). Après sa commercialisation, le médicament se prescrit avec moins de précautions et des effets indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Elle s'avère donc indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques [10,19].

4. Notion d'effets indésirables

4.1. Problème de terminologie : Effets secondaires ou effets indésirables ?

Parmi les effets d'un médicament, on distingue tout d'abord, les effets pharmacodynamiques, caractéristiques de l'action de la substance. Ces effets mis en évidence par l'expérimentation animale puis humaine de phase I puis II, et validés par les essais cliniques de phase III se produisent aux adaptations de posologie près chez tous les sujets. L'effet pharmacodynamique le plus intéressant sur le plan clinique sera développé et étudié en phase III pour préciser l'effet thérapeutique [10].

On décrit ensuite les effets secondaires en rapport avec une propriété annexe et donc connue du médicament. Un effet secondaire peut être nocif ou non nocif. Ces différents éclaircissements nous permettent d'aborder, avec plus de discernement, la notion d'effet indésirable.

4.2. Définition des effets indésirables

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, pour la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit " [11].

Le mésusage étant quant à lui défini comme une « utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), à l'exclusion de l'usage abusif » [11].

➤ Effets indésirables et effets toxiques

Il est important de noter que la définition donnée par l’OMS exclut tout effet toxique consécutif à l’absorption de posologies excessives autrement dit supra thérapeutiques du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets. La surveillance de ces effets toxiques rentre dans le cadre de la toxicovigilance [10].

➤ **Effets indésirables et erreurs thérapeutiques**

Les erreurs thérapeutiques ont des causes multiples : Non-indication, non-respect des contre-indications et des précautions d’emploi 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. Selon des auteurs du Chinese Medical Journal, la définition selon l’OMS donnée ci-haut établit la distinction entre effet indésirable et erreur thérapeutique [21].

Cependant, d’autres auteurs s’accordent à penser que les effets indésirables peuvent découler et sont même très souvent le fait d’erreurs thérapeutiques. Le mésusage peut selon eux, renfermer les éventuelles erreurs thérapeutiques correspondant à un mésusage de la part du prescripteur.

➤ **Effets indésirables et interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses se traduisent par une modification de l’action d’un médicament par un autre impliquant des mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques [22]. Les interactions à type de synergie ou d’antagonisme sont quelquefois recherchées dans les traitements médicamenteux. Elles ne sont traitées d’effets indésirables que lorsqu’elles sont nocives pour le patient.

➤ **Effets indésirables et qualité du médicament**

La définition donnée par l’OMS ne fait nulle part cas de la mauvaise qualité du médicament comme une source d’effets indésirables. Elle exclut également les réactions dues à une éventuelle contamination du médicament ou à un excipient présent dans la formulation du médicament [21]. Cet avis n’est cependant pas partagé par tous les auteurs.

➤ Effets indésirables 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 automédication. Son champ est donc plus large que celui des seuls effets indésirables puisqu'il comprend les risques médicamenteux induits par le contexte de la prescription et du maniement du médicament [23]. La pharmacovigilance bien que limitée aux seuls effets indésirables tels que définis par l'OMS a cependant son rôle à jouer dans l'étude de la pathologie liée au médicament puisqu'elle s'intéresse à tout événement survenu dans le traitement médicamenteux avant de pouvoir, ultérieurement, en déterminer la cause précise.

Pour conclure, la littérature francophone utilise plusieurs expressions pour qualifier ces réactions nocives et gênantes survenues lors d'un traitement médicamenteux : effets indésirables, effets adverses, effets latéraux, effets secondaires. Cette abondance de vocabulaire contribue à créer une confusion que les Anglo-saxons réussissent une fois de plus à contourner. La littérature anglophone se contente d'une seule expression : Adverse Drug Reactions (ADRs).

5. Classification des effets indésirables

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

5.1. Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue [21,22]

5.1.1. Les effets indésirables de type A (A pour Augmented)

Encore appelés effets indésirables dépendants de la dose, ils résultent d'une majoration de l'effet pharmacodynamique attendu du médicament. Les médicaments mis en cause dans ce type d'effets indésirables sont

généralement ceux pour lesquels une faible augmentation de la dose entraîne une forte augmentation de la réponse ou encore ceux qui possèdent un faible index thérapeutique. L'index thérapeutique étant défini comme le rapport entre la dose thérapeutique et la dose toxique. Les classes de médicaments les plus souvent responsables d'effets indésirables de ce type sont les anticoagulants, les hypoglycémiantes, les cytotoxiques et les immunosuppresseurs.

5.1.2. Les effets indésirables de type B (B pour Bizarre)

Ils sont autrement appelés effets indésirables indépendants de la dose. Ce sont des effets non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament. Ils sont rares, imprévisibles et sont associés à une mortalité importante. Ils sont généralement d'origine immunologique. L'allergie médicamenteuse est ici l'effet indésirable le plus redouté car étant potentiellement fatale. Les réactions d'hypersensibilité peuvent aussi être classées dans ce groupe.

5.1.3. Les effets indésirables de type C (C pour Continuous)

Ce sont des effets observés lors de traitement médicamenteux à long terme. On y retrouve la pharmacodépendance, la thésaurimose, les effets rebonds.

5.1.4. Les effets indésirables de type D (D pour delayed)

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

5.1.5. Effet nocebo [24]

Les effets nocebo sont liés à la prise du médicament et non à la nature ou aux effets pharmacodynamiques de celui-ci. Ils sont de nature psychique et non biologique. Individuels et aléatoires, concernant peu ou prou tous les malades, les effets nocebo sont sans doute les effets indésirables les plus fréquents. Ils restent en règle bénins, mais perturbent souvent l'observance du traitement.

5.1.6. Effets indésirables d'origine inexpliquée

Dans la plupart des cas, la possibilité de survenue d'un effet indésirable donné avec un médicament et sa fréquence approchée sont connues, mais son apparition chez un malade particulier reste inattendue, imprévisible et inexpliquée. On parle alors d'idiosyncrasie.

5.2. Classification des effets indésirables selon leur gravité

Plusieurs modèles de classification existent dans ce domaine. L'échelle de gravité peut être constituée de trois niveaux [13] :

- **Moindre** : Simple inconfort exprimé diversement d'un patient à l'autre.
- **Alarmant** : Altération organique ou fonctionnelle réversible.
- **Grave** : Atteinte organique ou fonctionnelle laissant des séquelles irréversibles et permanentes (stabilisées ou au contraire évolutives), malformation congénitale ou décès.

Une méthode plus simple consiste à diviser les effets indésirables en deux groupes [11]:

- Les effets indésirables mineurs qui n'engagent pas le pronostic vital et qui ne constituent qu'une gêne passagère et minime pour le patient.

- Les effets indésirables graves ou majeurs qui sont définis comme des effets indésirables létaux ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou

entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

5.3. Classification des effets indésirables selon leur fréquence de survenue

Les normes suivantes sont admises quant à la fréquence de survenue des effets indésirables [13]:

<i>Effet indésirable</i>	<i>% (Pourcentage de sujets exposés au médicament)</i>
Très Fréquent	$\geq 10 \%$
Fréquent	$\geq 1\%$ et $< 10 \%$
Non fréquent	$\geq 0.1 \%$ et $< 1 \%$
Rare	$< 10^{-3}$
Très rare	$< 10^{-4}$
Exceptionnel	Pas côté.

On distingue également en pharmacovigilance les effets indésirables attendus et les effets indésirables inattendus. L'effet indésirable inattendu est défini comme un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas avec le résumé des caractéristiques du produit [25].

6. Produits concernés par la pharmacovigilance

La pharmacovigilance dans son sens le plus strict s'intéresse aux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médicament étant défini comme « Toute substance présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives 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 corriger, restaurer ou modifier leurs fonctions organiques ».

Cependant, il faut noter qu'en termes de produits concernés, le champ d'application de la pharmacovigilance varie avec le système considéré. C'est ainsi qu'il sera plus ou moins étendu selon qu'il s'agit d'un système faisant de la pharmacovigilance une vigilance parmi plusieurs autres ou alors d'un

système incluant tous les produits de santé dans le domaine de compétence de la pharmacovigilance.

Selon le code de la santé publique français auquel se réfère l'Afssaps, la pharmacovigilance s'exerce sur [26]:

- Les spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une AMM, les médicaments immunologiques (allergène, vaccin, toxine ou sérum), produits de thérapie cellulaire soumis à une AMM, produits de thérapie génique, médicaments radiopharmaceutiques, produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou supprimant l'accoutumance au tabac, le médicament dérivé du sang (produit stable préparé à partir du sang :albumine, facteurs de la coagulation, immunoglobulines, colles biologiques).

- Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme.
- Les spécialités faisant l'objet d'une ATU
- Les préparations magistrales, hospitalières et officinales.
- Le produit officinal divisé
- Les trousseaux, précurseurs et médicaments homéopathiques.

La différence est clairement établie entre produits stables dérivés du sang considérés comme médicaments et produits sanguins labiles qui sont des produits issus du sang d'un donneur destinés à être transfusés à un autre patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine. Cette catégorie de produit n'est pas prise en compte par la pharmacovigilance, mais par l'hémovigilance.

Cette dernière avec la biovigilance, la cosmétovigilance, la matériovigilance, l'addictovigilance ou pharmacodépendance, la réactovigilance, fait partie des différents systèmes de surveillance des produits de santé mis en place dans le système sanitaire français.

Dans le système de pharmacovigilance marocain, les produits de santé pris en compte sont les suivants : vaccins et produits contraceptifs, produits biologiques et de biotechnologie, produits de diagnostic biologique et radiologique, produits diététiques, et additifs alimentaires, plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle, produits homéopathiques, cosmétiques, produits vétérinaires [27].

En terme de produits concernés par la pharmacovigilance, la législation en vigueur au Mali stipule que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain titulaires d'une AMM au Mali [11].

Actuellement, la pharmacovigilance est devenue le pivot autour duquel se développe le concept de l'utilisation rationnelle du médicament. De ce fait, la pharmacovigilance est actuellement impliquée dans tous les domaines pouvant contribuer à rationaliser l'utilisation des médicaments et autres produits de santé et à limiter leur utilisation inappropriée [27]. La tendance actuelle dans le monde est donc à élargir le champ d'action de la pharmacovigilance en y incluant la surveillance de la plupart des produits de santé.

7. Nécessité de la pharmacovigilance en santé publique : Quelques données épidémiologiques sur les effets indésirables [28]

Depuis 20 ans, les événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments sont la première cause iatrogène conduisant à une admission en milieu hospitalier et aux soins intensifs ou survenant durant l'hospitalisation. Les problèmes médicamenteux et notamment les effets indésirables sont en outre responsables de plus de 20% des cas de réhospitalisations observées dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital.

Un nombre considérable d'études ont été effectuées pour déterminer l'incidence d'effet indésirable entraînant une hospitalisation ou survenant pendant un séjour hospitalier. La Harvard Medical Practice Study (HMPS) réalisée en 1991 aux USA a été la première étude à grande échelle effectuée sur l'incidence des événements indésirables survenant en milieu hospitalier : l'analyse de 30195 dossiers hospitaliers a révélé que 3.7 % des patients avaient été victimes d'un événement indésirable, dont 58 % étaient jugés évitables. Les erreurs thérapeutiques ont constitué les événements non opératoires les plus communs soit 19 % de l'ensemble des événements indésirables. Aux USA, on estime qu'entre 44000 et 98000 décès résultent chaque année des suites d'événements indésirables.

Il a été estimé dans une analyse récente basée sur 39 études prospectives réalisées aux U.S.A. que l'incidence d'effet indésirable de toute sévérité confondue s'élevait à 10,9 % pendant un séjour hospitalier, 2,1 % des effets indésirables étant jugés sévères. En outre, environ 5 % des patients sont admis à l'hôpital en raison d'un effet indésirable sévère et plus de 0,3 % des effets indésirables engendrent un décès.

Les effets indésirables représenteraient entre la 4^e et la 6^e cause de décès aux U.S.A, les conséquences liées aux événements indésirables en milieu hospitalier en termes de durée de séjour, de mortalité et de coûts sont considérables. Le nombre de jours additionnels dû à un effet indésirable a été estimé entre 1,9 et 2,2 jours, et à 4,6 jours pour les effets indésirables évitables. La présence d'un effet indésirable multiplie par deux le risque de décès, en outre, le coût annuel engendré par les effets indésirables pour un hôpital universitaire de 700 lits aux U.S.A. a été estimé à 5,6 millions de dollars, les effets indésirables évitables contribuant à eux seuls à raison de 2,8 millions de millions de dollars.

Le pourcentage des hospitalisations dues à ces réactions oscille entre 10 et 20 %. Ce phénomène a de graves répercussions économiques sur les services de soins, et certains pays ne consacrent pas moins de 15 à 20 % de leur budget de la santé aux problèmes liés aux médicaments.

Concernant les admissions dans les hôpitaux dues à des effets indésirables, les données en Europe sont assez révélatrices de la gravité de la situation : 0.5 % des admissions totales au Royaume-Uni, 3.2 % en France, 3.3 % en Suisse, 5.8 % en Slovénie et 6.2 % en Allemagne. Pour ce qui est de la Suisse, il a été récemment évalué qu'entre 12 000 et 16 000 hospitalisations sont causées par des effets indésirables consécutifs à un traitement superflu ou inadapté, dont le coût annuel direct serait de 70 à 100 millions de francs suisses (soit 40 milliards de francs CFA). Étant donné qu'environ 28 % des événements indésirables liés aux médicaments semblent évitables, il apparaît justifié de multiplier les efforts vers des mesures préventives visant à diminuer l'incidence d'effet indésirable en milieu hospitalier.

La situation dans les pays en développement mérite de retenir particulièrement l'attention des pouvoirs publics, des comités d'éthique et en général de la société civile. En effet, les chiffres de l'O.M.S indiquent que 77 % environ de l'ensemble des cas de médicaments contrefaits et de qualité inférieure concernent les pays en développement.

8. Organisation de la pharmacovigilance

8.1. Organisation de la pharmacovigilance au niveau international : Un organe central : le centre collaborateur d'Uppsala. [27]

Le programme OMS de pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968 pour mettre en commun les données existantes sur les réactions indésirables aux médicaments. Initialement mis en place comme un projet pilote concernant seulement une dizaine de pays, il regroupe actuellement plus de 86 pays possédant chacun leur centre national de pharmacovigilance. Ces différents centres sont coordonnés par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala en Suède (Uppsala Monitoring Center).

Le centre collaborateur de l'OMS se charge d'alimenter la base de données mondiale Vigibase sur les réactions indésirables aux médicaments. Elle contient actuellement plus de 3 millions de notifications de réactions indésirables. Le centre d'Uppsala analyse les notifications arrivant dans la base de données grâce à un système BCPNN (Bayesian confidence propagation neural network). Il se donne pour rôle :

- De recenser précocement les signaux d'alerte concernant des réactions indésirables graves à des médicaments ;
- D'évaluer le risque ;
- D'entreprendre des recherches sur les mécanismes pouvant aider à mettre au point des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

Le réseau international de pharmacovigilance constitue un modèle tant du point de vue organisationnel que du point de vue performance. En effet, la combinaison des informations rapportées dans plusieurs pays favorise la génération précoce des signaux, d'où l'intérêt d'une collaboration internationale.

8.2. Organisation de la pharmacovigilance au niveau régional : exemple de la pharmacovigilance européenne.

La directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et reprend dans ses

articles 101 à 110 les principes de la pharmacovigilance européenne, fonctionnelle depuis la création de l'Agence Européenne (EMA ou European Medicines Evaluation Agency), le 1^{er} janvier 1995 [23].

Le système européen de pharmacovigilance, coordonné par l'EMA, est composé de l'ensemble des structures nationales de pharmacovigilance mises en place par les États membres et du comité des médicaments à usage humain de l'EMA.

Le système communautaire de pharmacovigilance reproduit le système français : un recueil de notifications décentralisées sur les États membres est associé à une évaluation et à une décision communautaire centralisée au niveau de l'Agence européenne.

Pour les médicaments autorisés par la procédure centralisée, l'Agence européenne reçoit toutes les informations relatives aux effets indésirables présumés, qui doivent lui être transmises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les autorités nationales chargées de la pharmacovigilance. L'EMA peut alors proposer à la Commission européenne les mesures nécessaires, notamment la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

Pour les médicaments autorisés par les États membres de l'Union européenne selon les procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, une procédure d'échange d'informations entre les États et l'Agence européenne a été mise en place. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer à la fois les autorités du pays où a été constaté l'effet indésirable et les autorités du pays qui a présenté son dossier (État rapporteur). Ce pays est en principe responsable du suivi des mesures à prendre. Dans les cas où ces mesures concernent l'ensemble des pays où le produit est commercialisé, une décision d'ensemble peut être prise par la Commission européenne, après avis de l'EMA.

Dans tous les cas, les autorités nationales, l'EMA et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché échangent les informations dont elles ont connaissance par l'intermédiaire d'un réseau informatique appelé EudraVigilance.

8.3. Organisation de la pharmacovigilance au niveau national

8.3.1. Le système français de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance français, ayant pour cette raison inspiré le système européen, est l'un des plus structurés et des plus fonctionnels au monde. Il s'articule autour d'un élément essentiel que sont les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répandus sur toute l'étendue du territoire français et associe une procédure décentralisée de recueil de notifications à la base à un système centralisé au sommet [17].

Le réseau public de pharmacovigilance français comporte trois niveaux :

➤ **Niveau I : Les professionnels de santé**

Les médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes et dentistes constituent le niveau de veille dans le réseau de pharmacovigilance français. Ils ont l'obligation légale de notification aux centres régionaux de pharmacovigilance. Cette obligation de notification concerne l'effet indésirable grave et l'effet indésirable inattendu. La notification spontanée jouant un rôle plus que déterminant dans la pharmacovigilance, les professionnels de santé constituent donc la pierre angulaire du réseau de pharmacovigilance.

➤ **Niveau II : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) [10,23]**

Installés dans chaque CHU au sein des services de pharmacologie clinique, les 31 CRPV ont une compétence régionale. Cette distribution particularise le système français et favorise les échanges sur le terrain avec les professionnels de santé. C'est à eux et non aux firmes pharmaceutiques que doivent s'adresser les professionnels de santé suspectant un effet indésirable ou désirant une information sur un médicament.

Sommairement, les CRPV ont pour rôle de recueillir, d'évaluer, d'étudier les effets indésirables et enfin d'informer le prescripteur.

Plus spécifiquement, les CRPV sont en charge de l'enregistrement, de l'évaluation et de l'exploitation des données. Ils évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Pour une observation donnée, le CRPV détermine ainsi l'« imputabilité », c'est-à-dire la responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable. Une fois analysées, validées et imputées, les observations d'effets indésirables médicamenteux sont enregistrées dans la Banque nationale de pharmacovigilance (centralisée au niveau de l'Afssaps puis transmise à l'OMS).

Les CRPV sont également chargés d'enquêtes sur la sécurité d'emploi des médicaments et d'études sur l'iatrogénie médicamenteuse. Il peut s'agir du bilan des effets indésirables d'un (ou de plusieurs) médicament (s) à partir des informations enregistrées dans la banque française de pharmacovigilance ou encore d'études pharmaco épidémiologiques (enquêtes type cas témoin, cohorte...) mises en œuvre pour quantifier le risque d'effet indésirable d'un médicament. Dans le cadre de la lutte contre l'iatrogénie, les CRPV contribuent aussi largement aux campagnes d'information sur la bonne prescription des médicaments.

Finalement, les CRPV sont aussi des centres de renseignements et d'information sur le médicament. Les CRPV assurent ainsi la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance. Ils publient des bulletins d'information indépendants, validés et objectifs sur le médicament. Ils assurent une permanence téléphonique et donnent toute information sur les effets indésirables et contre-indications, les interactions médicamenteuses, les utilisations dans les populations à risque. Cet échange d'informations permet le développement du « bon usage du médicament ».

➤ **Niveau III : Centralisation des données**

La concentration des données de pharmacovigilance recueillies de part et d'autre du territoire français est l'œuvre de trois structures importantes qui travaillent en étroite collaboration : l'Afssaps, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) et le Comité Technique de Pharmacovigilance.

A - L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [29]

L'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps est chargée de coordonner l'activité des CRPV et d'assurer le secrétariat de la Commission nationale et du Comité technique de pharmacovigilance. Elle est destinataire des déclarations et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) transmis par les responsables de la mise sur le marché des médicaments ou produits, ainsi que de toute information sur le risque médicamenteux émanant des autres États membres de la Communauté européenne, de l'Agence européenne des médicaments ou d'un pays tiers.

L'Afssaps est également responsable de la gestion des situations de crise et des procédures d'alerte secondaires aux informations transmises à l'unité de pharmacovigilance par les CRPV, les autres structures institutionnelles nationales ou internationales ou les laboratoires pharmaceutiques.

B - La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) [30]

Elle est composée de six membres de droit dont le directeur général de la santé (ou son représentant) et le Directeur général de l'Afssaps (ou son représentant), de trente-trois membres nommés par le ministre de la santé pour une durée de trois ans. Sont compris dans cette catégorie des médecins, des pharmacologues et des toxicologues, des pharmaciens hospitaliers et libéraux, des représentants de l'industrie pharmaceutique. La CNPV comprend enfin trente-trois suppléants désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires qui remplacent ces derniers en cas d'empêchement.

Le président de la CNPV est nommé par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission. Son secrétariat scientifique et administratif est assuré par l'unité de pharmacovigilance de la Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB) de l'Afssaps. Ses réunions se tiennent tous les deux mois.

Elle a pour rôles :

- D'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés aux articles L. 5111-2 et L. 5121-1, des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 et des contraceptifs mentionnés à l'article L. 5134-1 (art. R. 5121-150) du code de santé publique,

- De donner un avis au directeur général de l’Afssaps sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l’utilisation de ces médicaments et produits,

- De proposer au directeur général de l’Afssaps les enquêtes et travaux qu’elle estime utiles à l’exercice de la pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé peut saisir la Commission pour recueillir son avis sur toute question ayant trait à son domaine de compétence.

C - Le Comité Technique de Pharmacovigilance [30]

Sauf cas d’urgence, les travaux de la CNPV sont préparés par le Comité technique de pharmacovigilance. Il comprend six membres de droit de la CNPV, un représentant de chacun des CRPV ou son suppléant en cas d’absence ou d’empêchement. Il est présidé par le président de la CNPV. Son secrétariat est assuré par le DEMEB de l’Afssaps et il se réunit une fois par mois.

Il est chargé de :

- Coordonner la collecte des informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés aux articles L. 5111-2 et L. 5121-1 et des contraceptifs mentionnés à l'article L. 5134-1(art. R. 5121-150) du code de santé publique,

- Évaluer les informations collectées,

- Proposer, coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux entreprises ou organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés aux articles L. 5111-2 et L. 5121-1 et des contraceptifs mentionnés à l'article L. 5134-1 (art. R. 5121-150) du code de santé publique.

C’est à ce troisième niveau qu’est perçue une alerte qui fait décider la mise en œuvre d’une enquête pouvant mener le directeur général de l’Afssaps à intervenir pour modifier le résumé des caractéristiques d’un produit, l’inscrire sur une liste de prescriptions particulières ou encore pour suspendre ou retirer son AMM.

➤ **Rôle des laboratoires pharmaceutiques [16,17]**

Les laboratoires pharmaceutiques sont chargés de la pharmacovigilance industrielle. Ils doivent obligatoirement transmettre aux autorités sanitaires deux types de déclaration : les déclarations immédiates d'effets indésirables (fiches CIOMS) et les rapports périodiques de pharmacovigilance (ou PSUR, periodic safety update report). L'industrie pharmaceutique est concernée par les autorités sanitaires (Comité technique, Commission nationale) pour ou lors de déclenchement d'enquêtes ou de prise de décision.

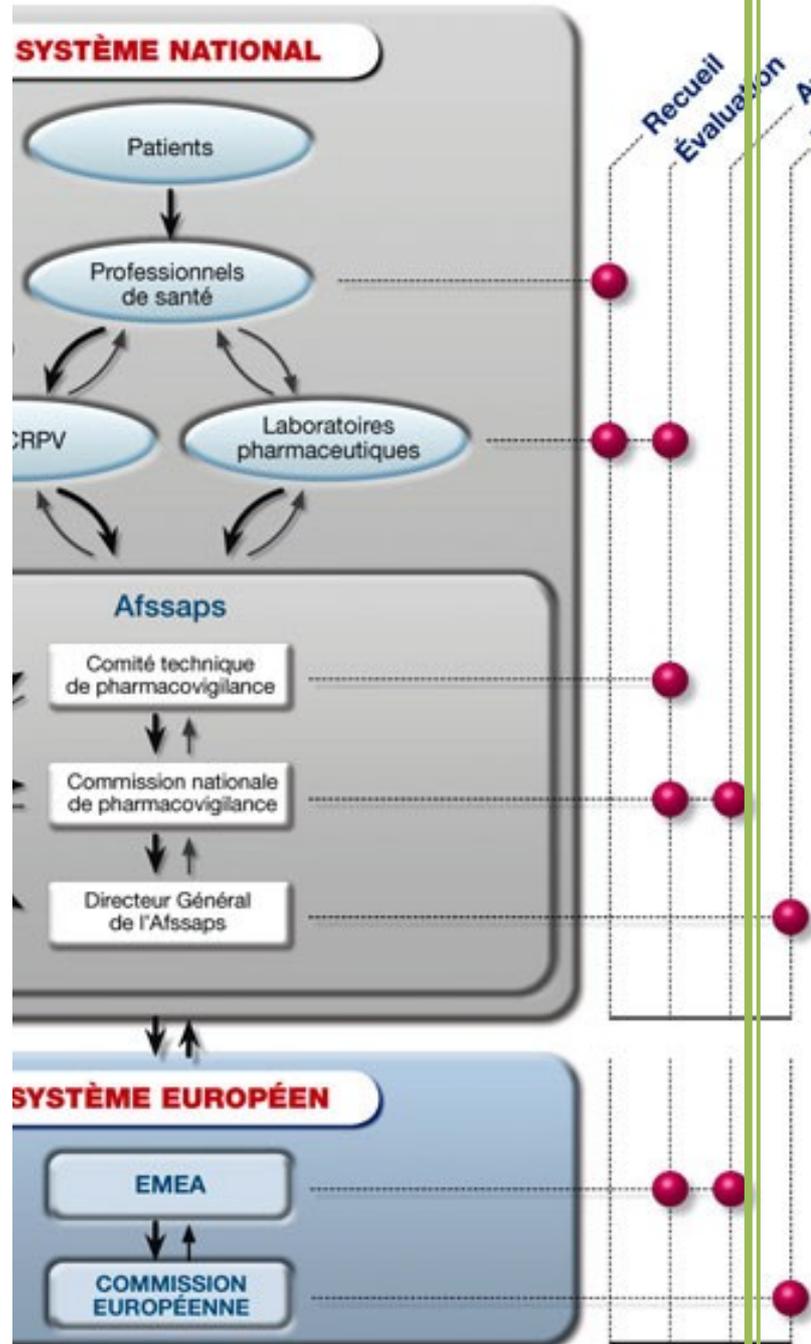


Figure 1 : Réseau français de pharmacovigilance et ses connexions européennes [29]

8.3.2. Un système de référence en Afrique : Le système marocain de pharmacovigilance [27]

Le système marocain de pharmacovigilance est un système centralisé autour du Centre National de Pharmacovigilance qui est chargé de mener toutes les activités de pharmacovigilance depuis le recueil des notifications venant des professionnels de santé jusqu'à la collaboration avec le Centre Collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance.

Le centre national de pharmacovigilance marocain encore appelé Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) est l'une des sept unités qui composent le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Il travaille en tandem avec le CAPM avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement.

Le CMPV a pour mission de mettre en place le Système national de pharmacovigilance et de gérer les moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des Structures régionales de pharmacovigilance. Il définit les orientations de la pharmacovigilance et veille au respect des procédures de bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Ses activités consistent entre autres en :

- Le recueil exhaustif des déclarations d'effets indésirables médicamenteux qui lui sont communiqués par les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres antipoison, les laboratoires fabriquant des produits de santé et le public ;
- L'évaluation de la relation cause à effet entre le produit de santé et l'effet indésirable par l'imputabilité ;
- L'information du déclarant des résultats des recherches sur le cas chaque fois que c'est nécessaire ;
- L'organisation d'une consultation spécialisée pour établir le diagnostic clinique et étiologique d'un effet indésirable chez un malade ;
- L'élaboration d'une banque de données sur les notifications qui lui sont parvenues et l'envoi de tous les cas au centre international de pharmacovigilance ;
- L'élaboration d'un système de gestion des données capables de générer des signaux et des alertes ;

- L'analyse et l'exploitation des données statistiques en vue d'évaluer la fréquence des effets indésirables ainsi que la morbidité et la mortalité qu'ils induisent.

Le CMPV se veut en outre proche des professionnels de santé en leur proposant ses services en ce qui concerne :

- Le recueil et l'analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir la relation de cause à effet.
- La réponse à leurs questions sur le médicament : Effets indésirables médicamenteux, pharmacodynamie, pharmacocinétique, contre-indications, interactions médicamenteuses...
- L'aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femmes enceintes ou allaitantes...)
- Évaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

Il procède également à la diffusion gratuite mensuelle d'un Bulletin d'information sur la pharmacovigilance.

Il est important de mentionner que le CMPV a été chargé par l'OMS d'organiser le cours international en langue française sur la pharmacovigilance depuis 2007. Ce cours, mis en place au Centre International de Pharmacovigilance d'Uppsala en 1991 a été dispensé initialement en langue anglaise. Il vise la formation du personnel des pays souhaitant développer un système national de pharmacovigilance, le personnel nouvellement recruté dans des centres de pharmacovigilance bien établis, voire le personnel de l'industrie pharmaceutique.

Le cours international en langue française dispensé au CMPV se concentre plus sur les préoccupations des pays en voie de développement pour mettre en place un système de pharmacovigilance opérationnel et pour l'intégrer dans la plupart des programmes de santé prioritaires.

8.4. La pharmacovigilance spécifique

À côté du système international et des systèmes régionaux et nationaux de pharmacovigilance mentionnés plus haut, il existe un autre type d'organisation de la pharmacovigilance. La pharmacovigilance dite spécifique est instaurée lorsqu'on procède à des administrations massives de médicaments dans le cadre des programmes de santé prioritaires. Ceux-ci peuvent être à type de vaccinations massives encore appelées immunisations, de lutte contre diverses maladies telles que le Sida, le Paludisme, la Tuberculose, les géo helminthiases (bilharziose, anguillulose...) et autres.

9. Méthodes utilisées en pharmacovigilance

De nombreuses méthodes épidémiologiques s'utilisent en pharmacovigilance :

9.1. La notification spontanée des effets indésirables

La notification spontanée encore appelée notification volontaire repose sur la détection sur le terrain des effets indésirables par divers membres des professions de santé. Elle représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux. Il s'agit du signalement par un professionnel de santé à une instance spécialisée d'évaluation et de validation, d'un événement imprévu qu'il estime susceptible d'altérer la santé du patient directement ou indirectement. Il doit être clairement établi qu'il ne s'agit pas pour le professionnel de santé d'avoir établi la réalité de l'effet indésirable et de son origine : ce sont les pharmacovigilants qui vont, avec l'aide du notificateur, recueillir les données qui permettent de valider l'observation.

9.1.1. Méthodologie de la notification spontanée

La technique de la notification spontanée comporte plusieurs phases [17]:

9.1.1.1. Détection de l'effet indésirable

Elle est le fait d'un praticien de santé : prescripteur de médicament ou dispensateur. Cet effet indésirable est soupçonné devant la survenue chez un malade traité par un ou plusieurs médicaments d'une manifestation nocive, inexplicquée ne semblant par être due à la maladie traitée ou une affection intercurrente. C'est une étape essentielle dans le processus de notification qui nécessite de la part des praticiens de santé une certaine clairvoyance vis-à-vis de la sécurité d'utilisation du médicament.

9.1.1.2. Transmission de l'information sur l'effet indésirable

Dans le système français de pharmacovigilance, la personne ayant détecté l'effet indésirable est appelée informateur. Il s'agit du médecin, du pharmacien, du chirurgien-dentiste ou de la sage-femme pour qui la déclaration d'un effet indésirable grave ou inattendu est obligatoire. Cependant, tout autre personnel de santé ayant été au contact d'un effet indésirable peut le transmettre au CRPV. Lorsque la déclaration de l'effet indésirable provient d'un patient ou de son entourage, elle doit au préalable être confirmée par un professionnel de santé avant d'être transmise à l'Affsaps.

Devant tout effet indésirable inattendu pour le praticien, il y a lieu de consulter le RCP (présent dans le dictionnaire Vidal ou sur la notice du produit). Cette première consultation permet de déterminer si l'effet est connu ou inconnu et d'être éclairé sur l'attitude à tenir. Si l'effet est inconnu, il y a lieu de déclarer cet effet, dans tous les cas, surtout s'il est grave. Si l'effet est connu, la transmission d'informations à son sujet, surtout s'il est grave, est normalement à faire, car elle peut permettre d'apporter un certain nombre de précisions sur l'estimation de la fréquence de survenue de l'effet, des délais moyens d'apparition ou de régression, de l'existence d'éventuels facteurs prédisposants déclenchants.

Les informations à transmettre sont celles qui permettent l'exploitation ultérieure des observations. Ces informations sont décrites dans une fiche « officielle » de recueil de pharmacovigilance. Cette fiche, mise à la

disposition des professionnels de santé par le CRPV, ou exceptionnellement, par le laboratoire fabricant contient trois types d'information :

➤ **Informations relatives au patient**

- Éléments permettant une identification ultérieure du dossier, tout en respectant si possible l'anonymat du patient.
- Antécédents du patient, en particulier thérapeutiques.
- Motifs de prise du traitement : maladie constituant l'indication et affections intercurrentes.

➤ **Informations relatives au traitement**

- Nom de tous les médicaments pris avant ou au moment de l'accident.
- Dates de début et de fin de traitement pour chacun des médicaments.
- Posologie, voie d'administration et rythme d'administration de ces médicaments.

➤ **Informations relatives à l'effet indésirable**

- Description clinique complète et, éventuellement, biologique.
- Chronologie précise de survenue de l'effet indésirable constaté, en particulier, par rapport à la prise médicamenteuse.
- Évolution de l'effet, en particulier, si le traitement suspecté est arrêté (régression, persistance ou aggravation des symptômes).

Une déclaration de suspicion d'effet indésirable peut se faire par courrier, télécopie ou courrier électronique, soit en complétant la fiche recto-verso de déclaration CERFA (disponible dans tous les CRPV ou sur le site internet de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr), soit en adressant un courrier ou un compte rendu de consultation ou d'hospitalisation rapportant l'effet indésirable. Le CRPV peut également être contacté par téléphone, mais une confirmation écrite est souhaitable. Dans un CHU hébergeant un CRPV, le pharmacovigilant peut relever lui-même l'observation au lit du malade, en relation avec l'équipe soignante.

Parallèlement, la déclaration peut se faire auprès du service de pharmacovigilance du laboratoire pharmaceutique concerné, qui se chargera de transmettre les informations à l'Afssaps.

Le recueil des notifications se faisant selon une procédure décentralisée, la déclaration d'un effet indésirable par un professionnel de santé doit se faire auprès du CRPV dont il dépend géographiquement.

9.1.1.3. Validation et exploitation des données

Valider les données consiste à apprécier le lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'une manifestation indésirable chez le patient. Il s'agit en d'autres termes de déterminer la probabilité de responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable constaté chez un patient donné. Cette démarche s'appelle l'imputation et son résultat l'imputabilité. Elle aboutit à un diagnostic différentiel de l'effet indésirable par rapport aux autres causes possibles de l'événement et à un diagnostic positif plus ou moins appuyé de l'effet indésirable [17].

Plusieurs méthodes d'imputabilité existent qui sont toutes basées sur l'appréciation d'un certain nombre de critères disponibles. Nous aborderons ici tour à tour la méthode d'imputabilité française et la méthode en essai à Toronto, au Canada.

9.1.1.3.1. La méthode officielle française d'imputabilité [31]

La méthode d'imputabilité utilisée par la pharmacovigilance française sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque ».

➤ **L'imputabilité intrinsèque**

L'imputabilité intrinsèque réalisée, par les spécialistes en pharmacovigilance du CRPV, concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les différents médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

Le critère chronologique (critère C, coté de C0 à C3) précise l'importance du lien chronologique entre les prises médicamenteuses et l'évolution de l'effet indésirable (apparition de l'effet par rapport à l'introduction du (des) médicament (s) encore appelé « challenge », disparition de l'effet par rapport à l'arrêt du (des) médicament (s) encore appelé « déchallenge », réapparition de l'effet lors d'une réintroduction encore appelé

« rechallenge »). Les quatre possibilités sont les suivantes : C3 (chronologie vraisemblable), C2 (plausible), C1 (douteuse), C0 (incompatible).

Le critère sémiologique (critère S, coté de S1 à S3) consiste à recueillir d'éventuels examens complémentaires permettant d'étayer l'étiologie médicamenteuse, passant notamment par l'élimination des diagnostics différentiels (par exemple échographie hépatique et sérologies virales devant une perturbation du bilan hépatique). Ils sont plus précisément au nombre de quatre : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires réalisés. Les trois résultats possibles sont : S3 (sémiologie vraisemblable), S2 (plausible), S1 (douteuse).

Le « calcul » d'imputabilité intrinsèque prend en compte chacun de ces critères :

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Les scores d'imputabilité intrinsèque pouvant être trouvés à la suite de ce tableau sont les suivants :

I4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable

I2 : Imputabilité intrinsèque plausible

I1 : Imputabilité intrinsèque douteuse

I0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue

➤ **L'imputabilité extrinsèque**

Elle repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par les CRPV à partir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de pharmacovigilance. Elle est codée selon un

score « B » (« bibliographique »), s'étalant de B0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B3 (effet notoire, largement décrit).

Les critères d'imputabilité font l'objet d'une cotation et d'une pondération séparée permettant par combinaison un score d'imputabilité, c'est-à-dire une estimation du degré de responsabilité du médicament dans la survenue de la manifestation indésirable.

9.1.1.3.2. Une méthode canadienne d'imputabilité

[32]

Cette méthode d'estimation de la probabilité d'un effet indésirable a été développée dans le département de Médecine et de Pharmacologie de l'université de Toronto. La détermination de la probabilité est basée sur la réponse à dix questions par les prescripteurs, ces différentes questions étant affectées d'un score. Une fois le total des points réalisé, la relation entre l'effet indésirable et le ou les médicament(s) incriminé(s) est définie comme : Certaine pour un total supérieur ou égal à 9, Probable pour un total compris entre 5 et 8, Possible pour un total compris entre 1 et 4, ou Douteuse pour un total inférieur ou égal à 0. Cette méthode a été jugée fiable, valide et assez simple pour les prescripteurs.

Echelle de probabilité :

Pour évaluer l'effet indésirable, veuillez répondre aux questions suivantes et affecter le score correspondant.

	Oui	Non	Ne sait pas	Score
1. Existe-t-il de précédents rapports concluants concernant cet événement ?	+1	0	0	
2. L'effet indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?	+2	-1	0	
3. L'effet indésirable a-t-il régressé à l'arrêt du traitement ou après administration d'un antidote spécifique ?	+1	0	0	
4. L'effet indésirable est-il réapparu après réadministration du médicament suspecté ?	+2	-1	0	
5. Existe-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui auraient pu par elles-mêmes être à l'origine de l'événement indésirable ?	-1	+2	0	
6. L'effet indésirable est-il réapparu après l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0	
7. Des concentrations du médicament connues comme étant toxiques ont-elles été détectées dans le sang ou	+1	0	0	

dans d'autres liquides physiologiques ?

8. L'effet indésirable s'est-il accentué après accroissement de la dose ou a-t-il régressé après réduction de la dose administrée ? +1 0 0

9. Le patient a-t-il développé une réaction semblable au même médicament ou à un médicament semblable lors d'une précédente exposition ? +1 0 0

10. L'effet indésirable a-t-il été confirmé par une preuve objective ? +1 0 0

Score total :

9.1.2 Intérêts de la notification spontanée

La notification spontanée représente la méthode de base de détection des effets indésirables médicamenteux. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription [10]. Elle présente de nombreux autres avantages [33] :

- Elle est facile à implanter.
- Elle couvre l'ensemble de la population.
- Elle couvre tous les médicaments anciens et nouveaux.
- Elle détecte à priori tous les effets indésirables et, en particulier, les effets indésirables rares.

Ces avantages expliquent que la notification spontanée soit à la base de nombreux systèmes de pharmacovigilance. Elle présente cependant des inconvénients.

9.1.3. Limites de la notification spontanée

➤ **La sous-notification**

La pharmacovigilance souffre de sous notifications de la part des professionnels de santé [27]. Des études récentes ont permis de quantifier cette sous-notification à des valeurs, variant selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des effets indésirables, entre 90 et 95 % [34]. De ce fait, cette méthode largement utilisée à l'échelon planétaire ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus. Cette réticence à la notification par les professionnels de santé peut s'expliquer par plusieurs raisons, la liste étant non exhaustive [33] :

- Méconnaissance de l'intérêt
- Négligence
- Charge de travail
- Difficulté d'établir la relation cause à effet et donc peur du ridicule
- Manque de sensibilisation et de formation
- Publications internationales
- Peur de poursuites judiciaires par les firmes pharmaceutiques
- Difficulté à remplir les supports de notification du fait de leur complexité...

➤ **Manque de coopération**

La notification spontanée nécessite une coopération entre les spécialistes de la pharmacovigilance et le prescripteur, le pharmacien, le personnel infirmier et même les patients. Cette coopération n'existe pas toujours raison pour laquelle la notification reste insuffisante malgré son caractère obligatoire dans certains pays [17].

➤ **Limites liées aux techniques d'imputabilité**

L'un des problèmes les plus importants dans l'évaluation d'un effet indésirable reste celui de déterminer s'il est lié au médicament ou alors à une manifestation clinique de la maladie traitée. Les différentes techniques d'imputabilité utilisent, pour exprimer leurs résultats, des termes qui peuvent prêter à équivoque : probabilité exclue, douteuse, plausible, probable,

possible, vraisemblable ou encore très vraisemblable [10]. Cette abondance de vocabulaire génère une grande variabilité dans l'évaluation des effets indésirables. Une étude menée par KochWeser et al. montre que les pharmaciens sont fréquemment en désaccord lors de l'analyse de l'imputabilité d'un effet indésirable [35].

De plus, la notification spontanée ne permet pas la détection d'effets indésirables survenant à distance de la prise médicamenteuse. Il convient alors de faire appel à d'autres méthodes pharmacoépidémiologiques.

9.1.4. Comment améliorer la notification spontanée [33]

L'importance de la notification spontanée dans la mise en place de la pharmacovigilance a forcé l'OMS ainsi que les pays possédant un système de pharmacovigilance à trouver des techniques qui pourraient permettre d'améliorer la notification. On peut citer :

- La facilitation des procédures de notification : Elle consiste à clarifier les critères de notification, à faciliter l'accès aux fiches de notification ainsi qu'à simplifier le circuit de notification.
- La formation et la sensibilisation des professionnels à travers des cours et des séminaires de formation adressés à ceux-ci.
- L'écoute du notificateur
- Le développement d'un réseau de collaboration en procédant à la création de comités locaux du médicament ou de pharmacovigilance ainsi que d'associations professionnelles dont des associations de patients.

9.1.5. Mise en œuvre de la notification spontanée en France [17]

L'organisation de la notification spontanée comporte schématiquement trois étapes :

- Mise en œuvre par le personnel de santé

- Traitement (analyse-imputabilité) par le centre régional de pharmacovigilance.
- Exploitation par le centre régional, localement ou par transmission à un comité technique où l'accumulation de données sur le médicament conduira ce comité soit à une enquête confirmative (techniques épidémiologiques), soit à la transmission à la Commission Nationale pour prise de décision.

9.2. Techniques épidémiologiques utilisées en pharmacovigilance [17]

Il s'agit d'enquêtes spécifiques de type épidémiologique. À l'inverse de la notification spontanée, elles envisagent le cas général. Elles sont mises en œuvre pour confirmer, contrôler ou préciser un effet indésirable, soit à la suite de notifications lors de l'utilisation du médicament, soit à la demande de la commission d'AMM au début de la commercialisation du médicament.

Ces techniques comportent schématiquement deux phases : recueil d'informations sur les effets indésirables puis analyse et exploitation.

1. Études de cohortes de malades recevant un médicament

Dans ce type d'étude, on surveille l'apparition d'effets indésirables d'un médicament donné, administré, si possible, à un grand nombre de sujets, dans des conditions naturelles d'emploi, et avec des traitements suffisamment prolongés. L'étude est habituellement prospective et il existe plusieurs types de cohortes :

1.1 Les cohortes sans témoins

Seul le groupe de sujets traités avec le médicament étudié est surveillé pendant une période définie. C'est le type d'étude le plus utilisé.

1.2 Les cohortes avec témoins non randomisés

Les malades sont séparés en deux groupes comparés sans utilisation du tirage au sort.

1.3 Les cohortes avec témoins randomisés

Elles sont semblables à celles constituées en phase III des essais cliniques. Les malades sont répartis en deux groupes. L'existence d'un vrai groupe témoin obtenu de cette manière permet de faciliter l'attribution au médicament d'une manifestation se produisant plus souvent dans le groupe traité par le médicament étudié que chez les témoins. Ce type d'étude est très contraignant et sa mise en œuvre est exceptionnelle.

Ce type d'étude est le plus souvent organisé pour les médicaments nouveaux sur initiative propre de la firme ou sur la demande des autorités lors de l'attribution de l'AMM ou dans le cadre d'une enquête diligentée par le comité technique à la suite de nombreuses notifications spontanées par exemple.

Ce type d'étude permet le recensement de tous les effets y compris les effets rares si le nombre de malades est suffisamment important et l'observation suffisamment prolongée. Elle permet aussi le calcul de la fréquence des effets indésirables dus au traitement étudié. Cependant, cette technique n'étudie qu'un seul produit à la fois, souvent sur une durée limitée et avec des effectifs restreints. La lourdeur, la lenteur et le coût de cette méthode constituent aussi des inconvénients majeurs.

2. Études de cohortes de malades recevant des médicaments

La technique consiste à surveiller une population déterminée et de recenser l'apparition d'effets indésirables en relation avec le traitement reçu quel qu'il soit. Elle correspond à une notification spontanée organisée sur une petite population bien surveillée. L'étude est prospective ou rétrospective. Cette technique est mise en œuvre par les utilisateurs du médicament (prescripteur) ou par une institution hospitalière. L'avantage d'un tel système est représenté par l'obtention d'une photographie du phénomène « effet indésirable ».

Ses inconvénients et insuffisances sont représentés par la lourdeur de la mise en œuvre, le programme ne permettant de suivre qu'un nombre limité de sujets, à un moment donné, pour une courte durée. Il s'ajoute l'impossibilité d'application en pratique du système en ambulatoire sauf organisation particulière.

3. Études « cas-témoins »

Il s'agit d'études rétrospectives encore appelées « cas versus témoins ». Sur le plan méthodologique, la démarche est la suivante : on sélectionne deux échantillons de malades, l'un représentant une affection dont on soupçonne une origine iatrogénique médicamenteuse, l'autre ne présentant pas cette affection. On s'intéresse ensuite aux médicaments consommés jusque-là par chacun des malades de l'un et l'autre groupe. Si l'on retrouve significativement plus souvent un médicament dans le premier groupe, on peut déduire qu'il existe un lien entre la prise de ce médicament et la survenue de l'affection.

Ce type d'étude permet la vérification d'une hypothèse : la prise de médicament est-elle ou non associée à la survenue d'une affection donnée ? Elles sont, ainsi, utilisées quand une telle hypothèse est émise, le plus souvent à la suite de la mise en cause d'un médicament (par l'accumulation de notifications spontanées par exemple) dans une iatrogenèse, et que cette mise en cause doit être confirmée. Elles sont mises en œuvre également quand il n'est pas possible (ou éthique) d'attendre les résultats d'une enquête prospective par suivi de cohorte.

Elle est habituellement diligentée par le comité technique de pharmacovigilance et réalisée soit par une firme soit, plutôt, par un centre régional.

Ces études sont performantes. Elles permettent la confirmation de données. Elles permettent la validation d'effets rares et/ou tardifs et l'étude de plusieurs médicaments et des facteurs associés. De plus sur le plan organisationnel, ces études ne nécessitent en général que des groupes de sujets réduits. Cependant, elles sont limitées à l'examen d'un seul effet et ne contribuent pas à la détection d'effets nouveaux. La méthodologie doit être sans faille si l'on veut des conclusions fiables.

4. Études utilisant les tables de mortalité ou de morbidité de la population générale (registre d'affections).

Pour l'identification d'accidents thérapeutiques graves, on peut utiliser les données fournies par différents registres : décès, cancers, malformations fœtales. On recherche l'augmentation du nombre de cas d'une maladie, ou d'un accident, d'une année sur l'autre en recherchant une cause médicamenteuse. Il s'agit d'une technique peu coûteuse et qui couvre l'ensemble de la population. L'inconvénient de cette technique consiste dans le fait que ces registres (s'ils existent) sont généralement utilisables avec

retard et qu'ils peuvent contenir (notamment pour les registres de décès) un pourcentage d'inexactitudes ou de lacunes tel qu'ils peuvent devenir inutilisables.

D'autres techniques épidémiologiques existent telles que le recueil intensif d'effets indésirables dans le cadre de campagnes intensives de vaccination par exemple, la méthode cas-non-cas ou encore le recours aux données biologiques des laboratoires pour la détection et la quantification de l'incidence de certains effets indésirables [10].

10. Conséquences d'une observation de pharmacovigilance [23]

Les déclarations des professionnels de santé permettent de générer des signaux à partir desquels des investigations peuvent être décidées. Les travaux (points ou enquêtes) menés par la pharmacovigilance nationale, en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques, sont à l'origine de mesures variables en fonction de l'importance du risque, incluant la fréquence et la gravité de l'effet.

Les décisions prises peuvent être de plusieurs types :

➤ **Suppression de l'utilisation**

Il s'agit de la suspension d'autorisation de mise sur le marché ou retrait du marché par suppression de l'AMM.

➤ **Limitation de l'utilisation**

- Suppression de certaines indications thérapeutiques.
- Instauration de nouvelles mises en garde, précautions d'emploi et contre-indications.
- Inscription sur une liste de substances vénéneuses ou changement de liste.

➤ **Modification de la forme d'utilisation**

- Suppression d'une forme pharmaceutique, d'un dosage.
- Changement de la forme galénique
- Adaptation du conditionnement

Les alertes, informations ou mises au point concernant le risque iatrogène médicamenteux sont communiquées aux professionnels de santé par l'envoi de lettres aux prescripteurs ou par communiqués de presse ou encore par courrier électronique. Les professionnels de santé sont également informés par modification du Résumé des Caractéristiques du Produit dans les livres de référence notamment le Vidal.

Deuxième partie : État de la pharmacovigilance au Mali

1. Le contexte juridique [11] : L'arrêté N°08-0224/MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance.

L'arrêté N°08-0224/MS-SG du 30 janvier 2008 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance est le premier texte de loi en matière de pharmacovigilance proprement dite adopté en République du Mali. Rédigé par le Ministère de la Santé, il s'appuie sur plusieurs articles de loi dont le décret N°04-557/P-RM du 1er décembre 2004 instituant l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Il compte 27 articles répartis en quatre chapitres :

Chapitre I : Des règles générales de la pharmacovigilance

Ce chapitre s'emploie à définir l'effet indésirable et aussi le champ d'action de la pharmacovigilance au Mali. Il y est clairement stipulé que la pharmacovigilance comporte le signalement des effets indésirables inattendus et le recueil des informations les concernant ainsi que le traitement de ces informations.

Chapitre II : De l'organisation de la pharmacovigilance

Le Mali a choisi de s'organiser en système de pharmacovigilance décentralisé à l'image de son système sanitaire. Il est constitué de trois niveaux :

- **Les instances décisionnelles** : Ce sont la coordination nationale du système de pharmacovigilance (DPM) et le Ministère de la Santé.
- **Les instances intermédiaires** : Elles sont chargées de relayer l'information parvenue à leur niveau. Ce sont le Comité National et le Comité Régional de Pharmacovigilance.
- **Les instances chargées du recueil des notifications** : Ce sont les Comités Locaux du Médicament et les Comités Thérapeutiques.

Le CNAM peut intervenir à ces différents niveaux.

➤ **La Coordination Nationale du Système de Pharmacovigilance**

Assurée par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), elle définit les orientations de la pharmacovigilance. C'est au directeur de la DPM que revient le rôle de prendre des mesures pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

➤ **Le système de Référence de la pharmacovigilance**

Il est assuré par une structure sanitaire désignée comme Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP). Le Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie (CNAM) a été désigné pour assumer ce rôle. Il a pour vocation la réalisation des études et des travaux concernant la

sécurité d'emploi des médicaments. Il est chargé d'apporter un appui technique au secrétariat du Comité National et aux différents comités.

➤ **Le Comité National de Pharmacovigilance**

Le comité national de pharmacovigilance est composé de représentants des autorités sanitaires du pays. Son secrétariat est assuré par la DPM. Il joue plusieurs rôles dont le plus important est celui d'interface entre les comités régionaux de pharmacovigilance et les instances de décision en matière de pharmacovigilance. En effet, il supervise et évalue les activités des comités régionaux de pharmacovigilance et donne un avis au Ministre chargé de la santé et au directeur de la DPM sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents ayant un lien avec l'emploi des médicaments.

➤ **Le Comité Régional de Pharmacovigilance**

Le comité régional de pharmacovigilance est chargé de coordonner, superviser et évaluer les activités des Comités Locaux du Médicament et des Comités Thérapeutiques. Il est dirigé par le président de la commission Médicale d'Établissement de l'Établissement Public Hospitalier Régional. Son secrétariat est assuré par la Direction Régionale de la Santé.

➤ **Le Comité Local du Médicament**

Le comité local constitue la cellule de base du système de pharmacovigilance. Il est dirigé par le Médecin chef du district sanitaire qui est au Mali représenté par le Centre de Santé de Référence (Csref). Il est chargé de collecter les données issues des notificateurs. Il mène les activités de pharmacovigilance au niveau du district sanitaire et transmet les informations au Comité Régional de Pharmacovigilance.

➤ **Le Comité Thérapeutique des Établissements Publics Hospitaliers (EPH)**

Il est chargé de mener les activités de pharmacovigilance au niveau des EPH. Il est investi de plusieurs missions :

- Collecter des informations issues des notificateurs

- Mener des investigations
- Analyser, évaluer et prendre des décisions par rapport aux informations sur les effets indésirables des médicaments issues des services.
- Veiller à l'exploitation des résultats de leurs évaluations au niveau des EPH
- Transmettre les informations au Comité Régional de Pharmacovigilance
- Archiver les documents traités
- Faire la rétro information aux notificateurs
- Mener l'information et la sensibilisation.

Il est dirigé par le Président de la Commission Médicale d'Établissement et composé des chefs de service clinique, du président de la Commission des Soins Infirmiers et Obstétricaux et du président du Comité Technique d'Hygiène et de Sécurité. Son secrétariat est assuré par le pharmacien chef de service.

Le comité thérapeutique existe au niveau des hôpitaux Nationaux mais également au niveau des Hôpitaux régionaux qui ont rang d'Établissements Publics Hospitaliers.

Chapitre III : Obligations de signalement

Les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien) et tout membre d'une profession de santé ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu à la suite d'une prescription ou d'une dispensation ou à toute autre occasion sont tenus d'en faire la déclaration au comité de pharmacovigilance de la circonscription dont il relève. Il faut souligner que l'obligation de signalement ne concerne que l'effet indésirable grave ou inattendu.

Chapitre IV : Dispositions finales

Les articles 26 et 27 définissent l'attribution des frais occasionnés par les travaux et études de pharmacovigilance ainsi que les autorités chargées de l'exécution de l'arrêté.

2. Le séminaire atelier pour la mise en place d'un système national de pharmacovigilance au Mali [38]

Le séminaire atelier pour la mise en place d'un système national de pharmacovigilance organisé par la DPM s'est tenu les 20 et 21 mai 2009 à Bamako. Avec l'appui technique du CAPM, ce séminaire a permis de définir des stratégies pour la fonctionnalisation du système de pharmacovigilance au Mali.

Les objectifs de ce séminaire étaient :

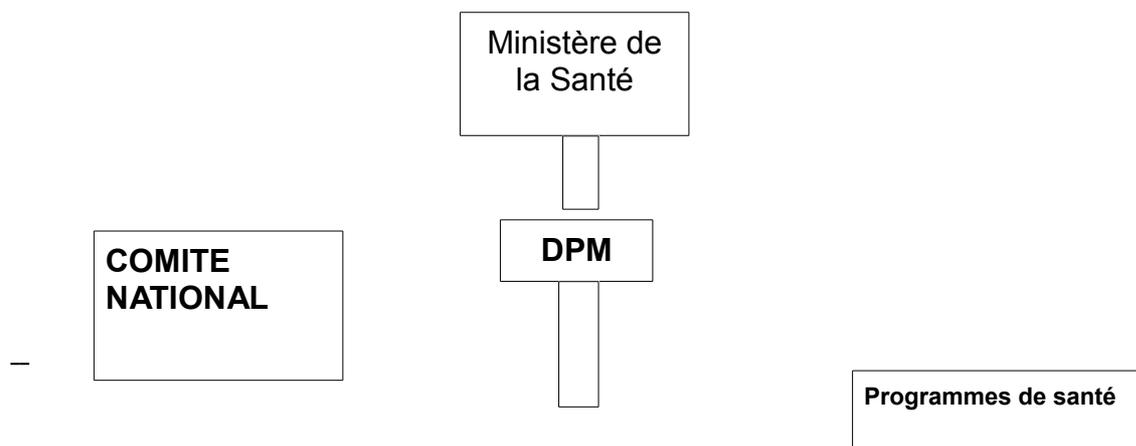
- Former les participants sur les notions de base de la pharmacovigilance notamment les notions de notification et d'imputabilité ;
- Développer un plan d'action pour renforcer le système national de pharmacovigilance au Mali ;
- Amorcer une réflexion stratégique quant à la pertinence et la faisabilité d'introduire le système de pharmacovigilance dans les différents programmes de santé au Mali ;
- Déterminer les attributions et le rôle du Centre National de Pharmacovigilance et des différents acteurs.

Les différents travaux menés lors de ce séminaire ont permis de formuler plusieurs recommandations dont les suivantes :

- Faire une relecture de l'arrêté en redéfinissant le rôle du Centre National de Référence en pharmacovigilance et du secrétariat au niveau de la DPM ;
- Rédiger et envoyer une lettre à Uppsala Monitoring Center (UMC) pour être reconnu comme un membre associé ;
- Laisser l'habilité aux professionnels de déclarer directement au Centre National en dehors du circuit formel de notification ;

- Intégrer un module pharmacovigilance lors des formations de base.

Ce séminaire a permis l'élaboration d'un plan d'action qui s'étend sur trois ans (2009-2012) et qui s'adresse au CNAM et à la DPM. Il leur a été conseillé le développement des ressources humaines, des ressources matérielles et documentaires et l'initiation ou la participation à des formations. Il a aussi donné naissance à une proposition d'un circuit de notification et à une fiche de notification en s'aidant des modèles marocain et togolais de fiche de notification.



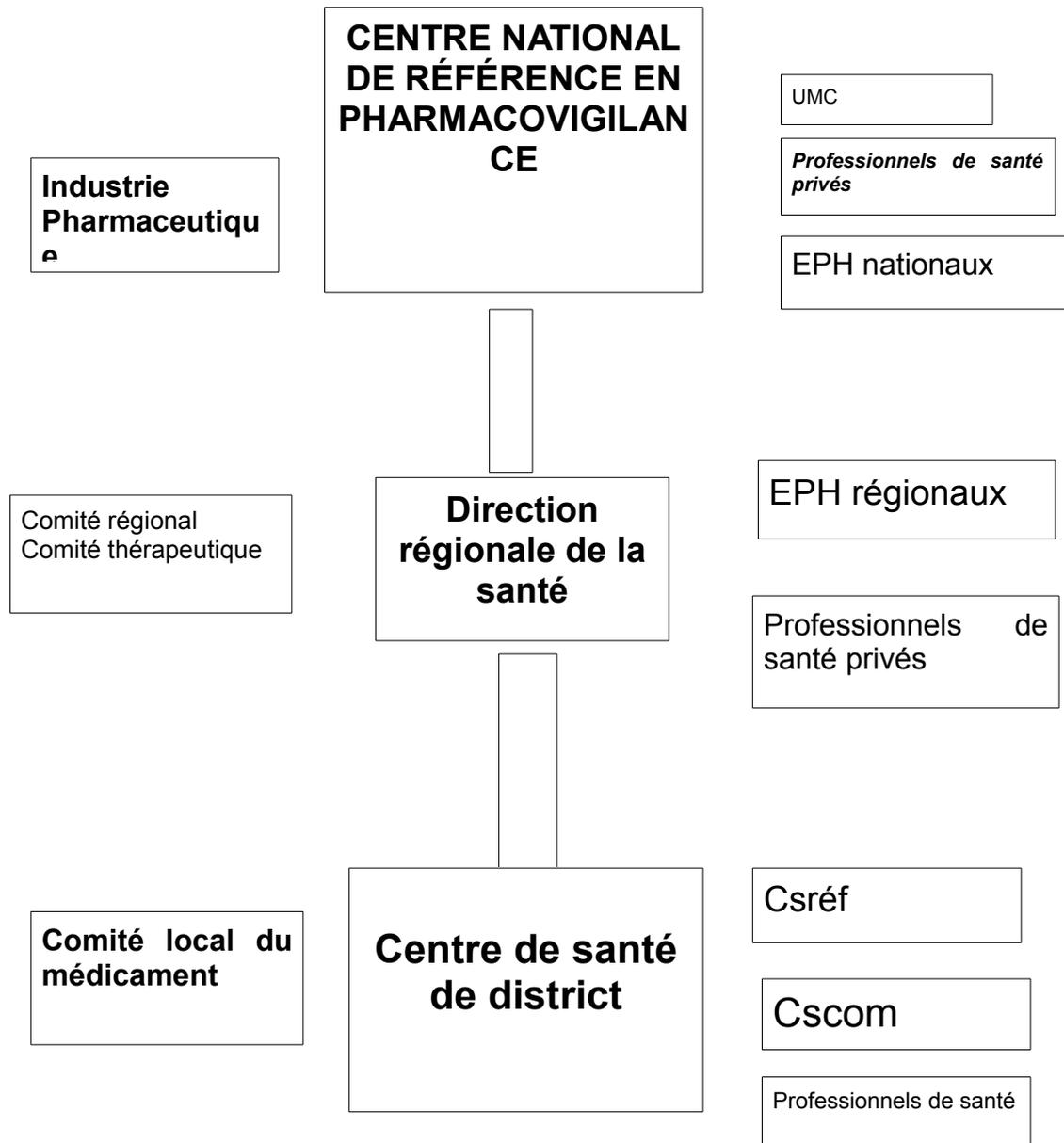


Figure 2 : Circuit de notification des effets indésirables au Mali [36]

Troisième partie : Mise en place d'un système de pharmacovigilance selon l'OMS [18]

L'OMS recommande de bâtir un système de pharmacovigilance sur quatre piliers :

1. Création d'un Centre National de Pharmacovigilance

Selon les recommandations de l'OMS, le centre de pharmacovigilance doit être un département gouvernemental pouvant être domicilié dans un département hospitalier ou universitaire compétent en pharmacologie clinique, en pharmacie clinique, en toxicologie clinique ou en épidémiologie. Il est chargé de :

- Centraliser les notifications d'effets indésirables médicamenteux émanant des professionnels de santé, de l'industrie pharmaceutique et du public.
- Valider les cas d'effets indésirables médicamenteux (établir la relation de cause à effet entre la prise du médicament et la survenue de l'événement clinique ou biologique).
- Détecter des signaux : le signal faisant référence à une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien complètement documentée.
- Répondre aux demandes d'informations sur les effets indésirables médicamenteux et les médicaments en provenance des professionnels de santé, du public, des mass médias.
- Assurer la coordination entre les différents centres régionaux, quand il s'agit d'une organisation décentralisée.
- Programmer des enquêtes de pharmacovigilance.
- Participer à l'enseignement et à la formation en pharmacovigilance.

2. Cadre législatif

Les pouvoirs publics doivent veiller à ce que les médicaments mis en circulation soient sûrs, efficaces et de bonne qualité et qu'ils soient convenablement utilisés. Pour cela, il est essentiel de mettre en place un organisme national de réglementation pharmaceutique et un centre spécialement chargé d'étudier les réactions indésirables aux médicaments.

L'OMS insiste sur le fait que les responsables de la réglementation doivent comprendre le rôle central et spécialisé que la pharmacovigilance joue dans le maintien de la sécurité des produits médicaux. Un système de pharmacovigilance ne peut s'épanouir sans un cadre législatif qui lui permettra d'assurer ses fonctions, qui se définissent dans le recueil des notifications des effets indésirables des médicaments par le Centre National de Pharmacovigilance et dans la réaction aux signaux émanant de ce centre.

3. Culture de notification des effets indésirables

La notification des effets indésirables constitue la pierre angulaire de tout système de pharmacovigilance. Elle représente la source majeure d'informations en pharmacovigilance.

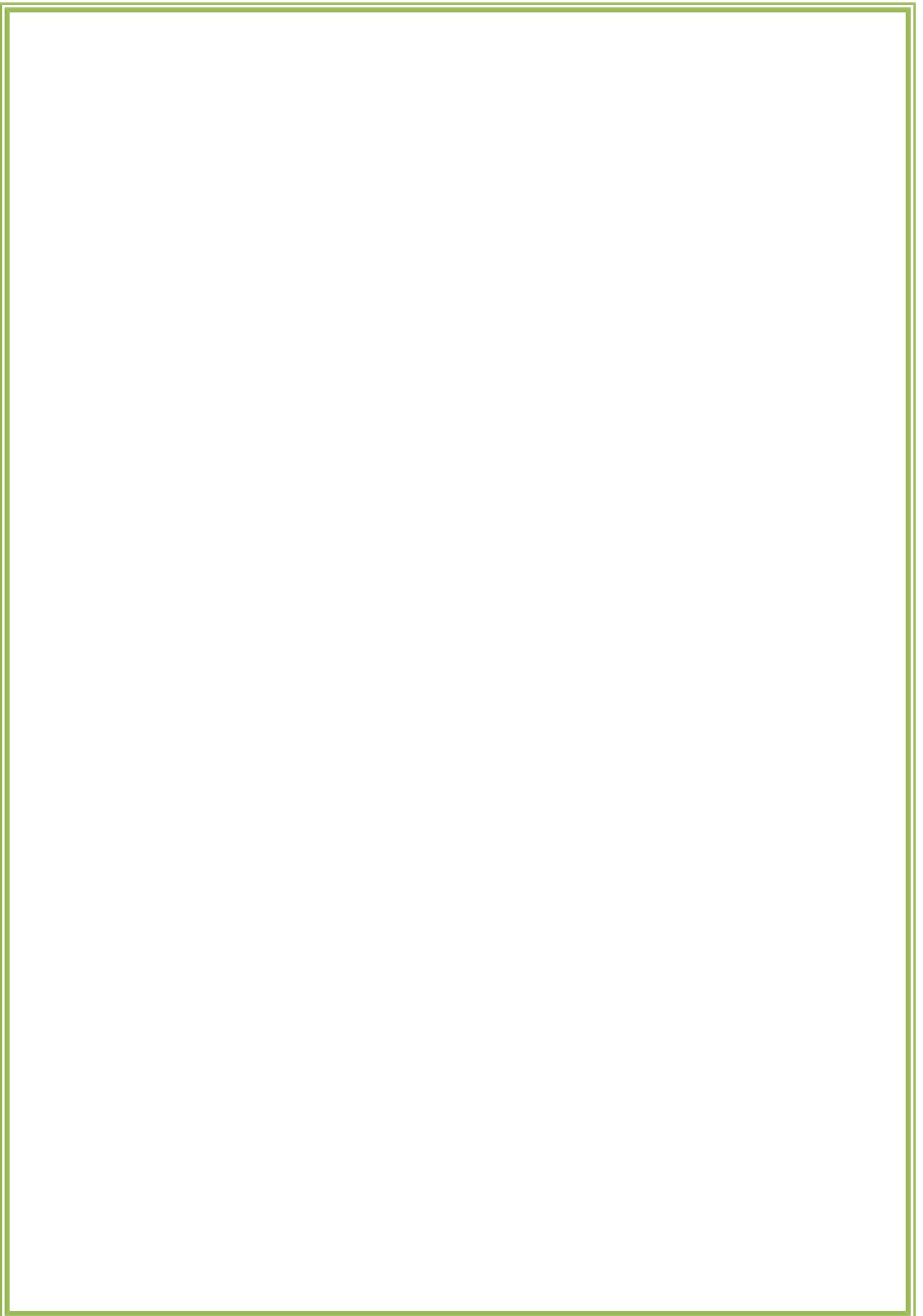
Dans beaucoup de pays, la notification des effets indésirables est volontaire, mais de plus en plus de pays penchent pour une réglementation imposant « la déclaration obligatoire » aux professionnels de santé. La culture de notification des effets indésirables médicamenteux est un long processus qui nécessite une sensibilisation soutenue des professionnels de santé.

Tous les professionnels de santé sont concernés par la notification des effets indésirables : médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sages-femmes.

Par ailleurs, dans de nombreux pays, les firmes pharmaceutiques sont tenues de déclarer aux Autorités sanitaires, les effets indésirables observés avec leurs produits.

4. Collaboration des partenaires

Il s'agit des organismes suivants : pouvoirs publics, hôpitaux, universités, associations médicales et pharmaceutiques, centres antipoison et centres de pharmacovigilance, professionnels de santé, patients, consommateurs, médias et OMS.



Dans le cadre de notre étude, nous avons voulu recueillir l'avis d'un échantillon de prescripteurs du CHU du Point G afin d'évaluer leur connaissance et leur attitude en matière de pharmacovigilance d'une part. D'autre part, sur un plan plus pratique, nous avons évalué leur adhésion à la notification spontanée des effets indésirables.

1. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au sein du CHU du Point G de Bamako. Celui-ci constitue, avec le CHU Gabriel Touré, le CHUOS, le CNAM et l'IOTA l'ensemble des Établissements Publics Hospitaliers de la capitale du Mali.

Le CHU du Point G est un Établissement Public Hospitalier (EPH) depuis juillet 2003. Il est le plus grand Centre Hospitalier du Mali avec 518 lits, 143 médecins (y compris les professeurs) et 263 paramédicaux. Les FFI, les internes ayant réussi au concours d'internat et les C.E.S. en formation complètent l'environnement des prescripteurs de l'hôpital.

Situé sur la colline dont il porte le nom, l'hôpital du Point G est le premier hôpital national dont s'est doté le Mali. Il représente dans la pyramide sanitaire élaborée par le Mali, le niveau de troisième référence en matière de santé. Outre sa grande capacité d'accueil, de prise en charge et d'hospitalisation des malades qui fait sa notoriété sur le plan national, il joue un rôle de formation et de recherche en collaboration avec la FMPOS de l'Université de Bamako.

Les services médicaux sont au nombre de 18 : Anesthésie – Réanimation, Urgences, Neurologie, Néphrologie, Urologie, Gynécologie-Obstétrique, Chirurgie A, Chirurgie B, Cardiologie A et B, Pneumo-

phtisiologie, Médecine interne, Psychiatrie, Imagerie médicale (radiologie, scanographie, échographie, médecine nucléaire), Maladies Infectieuses et Tropicales, Hémato- oncologie, Laboratoire d'Analyse biomédicale, Anatomopathologie et Pharmacie.

On y trouve également un service de maintenance, une cafétéria, une cantine (restaurant pour personnel de garde), une morgue.

2. Lieu de l'étude

Le service de pharmacie hospitalière de l'hôpital du point G a constitué le service de base de notre étude où ont été centralisées et analysées les données. En effet, selon la réglementation malienne en matière de pharmacovigilance, la pharmacie assure le secrétariat du comité thérapeutique. Le comité thérapeutique étant l'organe chargé de la pharmacovigilance à l'hôpital.

La pharmacie hospitalière fait partie des services médicotéchniques de l'hôpital. Située à l'extrême Ouest de l'hôpital du Point G, elle assure principalement des activités de soins pharmaceutiques en même temps qu'elle mène des activités de formation et de recherche. La pharmacie hospitalière du CHU du point G comprend :

- Cinq (5) bureaux de fonction dont :
 - Un bureau pour le Pharmacien-chef de service
 - Un bureau pour la dispensation des anticancéreux
 - Un bureau pour le pharmacien chargé de l'approvisionnement
 - Un bureau pour le Major de la Pharmacie
 - Un bureau servant à la dispensation des Médicaments antirétroviraux
- Trois magasins dont :
 - Un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services (le plus grand)
 - Un magasin pour les produits pharmaceutiques dispensés aux guichets
 - Une salle d'archivage

- Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits.
- Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures normales de services.
 - Une salle affectée à la préparation de la solution hydroalcoolique.

Le personnel comprend :

- Cinq (5) pharmaciens : le pharmacien-chef de service, deux pharmaciens généralistes et deux pharmaciens hospitaliers (un maître-assistant en pharmacologie et un interne des hôpitaux en pharmacie hospitalière).
 - Des Faisants Fonction d'Internes (FFI) en pharmacie.
 - Une assistante médicale spécialiste en santé publique (magasinière des produits pharmaceutiques destinés à la vente).
 - Un technicien supérieur de labo- pharmacie (major du service).
 - Une technicienne, agent technique de santé (chargée de la dispensation des ordonnances).
 - Une technicienne de chimie industrielle (chargée de la dispensation des ordonnances).
 - Deux secrétaires.
 - Un aide-comptable.
 - Une caissière.
 - Trois manœuvres (agents de surface).

3. Période et Type d'étude

Nous avons réalisé deux types d'étude :

- **Une étude transversale descriptive** sur une période de 3 mois consacrée à la détermination de la connaissance et de l'attitude des prescripteurs en matière de pharmacovigilance.

- **Une étude prospective** sur une période de 6 mois au total consacrée à l'étude de l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée.

Au total, l'étude s'est déroulée de novembre 2009 à novembre 2010 soit une durée totale de 13 mois. Les deux (2) premiers mois ont été consacrés à la rédaction du protocole d'étude, les six mois (6) qui ont suivi ont été consacrés à l'enquête sur le terrain et les cinq (5) derniers mois ont été employés à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction des résultats.

4. Population d'étude

Notre population d'étude était constituée des prescripteurs exerçant dans tous les services de l'hôpital et des services retenus pour évaluer l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée.

4.1 Taille de l'échantillon

4.1.1 Prescripteurs

La détermination du nombre de prescripteurs à interroger dans le cadre de notre étude s'est faite selon la technique d'échantillonnage de convenance.

Nous avons ainsi interrogé deux prescripteurs par service : un médecin tout grade confondu et un FFI. Nous avons exceptionnellement interrogé deux médecins et un FFI dans le service de Médecine interne. Quant au service de pharmacie, des questionnaires ont été adressés à un pharmacien et à deux FFI en pharmacie.

Nous avons obtenu un échantillon total de 38 prescripteurs.

4.2.2 Services de l'hôpital

Nous avons étudié l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée au niveau de six services de l'hôpital : Rhumatologie, Médecine interne, Cardiologie, Néphrologie, Hématologie et Infectiologie.

4.2 Critères d'inclusion

4.2.1 Prescripteurs

Ont été inclus tous les prescripteurs exerçant à l'hôpital qu'ils y soient permanents ou en stage d'au moins trois mois : professeurs, médecins spécialistes, médecins généralistes, C.E.S. et internes des hôpitaux en formation, pharmaciens hospitaliers, FFI en Médecine et en Pharmacie (étudiants en 7^e année de Médecine et plus et 6^e année de pharmacie et plus).

4.2.2 Services de l'hôpital

Ont été inclus dans l'étude les services de l'hôpital dans lesquels l'autorisation verbale du chef de service a été accordée.

4.3 Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus les étudiants en 1^{ere}, 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 6^e années de médecine et de pharmacie en stage à l'hôpital, les médecins spécialistes et généralistes, les C.E.S. et internes des hôpitaux en formation, les FFI en stage depuis moins de trois mois à l'hôpital. Les prescripteurs n'ayant pas voulu se prêter à l'étude.

4.4 Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les services de l'hôpital dans lesquels l'autorisation de mener l'enquête n'a pas été accordée par le chef de service.

5. Justification du choix des services prescripteurs et des molécules à suivre

Du fait du caractère pilote de l'étude, nous avons choisi non seulement six services de l'hôpital, mais aussi, nous avons limité la notification à quelques molécules utilisées dans les services. La justification de ces choix est donnée ci-après :

— **Maladies infectieuses** : les patients traités dans ce service sont soumis aux médicaments anti-infectieux qui doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux pour détecter à temps tout signal. Ceci d'autant plus que les ARV, médicaments largement prescrits, n'ont pas suivi entièrement le cursus

d'évaluation propre aux nouvelles molécules. Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés aux notifications des effets secondaires dus aux médicaments antirétroviraux.

— **Hémato oncologie** : les médicaments anticancéreux sont connus pour être extrêmement toxiques agissant à la fois sur les cellules néoplasiques et sur les cellules saines. La justification d'un suivi strict des patients sous médication anticancéreuse paraît évidente. Notre étude a tenu particulièrement compte de la notification des effets secondaires consécutifs à l'utilisation des protocoles avec Acide zolédronique (Zometra), Cyclophosphamide (Endoxan) et Doxorubicine.

— **Médecine interne** : Ce service reçoit des patients qui subissent généralement des traitements de longue durée. Les effets indésirables dus à une administration prolongée des médicaments peuvent dès lors survenir et exiger une attention continue. Les antidiabétiques responsables de 46.8 % d'effets indésirables dans ce service [12] et les statines ont été les molécules suivies.

— **Cardiologie B** : le choix porté sur ce service vient surtout de l'introduction récente d'un certain nombre de nouvelles molécules et des combinaisons thérapeutiques pour lesquelles le suivi des effets indésirables paraît essentiel. La surveillance des effets de nouvelles molécules est une mission primordiale de la pharmacovigilance. Ont été considérés : l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique thiazidique (Captopril HCT), les inhibiteurs calciques et la digoxine.

— **Néphrologie** : Les raisons valables pour le service précédent le sont ici. De plus, la survenue d'effets adverses est plus fréquente chez des patients dont le rein est partiellement ou totalement endommagé comme c'est souvent le cas dans cette unité de soins. Les notifications relatives à la Ceftriaxone et aux Corticoïdes (solumédrol et cortancyl) [5] ont été considérées.

— **Rhumatologie** : Les médicaments les plus prescrits dans ce service sont les anti-inflammatoires. Qu'ils soient stéroïdiens ou non stéroïdiens, ils sont extrêmement actifs et entraînent ainsi un certain nombre d'effets

secondaires qu'il convient de notifier. Les notifications relatives à l'administration de tous les anti-inflammatoires ont été considérées.

6. Définition des variables étudiées

— **Prescripteur** : Il s'est agi de tout professionnel de santé qui au sein de l'hôpital possédait l'autorisation légale de rédiger une ordonnance médicale ou rédigeant sous la responsabilité d'un médecin. Il s'agissait des Professeurs, médecins généralistes et spécialistes, C.E.S. et internes des hôpitaux en formation, FFI.

— **Effet indésirable** : Conformément à la définition donnée par l'arrêté N° 08-0224/MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance, l'effet indésirable a été défini comme « Toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normales utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie pour la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit ». L'effet secondaire avait lors de notre étude la même signification.

— **Notificateur** : Tout agent de santé auteur d'une notification à travers la fiche officielle de notification des effets indésirables.

Détermination de la connaissance et de l'attitude des prescripteurs vis-à-vis de la pharmacovigilance :

Il s'est agi pour nous d'évaluer la connaissance que les prescripteurs avaient de la notion de pharmacovigilance dans son sens le plus général, ainsi que leur attitude en la matière.

La détermination de ce paramètre s'est fait au travers de 13 questions qui ont été affectées d'un point chacune. Autrement dit, une bonne réponse à chacune de ces questions donnait droit à 1 point alors qu'une mauvaise réponse donnait 0 point. Il y avait donc un total de 13 points à glaner sur le questionnaire.

Les bonnes réponses ont été déterminées en nous conformant à la littérature sur la pharmacovigilance décrite dans le document et à la législation en matière de pharmacovigilance au Mali (Arrêté N°08-0224/MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance fourni en annexe).

Nous sommes donc convenus d'une catégorisation à trois niveaux pour évaluer la connaissance et l'attitude :

- ✓ **Niveau bas** : total de points compris entre 0 et 3.
- ✓ **Niveau moyen** : total de points compris entre 4 et 6.
- ✓ **Niveau élevé** : total de points supérieur à 6.

- Détermination de l'adhésion des prescripteurs au processus de notification des effets indésirables des médicaments prescrits au sein de l'hôpital :

Cette détermination a été basée sur l'analyse de la fiche de notification une fois remplie. Nous avons étudié le taux de notification global et par service ainsi que la qualité de notification.

✓ **Taux de notification**

Le taux de notification a été calculé en comptabilisant le nombre de fiches remplies par rapport au nombre total de fiches de notification déposées dans les services au cours de toute la période d'étude.

Taux de notification global :
$$\frac{\text{Nombre de fiches remplies}}{\text{Nombre total de fiches fournies}} \times 100$$

Taux de notification par service :
$$\frac{\text{Nombre de fiches remplies}}{\text{Nombre total de fiches fournies au service}} \times 100$$

Fiches remplies : Fiches sur lesquelles au moins un item a été rempli.

✓ **Qualité de notification**

La qualité de notification a été assimilée au taux de remplissage de la fiche de notification. Celui-ci a été calculé comme suit :

Taux de remplissage : Nombre d'items remplis ou cochés sur la fiche x 100

Nombre total d'items présents sur la fiche de notification

Le nombre total d'items évalués sur la fiche de notification s'élevait à **54**.

Un taux de remplissage supérieur à 50% témoignait d'une bonne qualité de remplissage alors qu'un taux inférieur à 50% témoignait d'une mauvaise qualité de remplissage.

— Mise au point d'un circuit de notification des effets indésirables au sein de l'hôpital :

Il s'est agi ici de proposer selon les modèles appliqués dans les différents Centres Hospitaliers Universitaires dans le monde un circuit fonctionnel, rapide et efficace de notification des effets indésirables au sein de l'hôpital du point G. L'élément clé de ce circuit sera une fiche de notification conçue sur le modèle élaboré par le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM). Les fiches de notification partiront du service de pharmacie de l'hôpital qui est en fait le secrétariat du comité thérapeutique vers les différents services prescripteurs de l'hôpital. Après qu'elles aient été dûment remplies dans ces unités de soins, elles retourneront à la pharmacie où elles devront être analysées, évaluées et archivées. Il sera question de s'assurer de la disponibilité des fiches de notification au niveau de la pharmacie et des services prescripteurs et de la fluidité du trajet pharmacie hospitalière — services prescripteurs – pharmacie hospitalière.

6. Déroulement de l'étude

6.1 Interview des prescripteurs

Des questionnaires ont été adressés à deux prescripteurs dans chaque service de l'hôpital excepté les services de Médecine interne et de Pharmacie où nous avons adressé trois questionnaires. Au cours de l'enquête, les prescripteurs ont été abordés sur le lieu de service. Un interne a été choisi par le chef des internes pour répondre à nos questions quand il ne s'agissait pas du chef des internes lui-même. Pour ce qui est des médecins, nous avons choisi un médecin par service sur la proposition du chef des internes. La plupart des

enquêtés ont souhaité disposer d'un délai pour remplir les questionnaires. Cependant, quelques-uns ont rempli le questionnaire en notre présence. Aucune question orale n'a été autorisée lors du remplissage du questionnaire par le prescripteur en notre présence.

6.2 Adhésion à la notification spontanée

La première étape a consisté en l'obtention de l'autorisation des chefs de service. Après avoir adressé à chacun d'eux une demande d'autorisation signée par le chef du service de pharmacie accompagnée de la lettre d'autorisation accordée par la Commission Médicale d'Établissement et du protocole d'étude, nous avons attendu d'obtenir une autorisation verbale et directe avant de commencer l'enquête. Celle-ci nous a été accordée dans cinq services.

Les fiches de notification ont été déposées dans les six services initialement prévus excepté le service des maladies infectieuses de l'hôpital.

Nous avons ainsi déposé 20 fiches par mois pendant 6 mois dans le service de rhumatologie et pendant trois mois dans les services de cardiologie, néphrologie, hématologie et Médecine interne. Elles ont été confiées à la charge des FFI des services retenus, particulièrement du chef des internes. Les différents items de la fiche leur ont été expliqués au préalable et des éclaircissements étaient apportés lors du renouvellement mensuel des fiches.

7. Outils de collecte des données

7.1 Questionnaire adressé aux prescripteurs

Rappelons tout d'abord que ce questionnaire est présenté en annexe. Il a été inspiré de celui utilisé lors de l'étude de Kazeem A. OSHIKOYA menée dans un CHU à Lagos au Nigéria [7]. Après la détermination des caractères démographiques des enquêtés, le questionnaire comporte diverses questions de connaissance et d'attitude sur la pharmacovigilance. Ce questionnaire comporte une majorité de questions à réponses ouvertes. Il se termine par des questions destinées à recueillir les avis personnels des prescripteurs sur la pharmacovigilance. Les questions affectées d'un point sont marquées du signe

7.2 Fiches de notification

La fiche de notification des effets indésirables utilisée est celle qui a été élaborée lors du séminaire atelier pour la mise en place d'un système national de pharmacovigilance au Mali, du 20 au 21 mai 2009 à Bamako. Celle-ci se divise en quatre rubriques :

— « **Patient** » comprenant le nom, l'âge le sexe, le poids, la taille, la présence ou l'absence de grossesse et l'allaitement (pour une patiente) et les antécédents.

— « **Médicaments** » comprenant les différents médicaments pris par le malade avec leur nom commercial, dosage, posologie, dates de début et d'arrêt, mode d'obtention et motif de prise.

— « **Événement indésirable** » comprenant les dates d'apparition et de disparition, le délai d'apparition et la description de l'effet indésirable ; l'attitude adoptée par le prescripteur, le caractère de gravité et l'évolution de l'effet indésirable.

— « **Notificateur** » comprenant le statut du notificateur (Professeur, D.E.S, Médecin généraliste, Interne, Major de service, Sage-femme, Infirmier ou autre), le numéro de téléphone du notificateur (facultatif), l'Email (facultatif), le service, la date de notification.

L'analyse de ces items constituait la base de l'analyse de la qualité de la notification. Nous avons comptabilisé un total de 54 items applicables sur la fiche de notification.

Nous avons ainsi déposé 20 fiches de notification par mois dans les services choisis. A raison de 6 mois d'étude dans le service de Rhumatologie et de trois mois d'étude dans les autres services, nous avons eu un total de **360** fiches de notification à analyser.

8. Considérations éthiques et déontologiques

Lors de notre étude, nous avons veillé au respect strict des règles éthiques et déontologiques.

Pour ce qui est de l'interview des prescripteurs, nous avons veillé à obtenir un consentement oral avant de leur adresser le questionnaire. L'anonymat le plus strict a été respecté, le questionnaire ne faisant aucune mention d'éléments personnels sur l'enquêté. D'autre part, nous avons veillé à ne pas perturber les enquêtés pendant leurs heures de service. Le remplissage du questionnaire s'est fait selon la disponibilité des prescripteurs sans autre contrainte sur la restitution du questionnaire que celle du délai de fin de l'enquête.

Quant à l'étude de l'adhésion à la notification spontanée, l'autorisation du chef de service nous a été nécessaire dans tous les services qui ont été retenus à cet effet. De plus, les fiches de notification ne mentionnent que les trois premières lettres du nom et du prénom du patient ceci dans un but d'identification de la fiche uniquement.

9. Saisie et analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 12.0 for Windows. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Word 2007. Les figures et les tableaux ont été réalisés par le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

1. CONNAISSANCE ET ATTITUDE DES PRESCRIPTEURS VIS-À-VIS DE LA PHARMACOVIGILANCE

Sur toute la période de notre enquête, nous avons adressé 38 questionnaires aux prescripteurs. Cependant, nous n'avons pu récupérer que 34 questionnaires totalement ou partiellement remplis. Nous avons donc eu un **taux de réponse de 89,5 %**. Les résultats qui suivent sont basés sur l'analyse de ces 34 questionnaires.

1.1 RÉSULTATS DESCRIPTIFS

1.1.1 CARACTÉRISTIQUES DES PRESCRIPTEURS

Tableau I : Répartition des prescripteurs selon le service

Le tableau I présente la répartition des prescripteurs selon les services auquel ils appartiennent.

Service	Effectif
Anesthésie-Réanimation	2
Cardiologie A	2
Cardiologie B	2
Chirurgie A	2
Chirurgie B	2
Gynécologie	2
Hématologie	1
Maladies infectieuses	2
Médecine interne	3
Néphrologie	2
Neurologie	2
Pharmacie	2
Pneumologie	2
Psychiatrie	1
Radiologie	2
Rhumatologie	2
Urgences	2
Urologie	1
Total	34

Tous les services de l'hôpital du point G étaient représentés dans l'étude.

Tableau II : Répartition des prescripteurs selon le sexe

Le tableau II présente la répartition des prescripteurs selon le sexe.

	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	31	91.2
Féminin	3	8.8
Total	34	100.0

Les **hommes** étaient de loin les plus représentés avec **91.2 % de l'effectif**.

La figure 3 présente la répartition des enquêtés selon leur corps et leur titre.

Figure 3 : Répartition des enquêtés selon leurs corps et leur titre

La majorité des prescripteurs interrogés étaient des FFI (**52,9 %**).

Tableau III : Répartition des prescripteurs selon le nombre d'années d'exercice à l'hôpital

Nombre d'années	Effectif	Pourcentage (%)
Moins d'un an	7	20.6
De 1 à 5 ans	25	73.5
Plus de 5ans	2	5.9
Total	34	100.0

La majorité des prescripteurs interrogés (73.5 %) avait une durée d'exercice à l'hôpital comprise entre **1 et 5 ans**. Le minimum était de **3 mois** et le maximum de **12 ans** d'exercice.

Tableau IV : Répartition des prescripteurs selon les pays où ils ont obtenu leurs diplômes

	Effectif	Pourcentage (%)
Mali Exclusivement	26	76.5
Mali et étranger	8	23.5
Total	34	100.0

Plus de **70 %** des prescripteurs interrogés (**26/33**) avaient obtenu leurs diplômes au **Mali exclusivement**.

1.1.2 CONNAISSANCE DE LA PHARMACOVIGILANCE

1.1.2.1 INFORMATION SUR LA PHARMACOVIGILANCE

Tableau V : Répartition des prescripteurs selon qu'ils ont ou non entendu parler de pharmacovigilance

Avez-vous entendu parler de pharmacovigilance	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	33	97.1
Non	1	2.9
Total	34	100.0

Presque la totalité des prescripteurs interrogés avait déjà entendu parler de pharmacovigilance correspondant à **33 prescripteurs sur 34**.

La figure 4 présente la répartition des prescripteurs selon leurs sources d'information.

Figure 4 : Répartition des prescripteurs selon leurs sources d'information

Parmi les sources d'information citées par les prescripteurs, la **documentation** était celle qui revenait le plus souvent, car citée par **15 prescripteurs sur 33** soit un taux de **45.4 %**. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

1.1.2.2 CONNAISSANCE DES ORGANES CHARGÉS DE LA PHARMACOVIGILANCE

Tableau VI : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au Mali

Existence d'un organe Chargé de la pharmacovigilance au Mali	Connaissance du nom de l'organe	Connaissance du siège de l'organe
--	---------------------------------	-----------------------------------

	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)
Oui	6	18.2	0	0.0	0	0.0
Non	27	81.8	33	100.0	33	100.0
Total	33	100.0	33	100.0	33	100.0

La majorité des prescripteurs interrogés (81.8 %) déclaraient ne pas être au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Mali. Parmi les 6 prescripteurs étant au courant de son existence, 4 seulement avaient donné un nom et 2 un siège.

Les 4 noms cités ont été les suivants : DPM, LNS, INRSP, ANNSA.

Tableau VII : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un CHU.

Organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un CHU	Effectif	Pourcentage(%)
Ne sait pas	24	72.7
Pharmacie	5	15.2
Pharmacie et Laboratoire	2	6.1
Pharmacie et direction de L'hôpital	1	3.0
Comité thérapeutique	1	3.0
Total	33	100.0

La majorité des prescripteurs (72.7 %) a déclaré ne pas connaître l'organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un CHU.

1.1.2.3 CONNAISSANCE DU RÔLE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Tableau VIII : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance du rôle de la pharmacovigilance.

Rôles de la pharmacovigilance	Effectif (n=33)	Pourcentage (%)
Rapporter les effets secondaires concernant Les médicaments	24	72.7
Rapporter les effets secondaires concernant Les produits de santé	19	57.6
Évaluer la toxicité et les interactions médicamenteuses	2	6.1
Suivre les données cliniques des malades hospitalisés	2	6.1
Prévenir le risque d'effet indésirable	1	3.0

Parmi les prescripteurs interrogés, **72.7 % (24/33)** pensaient que la pharmacovigilance avait pour rôle de **rapporter les effets secondaires concernant les médicaments**. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

La figure 5 présente la répartition des prescripteurs selon leur connaissance des décisions prises suite à une activité de pharmacovigilance.

Figure 5 : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des décisions prises suite à une activité de pharmacovigilance

Le retrait de l'AMM a été cité par 23 prescripteurs sur 33 (69.7 %). Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

1.1.2.4 CONNAISSANCE DE LA FICHE DE NOTIFICATION

Tableau IX : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance du support de notification

Support de notification	Effectif	Pourcentage (%)
Ne sait pas	15	45.5
Notice	9	27.3
Fiche de notification	4	12.1
Dossier médical	3	9.1
Rapport périodique	1	3.0
Feuille de température	1	3.0
Total	33	100.0

La majorité des prescripteurs soit 45.5 % (15/33) a déclaré ne pas connaître le support officiel sur lequel sont notifiés les effets secondaires. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

La figure 6 présente la répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'emploi des informations recueillies sur le support de notification.

Figure 6 : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance de l'emploi des informations recueillies sur le support de notification.

Plus de la moitié des prescripteurs interrogés (**22/33**) soit **66.7 %** pensait que les informations recueillies sur le support de notification servaient à **identifier de nouveaux effets secondaires**. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

La figure 7 présente la répartition des prescripteurs selon leur connaissance des agents chargés de la notification.

Figure 7: Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des agents chargés de la notification

Les prescripteurs ont été cités par la majorité des enquêtés : **12 prescripteurs sur 33 (69.7 %)**.

1.1.3 ATTITUDE EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE

L'attitude adoptée par les prescripteurs en matière de pharmacovigilance a été évaluée au moyen de cinq questions.

La figure 8 présente l'attitude des prescripteurs en matière d'effets indésirables à rapporter.

Figure 8 : Attitude des prescripteurs concernant le type d'effets indésirables à rapporter

Parmi les prescripteurs interrogés, **66.7 % (22/33)** pensaient que **tous les effets indésirables** devaient être notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

La figure 9 présente l'attitude des prescripteurs concernant les produits à suivre.

Figure 9 : Attitude des prescripteurs concernant la nature des produits à suivre

La totalité des prescripteurs interrogés (**100 %**) pensait que les **médicaments** au sens large du terme devaient être suivis dans le cadre de la pharmacovigilance. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

Tableau X : Attitude des prescripteurs concernant les molécules à suivre

Molécules à suivre	Effectif	Pourcentage (%) valide
Anciennes Molécules	0	0.0
Nouvelles Molécules	7	21.2
Toutes les Molécules	26	78.8
Total	33	100.0

Parmi les prescripteurs interrogés, **78.8 % (26/33)** pensaient que la pharmacovigilance concernait toutes les molécules

La figure 10 présente les dispositions prises par les prescripteurs devant un cas d'effet indésirable.

Figure 10 : Dispositions prises par les prescripteurs devant un cas d'effet indésirable.

Parmi les 9 dispositions citées par les prescripteurs **l'arrêt du médicament** était celle qui revenait le plus souvent, car mentionnée par **26 prescripteurs soit 78.8 %**.

1.1.4 NIVEAU DE CONNAISSANCE ET D'ATTITUDE DES PRESCRIPTEURS EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE

La figure 11 présente la répartition des prescripteurs selon leur niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance.

Figure 11 : répartition des prescripteurs selon leur niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance.

Plus de la moitié des prescripteurs de notre échantillon (67.7%) ont obtenu un niveau de connaissance et d'attitude moyen.

2. ADHÉSION DES PRESCRIPTEURS À LA NOTIFICATION SPONTANÉE

Durant toute la période de notre étude, nous avons adressé des fiches de notification d'effets indésirables à différents services du CHU du Point G : Rhumatologie, Médecine interne, Cardiologie B, Hématologie et Néphrologie. De tous ces services, nous n'avons pu obtenir des fiches de notification remplies qu'en Rhumatologie et en Médecine interne. Les résultats qui suivent concernent l'analyse de celles-ci :

2.1 TAUX DE NOTIFICATION

Sur toute la période de notre étude, nous avons adressé 20 fiches de notification par mois aux services de Rhumatologie et de Médecine interne. Cette opération s'est faite successivement durant six mois en Rhumatologie et durant trois mois en Médecine Interne. Nous avons donc un total de 120 fiches pour la Rhumatologie et 60 fiches pour la Médecine interne.

2.1.1 TAUX DE NOTIFICATION GLOBAL

Sur toute la période de notre étude, nous avons adressé 360 fiches de notification au total. Nous avons récupéré 10 fiches remplies soit un **taux de notification global de 2.8 %**.

2.1.2 TAUX DE NOTIFICATION SPÉCIFIQUE PAR SERVICE

Tableau XI : Taux de notification spécifique par service

Service	Nombre de fiches Remplies	Nombre total de fiches adressées	Taux de notification (%)
Rhumatologie	9	120	7.5
Médecine interne	1	60	1.6
Cardiologie B	0	60	0.0
Néphrologie	0	60	0.0
Hématologie	0	60	0.0
Total	10	360	

Le taux de notification a été de **7.5 % dans le service de Rhumatologie**.

2.1.3 TAUX DE NOTIFICATION SPÉCIFIQUE PAR MOIS

Tableau XII : Taux de notification par mois dans le service de Rhumatologie

	Nombre de fiches remplies	Taux de notification (%)
Janvier	0	0.0
Février	3	15.0
Mars	3	15.0
Avril	0	0.0
Mai	1	5.0
Juin	2	10.0
Total	9	

Les mois de **février** et de **mars** ont chacun enregistré **3 notifications**.

2.2 QUALITÉ DE REMPLISSAGE DES FICHES DE NOTIFICATION

L'étude de la qualité de la notification a concerné les 10 fiches remplies au cours de notre étude.

2.2.1 QUALITÉ GLOBALE DE LA NOTIFICATION

La qualité globale de la notification a été assimilée au taux de remplissage des fiches de notification.

Le taux de remplissage moyen était de **55.2%** soit **30 items remplis sur 54**, ce qui témoignait d'une bonne qualité de remplissage selon notre méthodologie.

On notait un **minimum de 22 items remplis** et un **maximum de 46 items remplis** sur la fiche.

2.2.2 QUALITÉ DE LA NOTIFICATION PAR RUBRIQUES

Tableau XIII: Taux de remplissage par rubrique d'items

	Nombre moyen D'items remplis	Taux de remplissage (%)
Patient *(n=8)	5.5	68.7
Médicaments (n=28)	12.6	45.0
Événement indésirable (n=13)	8.4	64.6

Notificateur (n=5)	2.9	58.0
-----------------------	-----	------

n : nombre total d'items par rubrique

La rubrique « **Médicaments** » avec 28 items évalués apparaît comme la moins bien remplie avec un taux de remplissage de **45.0 %**.

3. AVIS PERSONNELS DES PRESCRIPTEURS SUR LA PHARMACOVIGILANCE

La figure 12 présente les raisons qui pourraient freiner le remplissage du support de notification.

Figure 12 : Facteurs pouvant décourager quant au remplissage de la fiche de notification

Parmi les 33 prescripteurs qui se sont exprimés sur la pharmacovigilance, 20 ont cité **l'ignorance** comme facteur pouvant décourager le remplissage de la

fiche de notification soit un taux de **60.6 %**. Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

La figure 13 présente les inquiétudes des prescripteurs devant un cas d'effet indésirable.

Figure 13 : Inquiétudes des prescripteurs devant un cas d'effet secondaire chez un patient.

Parmi les **25 prescripteurs** ayant déclaré avoir éprouvé des inquiétudes face à un cas d'effet indésirable, **18** déclaraient qu'elles concernaient la **sécurité du patient soit 72 %**.

Figure 14 : Personnes auxquelles se sont adressés les prescripteurs face à leurs inquiétudes

Parmi les **25 prescripteurs ayant déclaré avoir éprouvé des inquiétudes** face à la survenue d'un effet secondaire chez leur patient, **15** ont déclaré s'être adressé à un supérieur hiérarchique Il était possible de cocher plusieurs choix pour cette question.

Tableau XIV : Nécessité d'un système de pharmacovigilance à l'hôpital du Point G.

Un système de pharmacovigilance est-il nécessaire Pour l'hôpital du point g ?	Effectif	Pourcentage(%)
Oui	32	97.0
Non	1	3.0
Total	33	100.0

Parmi les 33 prescripteurs ayant entendu parler de pharmacovigilance, 32 pensent qu'il est nécessaire que l'hôpital du point g se dote d'un système de pharmacovigilance soit **97.0 %**.

La figure 15 présente les raisons évoquées par les prescripteurs pour expliquer la nécessité d'un système de pharmacovigilance au CHU du Point G.

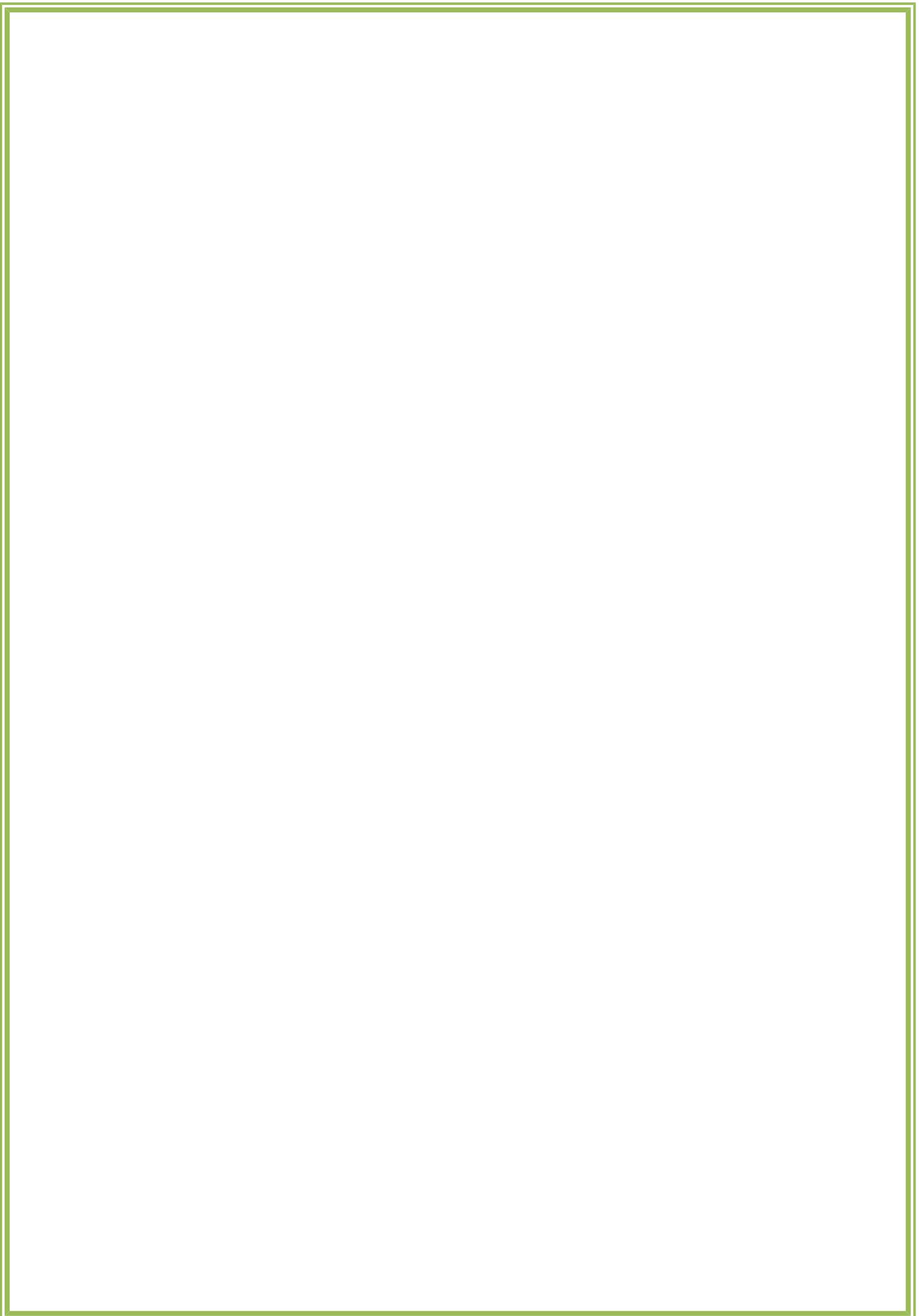
Figure 15 : Pourquoi un système de pharmacovigilance est-il nécessaire ?

Parmi les nombreuses raisons évoquées par les prescripteurs pour expliquer la nécessité d'un système de pharmacovigilance à l'hôpital du Point G, **l'assurance d'une meilleure connaissance des médicaments utilisés à l'hôpital et celle d'une meilleure prise en charge des patients** sont celles qui revenaient le plus souvent, car citées chacune **18 fois**.

La figure 16 présente les attentes des prescripteurs quant à la mise en place d'un système de pharmacovigilance dans leur service.

Figure 16 : Attentes des prescripteurs face à la mise en place de la pharmacovigilance

Le suivi adéquat de tout produit utilisé à l'hôpital a été l'attente la plus citée (**6 prescripteurs sur 33 soit 18.18 %**).



1. LIMITES ET DIFFICULTÉS DE L'ÉTUDE

Notre étude a souffert d'un certain nombre de difficultés :

— L'impossibilité de procéder à une évaluation des activités du comité thérapeutique : En effet, les réponses verbales données par trois membres de ce comité nous ont rendus à l'évidence que celui-ci n'était pas fonctionnel.

— Du point de vue méthodologique, le caractère transversal de l'étude et la technique d'échantillonnage ont représenté les principales limites.

— L'autorisation d'évaluer l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée au sein des différents services retenus a été longue à obtenir ce qui a quelque peu réduit le temps d'enquête sur le terrain.

— Les résultats de notre étude n'ont pris en compte que l'aspect descriptif du fait de la faiblesse de l'échantillon et du faible nombre de fiches de notification remplies.

Cependant, notre étude a concerné tous les services de l'hôpital en ce qui concerne la détermination du niveau de connaissance et d'attitude des prescripteurs en matière de pharmacovigilance. Le questionnaire utilisé à cet effet nous a permis d'obtenir un volume important d'informations pertinentes. Nous avons, nous-mêmes effectué l'interrogatoire tout au long de l'étude. De plus, pour ce qui est de la notification spontanée, notre étude a réalisé l'une des premières tentatives d'introduction de la fiche officielle de notification des effets indésirables dans une structure de santé au Mali.

Les résultats obtenus au terme de cette étude revêtent donc une haute valeur scientifique et un intérêt certain en santé publique. Ils sont ainsi discutés ci-après :

2. CARACTÉRISTIQUES DES PRESCRIPTEURS

2.1 RÉPARTITION SELON LE SERVICE

Au cours de notre étude, nous avons interrogé 34 prescripteurs appartenant aux 18 services du CHU du Point G. La pharmacovigilance peut être perçue différemment par les prescripteurs selon les spécialités médicales où ils exercent. D'une part, les services de Médecine utilisent en général beaucoup plus de traitements médicamenteux que les services de chirurgie. D'autre part, certains services utilisent dans leurs protocoles thérapeutiques usuels des molécules dont la toxicité n'est plus à démontrer : anticancéreux en hémato-oncologie, anti-infectieux en Infectiologie. Certains services enfin ont affaire à des patients dont les émonctoires sont déjà très affectés, raison pour laquelle ils sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables, notamment le service de néphrologie. Notre étude nous a ainsi permis de recueillir les avis des prescripteurs qui se sentaient plus impliqués dans les activités de pharmacovigilance, car étant quotidiennement au contact d'effets secondaires aussi bien que ceux qui pensaient que la pharmacovigilance s'éloignait de leurs activités médicales.

2.2 RÉPARTITION SELON LE CORPS ET LE TITRE

Au cours de notre étude, nous avons interrogé une majorité de FFI (52.9 %) pour 26.5 % de médecins spécialistes et 20.6 % de médecins généralistes. Cette répartition est en contradiction avec celle de SIDIBE M [28] qui trouvait 24.2 % de Médecins et 23.8 % de FFI. Cette différence est vraisemblablement due au fait que l'étude de SIDIBE M a été menée au niveau de cinq Centres de Santé de Référence et dans un seul CHU. Les FFI se retrouvant pour la plupart dans les CHU qui ont une vocation de formation, il a été plus facile lors de cette étude d'avoir affaire à des médecins plutôt qu'à des internes surtout dans les différents Centres de Santé de Référence.

3. CONNAISSANCE DE LA PHARMACOVIGILANCE

3.1 INFORMATION SUR LA PHARMACOVIGILANCE

Au cours de notre étude, un seul prescripteur a déclaré n'avoir jamais entendu parler de pharmacovigilance. Il s'agissait d'un interne du service de

radiologie. Ce manque total d'information pourrait être attribué au fait que le service de radiologie utilise très peu de médicaments. Il est possible que cet interne n'ait jamais été confronté à un effet indésirable. Cependant, il est important de noter que la pharmacovigilance s'intéresse aux effets indésirables dus aux médicaments, mais par extension à tous les produits de santé. Les différents produits de contraste utilisés en radiologie et les rayonnements rentrent donc dans le cadre de la pharmacovigilance.

D'une manière générale, la quasi-totalité des prescripteurs interrogés avait au déjà entendu parler de pharmacovigilance. Parmi les sources d'information les plus citées, la documentation venait en tête (45.4 %). La conversation avec d'autres agents de santé et la formation à la faculté de Médecine étaient citées par 12 prescripteurs chacune (36.4%) et les ateliers de formation fermaient la liste (12.1%).

La documentation semble donc être la principale source d'information des prescripteurs en matière de pharmacovigilance. En effet, qu'il s'agisse d'ouvrages ou de publications, la documentation dans le domaine médical contient très souvent une partie sur les effets indésirables des traitements médicamenteux. Les médicaments étant la principale arme thérapeutique de nos jours, les bienfaits, mais aussi les méfaits de ceux-ci doivent être connus de tous les prescripteurs. Cependant, il est à déplorer que les informations données par les ouvrages, quant il ne s'agit pas de revues spécialisées sont plutôt d'ordre général. Les différentes structures de santé notamment les CHU gagneraient donc à mettre à la disposition des prescripteurs des outils de documentation en matière de pharmacovigilance qui rendraient compte de la situation exacte de la pharmacovigilance en leur sein et qui donneraient des instructions pratiques et des éclaircissements aux différentes interrogations qui peuvent être soulevées. Il va sans dire que l'interactivité en ce domaine est souhaitable.

Quant à la formation à la faculté, il s'agissait du cours de pharmacologie dispensé en troisième année Médecine. La pharmacovigilance est enseignée dans ce cours comme faisant partie des essais cliniques (phase IV). Cet enseignement ne prend pas en compte les modalités pratiques notamment la notification spontanée qui constitue l'activité de base de tout système de pharmacovigilance. De plus, apparue trop tôt dans le cursus d'un médecin ou d'un pharmacien et disparue aussi rapidement, elle ne le prépare pas de façon satisfaisante à mener des activités de pharmacovigilance sur le terrain.

Enfin, 4 prescripteurs seulement déclaraient avoir participé à un atelier de formation sur la pharmacovigilance. Ceci pourrait témoigner d'un manque général de formation continue dans ce domaine au niveau du CHU du Point G. Quant on sait que l'information la plus complète et la plus assimilable par les prescripteurs pourrait être acquise par cette voie, on comprend l'importance de la multiplication d'ateliers de formation sur la pharmacovigilance.

3.2 CONNAISSANCE DES ORGANES CHARGÉS DE LA PHARMACOVIGILANCE

81.8 % des prescripteurs interrogés lors de notre étude ont déclaré ne pas être courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Mali alors que 72.7 % ont déclaré ne pas connaître l'organe chargé de la pharmacovigilance au sein d'un CHU au Mali.

L'étude menée par SIDIBE M montrait que 53.3% des prestataires de soins médicaux ne savaient pas à quel service s'adresser pour la gestion d'un effet indésirable [28].

Ailleurs en Afrique, Une étude menée au LASUTH (Lagos State University Teaching Hospital) au Nigéria a montré que 59.6 % des médecins n'étaient pas au courant de l'existence du National Pharmacovigilance Center (NPC), organe chargé de la pharmacovigilance au Nigéria [7]. Cette proportion, inférieure à celle observée au cours de notre étude, semble être due à l'ancienneté du système de pharmacovigilance nigérian. En effet, celui-ci a été officiellement lancé en 2004 par le ministre de la santé nigérian alors que des vellétés de mise en place de la pharmacovigilance dataient déjà du début des années 1980 successivement à la formation d'un mois acquise par un professionnel de santé à l'Uppsala Monitoring Center (UMC). Comparativement, l'arrêté fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance au Mali date de janvier 2008 [11].

De plus, des 4 prescripteurs qui avaient déclaré être au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Mali, aucun n'avait cité le CNAM. Les structures citées ont été L'INRSP, le LNS, l'ANSSA et la DPM. Même si elles constituent des structures d'appui pour la pharmacovigilance en assurant la coordination du système pour la DPM ; ou encore la réalisation d'examen complémentaires et techniques nécessaires à l'imputabilité pour l'INRSP et le LNS, la structure de référence désignée par la législation est bien le CNAM [11].

La méconnaissance de cet organe par la totalité des prescripteurs interrogés pourrait s'expliquer par deux raisons majeures : une méconnaissance de la législation en matière de pharmacovigilance par les prescripteurs, mais aussi une insuffisance de communication de la part de la structure suscitée. Une extrapolation de ce résultat pourrait même conduire à penser que le CNAM ne mène pas assez d'activités en ce domaine pour être connu comme structure de référence en matière de pharmacovigilance par les prescripteurs à la base.

Le constat est le même quant à la connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance dans un CHU. Selon la législation en vigueur, il s'agit du comité thérapeutique dont le secrétariat est assuré par la pharmacie hospitalière. Curieusement, le comité thérapeutique a été cité par un seul prescripteur alors que la pharmacie hospitalière a été mentionnée par 8 prescripteurs (24.2 %) soit seule, soit en collaboration avec le laboratoire ou la direction de l'hôpital. Par ailleurs, une étude menée dans divers hôpitaux en Chine a montré que 66.0 % des prescripteurs ont rapporté les effets secondaires à la pharmacie hospitalière [21].

Ces résultats témoignent du rôle important qui est accordé à la pharmacie hospitalière en matière de sécurité d'emploi du médicament par les praticiens hospitaliers. Le comité thérapeutique pourrait donc se servir de la notoriété de la pharmacie hospitalière en matière de pharmacovigilance pour asseoir son implication dans les activités médicales au sein de l'hôpital.

3.3 CONNAISSANCE DU RÔLE DE LA PHARMACOVIGILANCE

La détermination de cette connaissance s'est faite à l'aide d'une question à choix multiples. **72.7%** des prescripteurs ont attribué à la pharmacovigilance le rôle de rapporter les effets indésirables concernant les médicaments et les produits de santé. Un prescripteur a ajouté qu'elle permettait de prévenir le risque d'apparition d'effets indésirables. En effet, la pharmacovigilance a pour champ d'action la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables liés aux produits de santé.

Toutefois, l'évaluation de la toxicité et des interactions médicamenteuses a été attribuée à la pharmacovigilance par un prescripteur dans notre étude. L'évaluation de la toxicité d'un médicament selon la littérature se fait lors des essais cliniques et même plus précisément lors des essais précliniques. Les interactions médicamenteuses sont quant à elles

recherchées en phase II et III des essais cliniques. Il reste cependant toujours nécessaire de surveiller la toxicité, les interactions et d'autres paramètres pharmacologiques quand le médicament sort de l'environnement protégé des essais cliniques et est administré à un public extrêmement varié.

3.4 CONNAISSANCE DE LA FICHE DE NOTIFICATION

La fiche de notification des effets indésirables constitue dans plusieurs systèmes de pharmacovigilance dans le monde le support officiel de notification des effets indésirables. Dans le cadre de la mise en œuvre de son système de pharmacovigilance, le Mali a élaboré à travers le CNAM une fiche officielle de notification des effets indésirables (voir annexe).

Au cours de notre étude, 45.5 % des prescripteurs ont déclaré ne pas connaître le support officiel de notification des effets indésirables alors que 27.3 % ont pensé qu'il s'agissait de la notice. Quatre prescripteurs seulement (12.1 %) ont parlé de la fiche de notification. Enfin ont été mentionnés un rapport périodique et le dossier médical du malade.

Ce taux élevé de méconnaissance de la fiche de notification par les prescripteurs se rencontre dans d'autres pays africains. Une étude menée dans divers hôpitaux nigériens a signalé que 71.2 % des médecins ne connaissait pas la Yellow Card, équivalent de la fiche de notification dans le monde anglo-saxon, distribuée par la NAFDAC (National Agency for Food and Drug Administration and Control) [37].

Nous avons déterminé, au cours de notre étude, que **87.9 %** des prescripteurs au total n'avait pas entendu parler d'un support officiel de notification des effets indésirables. Ce taux élevé reste dans la logique d'une méconnaissance même de la procédure de notification par les prescripteurs. En effet, les prescripteurs ne semblent pas savoir à qui notifier les effets indésirables et comment les notifier. De plus, la mention de la notice comme support de notification par 27.3 % des prescripteurs dans notre étude est vraisemblablement due à une ignorance de la notion de notification même. Cette ignorance pouvant être associée à une méconnaissance complète de la procédure de notification spontanée, qui s'il faut le rappeler, constitue la méthode de base de recueil de données en pharmacovigilance. Sinon comment comprendre que la notice du médicament où figure certes la liste des effets indésirables, mais encore la feuille de température située au chevet du lit du patient soient considérées comme supports de notification !

3.5 CONNAISSANCE DES AGENTS CHARGÉS DE LA NOTIFICATION

La détermination de cette connaissance s'est faite à l'aide d'une question à choix multiples. La plus grande partie des prescripteurs interrogés lors de notre étude soit 69.7 % ont évoqué les prescripteurs comme professionnels de santé chargés de la notification. Les prescripteurs étaient ici considérés comme des professionnels de santé ayant le droit de rédiger une ordonnance médicale : Médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes.

Cette réponse des prescripteurs est en parfait accord avec la législation en vigueur qui mentionne en son article **23** : "Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou tout agent de santé investi d'une responsabilité de prescripteur ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au comité de pharmacovigilance de la circonscription dont il relève " [11].

En effet, les prescripteurs sont considérés comme étant les professionnels de santé dont la responsabilité incombe de veiller à la sécurité du patient.

Une remarque importante concerne l'obligation de signalement à laquelle sont soumis les prescripteurs. En effet, une obligation sous-entend une sanction prévue lorsque cette obligation ne serait pas respectée, même si celle-ci n'est pas clairement énoncée dans l'article de loi. Nul doute que cette obligation de signalement, si elle venait à être connue des prescripteurs, pourrait constituer un facteur important de motivation pour la notification des effets indésirables.

D'autre part, les prescripteurs interrogés lors de notre étude ont mentionné diverses autres catégories de la population comme pouvant notifier les effets indésirables : Pharmaciens, Infirmiers, Patients, Accompagnants du malade, Fabricant du produit.

Il semblerait intéressant de s'arrêter sur le rôle du pharmacien dans la notification des effets indésirables. Cet aspect n'a pas échappé à nos enquêtés puisque les pharmaciens ont été mentionnés par 12 prescripteurs (**36.4 %**).

Aucune étude n'a été menée au Mali pour déterminer la connaissance des pharmaciens en matière de pharmacovigilance. Par contre, une étude menée au Nigéria auprès de 420 pharmaciens de la ville de Lagos a montré que ceux-ci avaient une connaissance faible de la pharmacovigilance. L'étude aboutissait à la conclusion qu'il serait urgent de former les pharmaciens sur la pharmacovigilance et la notification des effets indésirables [38]. Une autre

étude, conduite celle-ci aux Pays-Bas, a révélé que les pharmaciens étaient responsables de 40 % des notifications enregistrées au niveau de l'agence de pharmacovigilance. Elle concluait que la contribution des pharmaciens au système de notification spontanée aux Pays-Bas était d'une importance considérable aussi bien que le nombre et la qualité de ces notifications [39].

Ces résultats témoignent à suffisance que les pharmaciens, s'ils sont bien formés, peuvent constituer une pierre angulaire dans un système de pharmacovigilance. La mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance passe aussi par une formation des infirmiers, de l'environnement direct du patient mais aussi du patient lui-même.

4. ATTITUDE EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE

4.1 ATTITUDE EN MATIÈRE D'EFFETS INDÉSIRABLES À RAPPORTER

Cette attitude a été déterminée à l'aide d'une question à choix multiples. 66.7 % des prescripteurs interrogés ont pensé qu'il fallait rapporter tous les effets indésirables. Alors que 30.3 % ont mentionné les effets indésirables graves et 18.2 % les effets indésirables exceptionnels ou inattendus.

La législation quant à elle limite la notification aux effets indésirables graves et inattendus [11]. Cette limitation est probablement due aux réalités sur le terrain. En effet, un système de pharmacovigilance naissant ne peut assurer la prise en charge des notifications de tous les effets indésirables.

Dans l'Etat du Wuhan en Chine, les agents de santé pensent que la notification devrait concerner les effets indésirables graves (90.7 %), les effets indésirables rares (84.4 %), et les effets indésirables aux nouveaux produits (88.0 %) [21].

Les effets indésirables graves n'échappent généralement pas aux prescripteurs et il est aisé, dans le cadre de leur prise en charge, de sensibiliser les prescripteurs à leur notification. Quant aux effets indésirables inattendus, ils nécessitent une attention particulière des prescripteurs notamment vis-à-vis du RCP. De plus, ils peuvent être l'objet d'une publication de la part du prescripteur qui l'a observé. Leur notification semble donc être plus sujette à réflexion.

La notification de tous les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance demeure un vœu pieux dans beaucoup de systèmes de pharmacovigilance. Il paraît plus intéressant dans ce domaine de rester pragmatique et de s'inspirer des méthodes de la pharmacovigilance active en

élaborant, à la limite, une liste d'effets indésirables à rapporter obligatoirement selon les molécules et les structures de santé.

4.2 ATTITUDE EN MATIÈRE DE PRODUITS À SUIVRE

La détermination de cette attitude s'est faite à l'aide d'une question à choix multiple. **La totalité** des prescripteurs interrogés pensaient que les **médicaments** au sens large du terme devraient être suivis dans le cadre de la pharmacovigilance.

La législation quant à elle mentionne en son article 3 : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain titulaires d'une AMM au Mali [11].»

Le problème semble se situer au niveau même de la définition du médicament. La définition officielle du médicament selon l'OMS permet d'assimiler au médicament une gamme étendue de produits. La législation gagnerait donc à être plus claire dans ce domaine en restreignant encore plus le champ de la pharmacovigilance, ceci grâce à des experts qui étudieraient sur le terrain, les produits dont la sécurité d'emploi est essentielle.

4.3 ATTITUDE EN MATIÈRE DE MOLÉCULES À SUIVRE

La majorité des prescripteurs interrogés (**77.8 %**) a pensé que toutes les molécules faisant partie de l'arsenal thérapeutique actuel devraient être suivies dans le cadre de la pharmacovigilance. **21.2 %** des prescripteurs ont pensé que les nouvelles molécules exclusivement devraient être suivies. Il ne s'est trouvé aucun prescripteur pour défendre la surveillance des anciennes molécules.

Comme pour les effets indésirables à rapporter, prétendre suivre toutes les molécules pour un système de pharmacovigilance néophyte comme celui du Mali paraît utopique. Par contre, la surveillance des nouvelles molécules semble bonne à prendre puisque de toutes les façons, elle concerne des molécules nouvellement introduites sur le marché. Ces dernières justifient aisément une surveillance particulière pour achever d'étudier leurs différents paramètres.

Relativement aux anciennes molécules, leur surveillance peut être justifiée lorsqu'elles changent d'indication ou de dosage bref, lorsqu'on procède à une modification du RCP.

Il est important de rappeler que la sous-notification dans le cadre de la pharmacovigilance passive et donc de la surveillance de toutes les molécules et de tous les effets indésirables frôle les 95 %, même dans des systèmes de pharmacovigilance déjà bien rodés [10]. Le comité thérapeutique dans les

CHU a donc son rôle à jouer notamment en définissant de façon régulière les molécules qui nécessitent une surveillance particulière au sein de la structure.

4.4. DISPOSITIONS PRISES PAR LES PRESCRIPTEURS DEVANT UN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE

La détermination de l'attitude des prescripteurs face à une occurrence d'effet indésirable s'est faite à l'aide d'une question ouverte. Les diverses réponses données par les prescripteurs allaient de l'arrêt définitif ou temporaire du traitement à l'hospitalisation du patient dans un service particulier pour la prise en charge. Six prescripteurs seulement (**18.2 %**) ont parlé d'évaluer la gravité de l'effet indésirable et neuf prescripteurs (**27.3 %**) ont déclaré informer le fabricant, les collègues ou l'organe chargé de la pharmacovigilance.

L'aspect clinique de la prise en charge d'un effet indésirable semble avoir été privilégié par les prescripteurs. Ceci se comprend aisément en milieu hospitalier où l'objectif principal est de soulager les patients. Ainsi l'arrêt du médicament, la correction de l'effet indésirable par un traitement symptomatique, la réduction de la dose, la substitution du médicament par un autre de la même classe thérapeutique, la surveillance renforcée du patient sont autant de dispositions qui ont été prises par les prescripteurs.

Ces dispositions paraissent louables, mais ne semblent pas s'inscrire dans le cadre de la pharmacovigilance qui s'attache non pas seulement à gérer les effets indésirables de façon ponctuelle et individuelle, mais à avoir une vision d'ensemble qui permettrait à terme de les prévenir. Seule l'information de l'organe chargé de la pharmacovigilance et dans une moindre mesure l'archivage de l'effet indésirable dans le dossier du malade ou sur toute autre souche pourrait permettre de déceler un signal, point de départ d'une activité de surveillance. L'évaluation de la gravité selon les critères de l'OMS permettrait, pour un prescripteur, de déterminer s'il faut ou non notifier l'effet indésirable.

5. NIVEAU DE CONNAISSANCE ET D'ATTITUDE DES PRESCRIPTEURS EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE

Selon nos critères d'évaluation précisés dans la partie méthodologie, 23 prescripteurs (67.6 %) ont obtenu un niveau de connaissance et d'attitude **moyen** en matière de pharmacovigilance soit la plus grande partie de notre

échantillon. Cinq prescripteurs (14.8 %) ont obtenu un **bas** niveau de connaissance et six prescripteurs (17.6 %), un niveau de connaissance **élevé**.

Ces résultats semblent en contradiction avec les conclusions d'un bon nombre d'études menées dans le monde. Une étude menée dans divers CHU dans l'État d'EDO au Nigéria aboutissait à la conclusion que la majorité des médecins interrogés avaient une connaissance inadéquate de la pharmacovigilance [37]. L'étude menée au LASUTH à Lagos, Nigéria attribuait aux médecins une connaissance inadéquate des effets indésirables et de la procédure de notification [7]. En Chine, Li Qing et ses collaborateurs ont déterminé que les prescripteurs avaient une faible connaissance de la notion d'effet indésirable et de la notion de notification spontanée [21].

La différence observée au niveau de ces résultats trouve son explication dans la méthode d'évaluation utilisée pour déterminer et catégoriser le niveau de connaissance et d'attitude des prescripteurs dans notre étude. La présence de questions à choix multiples a pu orienter les prescripteurs sur la définition de la pharmacovigilance par exemple. De plus, la définition même de l'effet indésirable quant on sait qu'elle prête vraiment à confusion n'a pas été demandée.

Les études menées en Chine et au Nigéria accordent une place prépondérante aux effets indésirables et à la notification spontanée. La connaissance de la pharmacovigilance est assimilée à la connaissance de ces deux notions. Cependant, dans notre étude plusieurs aspects sont abordés et bénéficient tous du même coefficient. Il est aisé de remarquer que s'il avait fallu se limiter à l'évaluation de la connaissance de la procédure de notification et des organes destinataires de cette notification, le niveau de connaissance dans notre échantillon aurait été évalué comme, pour ainsi dire, nul.

Nous considérons, pour notre part, que le niveau moyen obtenu par les prescripteurs dans notre étude est un facteur encourageant dans la mise en place du système de pharmacovigilance au sein du CHU du Point G. La présence de plusieurs rubriques permettrait de déterminer les domaines dans lesquels la connaissance et l'attitude semblent faibles et à procéder à des formations ciblées dans ces domaines.

6. ADHÉSION DES PRESCRIPTEURS À LA NOTIFICATION SPONTANÉE

6.1 TAUX DE NOTIFICATION

Le taux de notification global lors de notre étude a été de **2.8 %**. Dans le service de Rhumatologie où la fiche de notification a été mise à l'essai pendant 6 mois, nous avons obtenu **9 fiches remplies** correspondant à **9 notifications** d'effets indésirables soit un taux de notification de **7.5 %**.

Après 3 mois d'essai en Médecine Interne, nous avons obtenu une seule fiche remplie. L'analyse de celle-ci nous a révélé qu'il ne s'agissait pas d'une notification, car il avait été mentionné « pas d'effet indésirable » dans la rubrique consacrée à la description de l'effet indésirable.

Enfin, les services de Cardiologie, Néphrologie et Hématologie n'ont enregistré aucune notification.

Le taux de notification global de 2.8 % obtenu au cours de notre étude semble à priori faible. Il se rapproche pourtant des statistiques évoquées par la littérature qui évalue la sous-notification à un taux variant entre 90 et 95 % [10].

De nombreuses études menées au Nigéria avaient pour but d'évaluer la perception de la notification spontanée par les professionnels de santé. Kazeem A. travaillant au LASUTH a déterminé que sur 120 médecins interrogés, 2 seulement avait notifié un effet indésirable à travers la Yellow Card [7].

De nombreuses raisons ont été évoquées par les prescripteurs pour expliquer ce faible taux de notification. Une question à choix multiples a été dédiée au recueil chez les prescripteurs de ces diverses raisons. Nous avons ainsi pu obtenir trois raisons majeures : **l'ignorance de l'importance de la notification des effets indésirables (20/33)**, **le manque de temps pour remplir la fiche de notification (16/33)** et **la peur de se tromper sur la réalité de l'effet indésirable et de le confondre à une manifestation de la maladie (10/33)**. La méconnaissance de la procédure de notification, l'irrégularité dans la fourniture de la fiche de notification, et le caractère long et compliqué du formulaire sont revenus moins fréquemment.

D'autre part, l'enquête sur le terrain nous a permis de déterminer des facteurs qui ont pu contribuer au faible taux de notification observé :

— La non-implication des plus hautes autorités de l'hôpital et des instances décisionnelles en matière de pharmacovigilance (DPM, CNAM) a pu être à l'origine de la faible adhésion des prescripteurs à la notification spontanée. De fait, l'autorisation de mener l'enquête a été donnée par la Commission Médicale d'Etablissement au niveau de l'hôpital et par les chefs

de service au niveau même des services retenus. Cependant, l'incitation à la notification n'a pas émané directement du chef de service au personnel soignant. Seuls les internes ont été concernés par la notification et les 10 fiches qui ont été remplies l'ont été par des internes de façon bénévole.

— Dans le même ordre d'idées, les notificateurs ont souhaité obtenir une rémunération pour être motivés à l'acte de notification. Cette préoccupation se retrouve aussi au Nigéria où l'étude de Kazeem A. Okoshiya a révélé que les prescripteurs étaient pour une rémunération des notificateurs à 22.2% [7].

— Un autre facteur observé sur le terrain a été l'inadaptation du choix des molécules à suivre dans certains services. Par exemple, dans le service de Médecine Interne, les notificateurs se sont plaints du fait que les antidiabétiques oraux et les statines ne pouvaient pas bénéficier d'un suivi de leurs effets indésirables. Ceci pour la simple raison que ces molécules étaient le plus souvent administrées chez des patients traités en ambulatoire qui ne revenaient que très rarement au service. Ailleurs, dans le service de Néphrologie, il n'a été recensé aucun effet indésirable dû aux corticoïdes (Solumédrol et Cortancyl) et à la Ceftriaxone pendant les trois mois qu'a duré l'étude selon les internes.

— Enfin, la majorité des prescripteurs et ceci dans tous les services concernés par l'étude de l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée ont souhaité notre présence sur le terrain, ceci pour aider à la notification. Certains prescripteurs sont allés jusqu'à insister pour que les fiches de notification soient remplies par l'initiatrice de l'étude. Même si ceci ne répondait pas aux objectifs de l'étude. Cette préoccupation se rapproche du manque de temps pour remplir la fiche de notification évoquée plus haut.

Il est important de mentionner que conformément à nos résultats, l'ignorance de la procédure de notification et comme nous l'avons dit plus haut de la notion de notification spontanée même semble être la cause majeure de la sous-notification observée dans notre étude.

Tous ces facteurs sont autant de terrains qui peuvent, s'ils sont pris en compte, contribuer au lancement effectif de la notification spontanée au CHU du Point G.

6.2 QUALITÉ DE NOTIFICATION

Au terme de notre étude, nous avons pu déterminer un taux moyen de remplissage de 29.8 items sur 54 soit un **taux de remplissage moyen de**

55.2 %. Ce taux témoigne d'une **bonne qualité de remplissage** selon notre méthodologie. Même si ces résultats ne concernent que les 10 fiches remplies, ce taux supérieur à 50 % semble témoigner de la commodité de la fiche de notification.

Il est important de rappeler que notre étude a réalisé la première tentative d'introduction de la fiche officielle de notification des effets indésirables élaborée lors du séminaire atelier pour la mise en place d'un système national de pharmacovigilance au Mali du 20 au 21 mai 2009. Ceci explique que les 10 premières fiches remplies par des internes puissent donner des pistes sur une éventuelle amélioration de ce support de notification.

C'est dans cette optique qu'une analyse détaillée des fiches nous a permis de constater que la rubrique la moins bien remplie avait été la rubrique « **Médicament** » (**45.0 %**). Ce faible taux de remplissage peut être interprété de diverses manières. Pour notre part, la présence d'un espace pour quatre médicaments peut être la cause de ce taux. En effet, pour les patients étant sous moins de quatre médicaments à la fois, la totalité des items ne peut être remplie. De plus, cette rubrique demande de la part de l'agent de santé une certaine patience et de la part du patient beaucoup de clairvoyance. L'importance de cette rubrique est pourtant sans égale car une bonne connaissance de tous les médicaments pris par le patient est indispensable pour l'estimation de l'imputabilité.

La rubrique « Événement indésirable » bénéficie elle aussi d'un taux de remplissage mitigé (**64.6 %**). Ceci est vraisemblablement dû au fait que cette rubrique comporte plus d'éléments à remplir qu'à cocher. Une étude menée sur la qualité de remplissage du dossier d'anesthésie à l'hôpital Gabriel Touré concluait qu'il était plus aisé de cocher des items que de les remplir.

Cependant, la description détaillée de l'effet indésirable est un facteur non négociable, car elle est essentielle dans l'estimation de l'imputabilité.

La fiche de notification est donc confrontée à un dilemme : elle doit être facile et non fastidieuse à remplir par les professionnels de santé et elle doit rassembler assez d'informations pour être judicieusement exploitée par les experts.

7. INQUIÉTUDES DES PRESCRIPTEURS FACE À UN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE

Au cours de notre étude, 25 prescripteurs ont déclaré avoir été confrontés à un effet indésirable et avoir éprouvé des inquiétudes face à celui-ci. Nous les avons regroupées en trois catégories :

❖ **Inquiétudes relatives à la qualité du produit**

Elle a été mentionnée par un seul prescripteur. Celui-ci s'inquiétait du fait que la mauvaise conservation du médicament avait pu être à l'origine d'une altération de son principe actif et ainsi de l'effet indésirable. L'étude menée par SIDIBE M. a déterminé que plus de 90 % des Prestataires de Soins Médicaux (PSM) interrogés avaient déclaré qu'ils avaient confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques du district de Bamako. Parmi les 21 PSM qui avaient déclaré n'avoir pas confiance aux médicaments disponibles dans les officines, 81 % pensaient à une source illégale d'approvisionnement.

Il semble important de rappeler que selon l'OMS, l'effet indésirable est défini comme « toute réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées ou résultant d'un mésusage du médicament ». Cette définition ne mentionne pas la mauvaise qualité du médicament comme pouvant être à l'origine d'un effet indésirable.

Quand on sait que les statistiques en terme de médicaments mal faits et contrefaits sont en augmentation dans les pays en développement, on comprend que la pharmacovigilance qui soit un gage de la sécurité d'emploi des médicaments doive s'intéresser à la leur qualité. Cette idée est partagée par Qing et coll [21] qui estiment que la définition de l'effet indésirable adoptée par l'OMS il y a plus de 30 ans maintenant devrait être révisée pour améliorer la surveillance des effets indésirables. Ils estiment de plus que l'erreur thérapeutique et la qualité du médicament devraient être considérées comme pouvant être à l'origine d'effets indésirables.

❖ **Inquiétudes relatives à la sécurité du patient**

Elles ont concerné 18 prescripteurs sur 25 soit la majorité de notre échantillon. Il s'agissait surtout de l'évolution clinique et dans quelles mesures l'effet indésirable pouvait aggraver le pronostic du patient. Le fait que la majorité des prescripteurs s'intéresse à la sécurité du patient s'inscrit en droite ligne des dispositions prises face à un cas d'effet indésirable. Les prescripteurs

semblent légitimement plus préoccupés par le suivi de leur patient que par la cause de l'effet indésirable.

❖ **Inquiétudes relatives aux facteurs étiologiques**

Il s'est trouvé 8 prescripteurs qui se demandaient quelle était la cause de l'apparition de l'effet indésirable. Ceux-ci se demandaient principalement s'il était vraiment lié au traitement en cause ou à un traitement traditionnel ou encore s'il ne s'agissait pas d'une manifestation de la pathologie traitée.

Cette dernière préoccupation est celle dont s'occupe spécifiquement la pharmacovigilance. Elle a pour rôle de détecter les effets indésirables, de les évaluer et de les comprendre ceci dans le but dans ultime de les prévenir.

8. NÉCESSITÉ DE LA MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE AU CHU DU POINT G

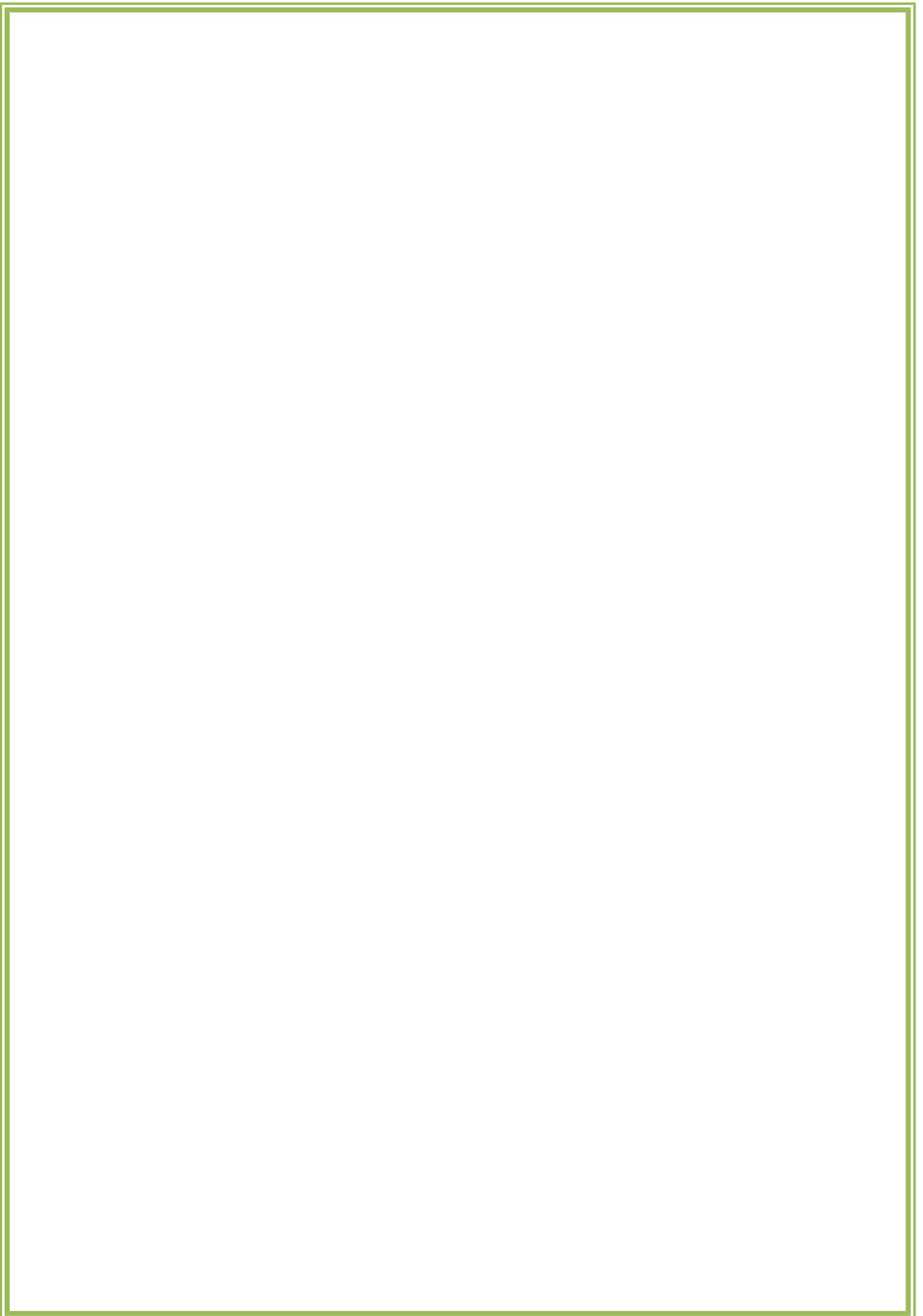
Au cours de notre étude, 97 % des prescripteurs (32/33) ont déclaré qu'il était nécessaire pour le CHU du Point G de se doter d'un système de pharmacovigilance. Des raisons aussi diverses que l'assurance d'une meilleure connaissance des médicaments utilisés à l'hôpital ou encore celle d'une meilleure prise en charge des patients ont été évoquées pour expliquer cette nécessité. Parmi les plus intéressantes, nous avons retenu la limitation du nombre de médicaments qui circulent à l'hôpital, la prévention des effets indésirables chez les patients, l'information des prescripteurs sur les médicaments et l'assise d'une responsabilité médicale.

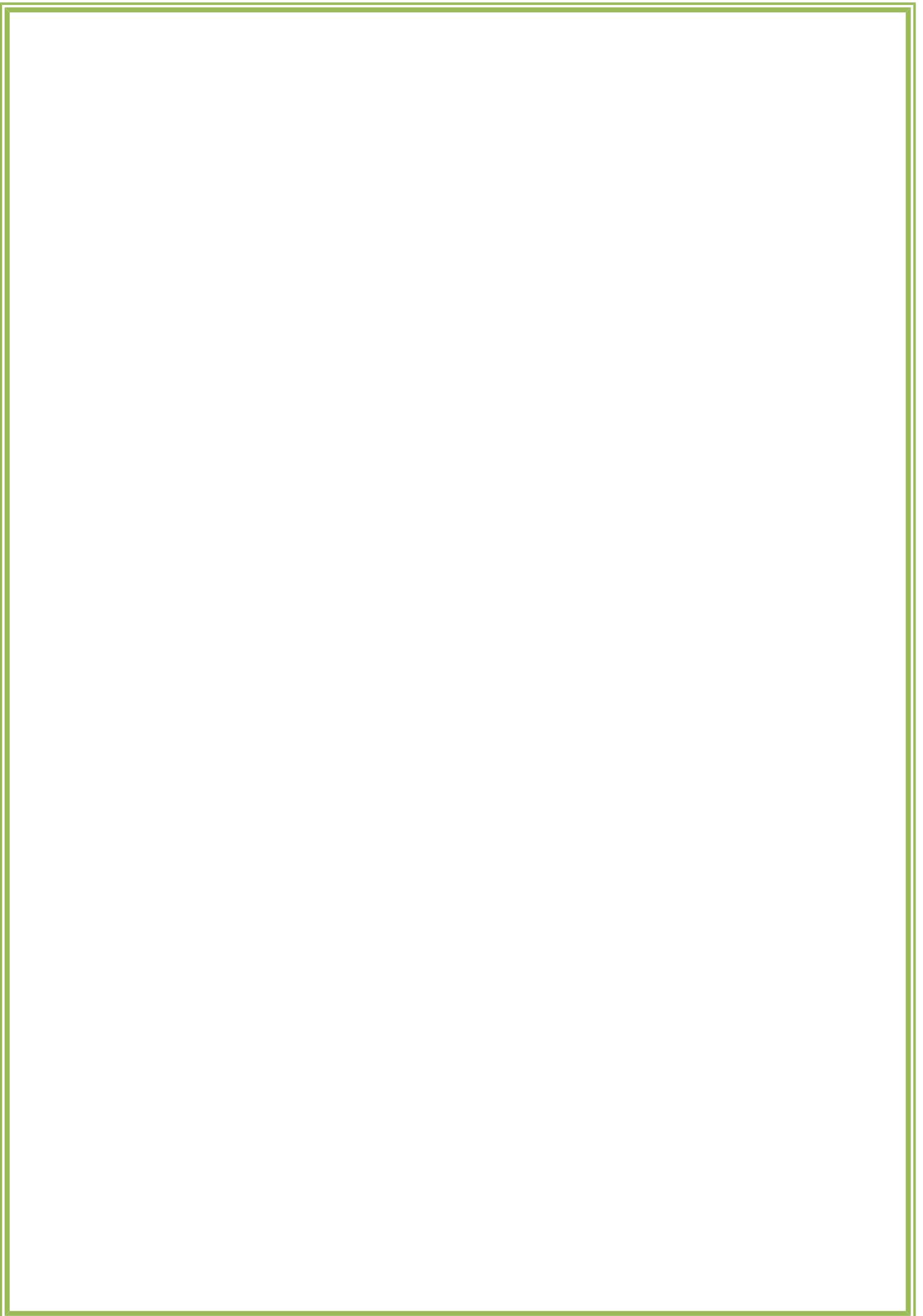
Ces résultats sont en accord avec ceux de SIDIBE M. qui a trouvé que la majorité (89 %) des PSM pensait que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est essentielle. Parmi les raisons citées par les PSM qui estiment essentielle la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché, l'obtention d'informations sur les risques liés à l'utilisation des médicaments était citée dans 81,2 % [28].

Cependant, dans notre étude, il s'est trouvé un prescripteur pensant qu'un système de pharmacovigilance n'était pas nécessaire pour le CHU du Point G. Ce prescripteur pensait que du fait de l'existence d'une multitude de défis plus importants à relever pour l'hôpital du Point G, de l'absence d'un personnel qualifié et de la difficulté d'établir un tel projet sur le long terme, la mise en place d'un système de pharmacovigilance fonctionnel à l'hôpital était impossible.

Dans le même ordre d'idées, l'étude menée par SIDIBE M a déterminé que 84 % des PSM qui déclaraient que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché n'est pas essentielle pensaient qu'elle n'était tout simplement pas possible à Bamako [28].

Les prescripteurs du CHU du Point G semblent donc trouver nécessaire la mise en place de la pharmacovigilance à l'hôpital. Seulement, il convient d'être pleinement conscient de l'amplitude de la tâche à accomplir.





La pharmacovigilance constitue un facteur important pour tout système de santé publique. Elle joue un rôle certain dans de nombreux domaines dont principalement celui d'assurer la sécurité des patients.

L'objectif de notre étude était donc de contribuer à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au niveau du CHU du Point G.

Dans ce but, nous avons axé notre travail sur l'évaluation de la connaissance et de l'attitude des prescripteurs de l'hôpital vis-à-vis de la pharmacovigilance d'une part et sur l'évaluation de l'adhésion des prescripteurs à la notification spontanée d'autre part. Nous avons en outre proposé un circuit de notification des effets indésirables au sein de l'hôpital.

Au terme de ce travail, nous constatons que la connaissance et l'attitude des prescripteurs du CHU du Point G en matière de pharmacovigilance se situent à un niveau moyen. La procédure de notification semble être le domaine le moins connu par les prescripteurs alors que le rôle de la pharmacovigilance et les modalités pratiques bénéficient d'une meilleure connaissance au sein des prescripteurs. Pour ce qui est de la notification spontanée, le taux de notification global lors de notre étude a été de 2.8 % alors que la qualité de notification a été jugée comme moyenne avec un remplissage des items présents sur la fiche de notification à 55.2 %.

Les pays africains sont confrontés à l'un des plus grands défis de leur histoire dans le domaine pharmaceutique. On assiste, en effet, à la multiplication de programmes de santé qui s'accompagnent de l'administration massive de médicaments dont la qualité n'est pas toujours contrôlée. En outre, l'OMS prône de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques au détriment des spécialités médicales donnant ainsi l'occasion à de nombreuses firmes pharmaceutiques des pays émergents (essentiellement l'Inde et la Chine) de se lancer dans la distribution des produits pharmaceutiques.

Tout ceci n'est pas sans conséquence, car l'Afrique est devenue le champ d'expérimentation des produits pharmaceutiques qui y sont introduits par des circuits douteux et souvent sans contrôle sur la qualité des produits. Des campagnes d'éradication de certains fléaux comme la pandémie du Sida justifient l'utilisation de médicaments qui ne suivent pas le circuit complet de contrôle.

L'OMS estime que 40 % des médicaments contrefaits sont écoulés dans les pays en voie de développement. Le problème de la qualité des produits pharmaceutiques circulant sur les territoires africains prend donc une ampleur particulière quand on sait que les réglementations pharmaceutiques ne sont pas assez strictes et que l'approvisionnement en médicaments de base est insuffisant.

La mise en place effective de la pharmacovigilance semble donc pleinement justifiée dans nos États africains. Loin de constituer un luxe pour nos systèmes de santé, la pharmacovigilance pourrait permettre d'assurer la sécurité des médicaments en vente dans nos pays. Ceci dans le but ultime de réinstaurer ou d'instaurer la confiance des praticiens de santé et des patients en les médicaments qu'ils utilisent.

L'avenir de la pharmacovigilance en Afrique semble être la pharmacovigilance active autrement dit, la recherche active d'effets indésirables définis dus à des produits pharmaceutiques définis.

Un exemple impressionnant est celui de la mise en œuvre de la pharmacovigilance du Menafrivac, vaccin utilisé dans le cadre de la campagne de vaccination contre la méningite à méningocoque A au Mali. Cette action de pharmacovigilance a conduit à la création, par la décision N°10-1426/MS-SG du 02 septembre 2010, du Comité Technique de Pharmacovigilance. La pharmacovigilance du Menafrivac a aussi donné lieu à l'élaboration d'un plan détaillé de surveillance des effets indésirables rédigés par un comité scientifique multidisciplinaire.

Des actions comme celles-ci sont à encourager et il est souhaitable que cette impulsion se répande au sein des structures de santé depuis les CHU jusqu'aux Cscm en passant par les Csréf au Mali.

Aux autorités politiques et au Ministère de la Santé en particulier :

- Introduire la fiche officielle de notification des effets indésirables au sein des différentes structures de santé
- Veiller au perfectionnement, à la vulgarisation et à l'application de la législation en vigueur en matière de pharmacovigilance
- Relire l'arrêté N°08-0224/MS-SG fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance en redéfinissant le rôle du Centre National de Référence de la Pharmacovigilance et en allégeant l'organisation de la pharmacovigilance
- Insérer un système de pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé prioritaires (Paludisme, VIH/SIDA, Tuberculose, Vaccination)
- Utiliser les circuits existants comme celui des maladies à déclaration obligatoire pour insérer la notification des effets indésirables

- Former des ressources humaines compétentes dans le domaine de la pharmacologie, la toxicologie, l'épidémiologie et la biostatistique
- Mettre des ressources financières à la disposition des structures de santé pour qu'elles puissent mener des activités de pharmacovigilance

Au CNAM et à la DPM

- Se faire connaître par les professionnels de santé en publiant un bulletin d'informations sur leurs activités
- Initier des formations des professionnels de santé sur la législation en matière de pharmacovigilance, sur le rôle du CNAM et de la DPM et sur le processus de notification.
- Initier une formation des professionnels de santé sur le remplissage de la fiche de notification

Aux dirigeants du CHU du Point G

- Rendre fonctionnel le comité thérapeutique de l'hôpital

- Procéder à la diffusion de l'arrêté fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance au Mali au sein de tous les services de l'hôpital
- Recruter des pharmaciens, pharmacologues, toxicologues et des épidémiologistes qui au sein de l'hôpital seront chargés de mener les activités de pharmacovigilance

Au Comité thérapeutique du CHU du Point G

- Éditer au sein de l'hôpital, en collaboration avec la pharmacie hospitalière et par service, une liste des effets indésirables à déclaration obligatoire
- Créer une base de données informatisée contenant tous les traitements médicamenteux auxquels sont soumis les patients à l'hôpital

À la pharmacie hospitalière du CHU du Point G

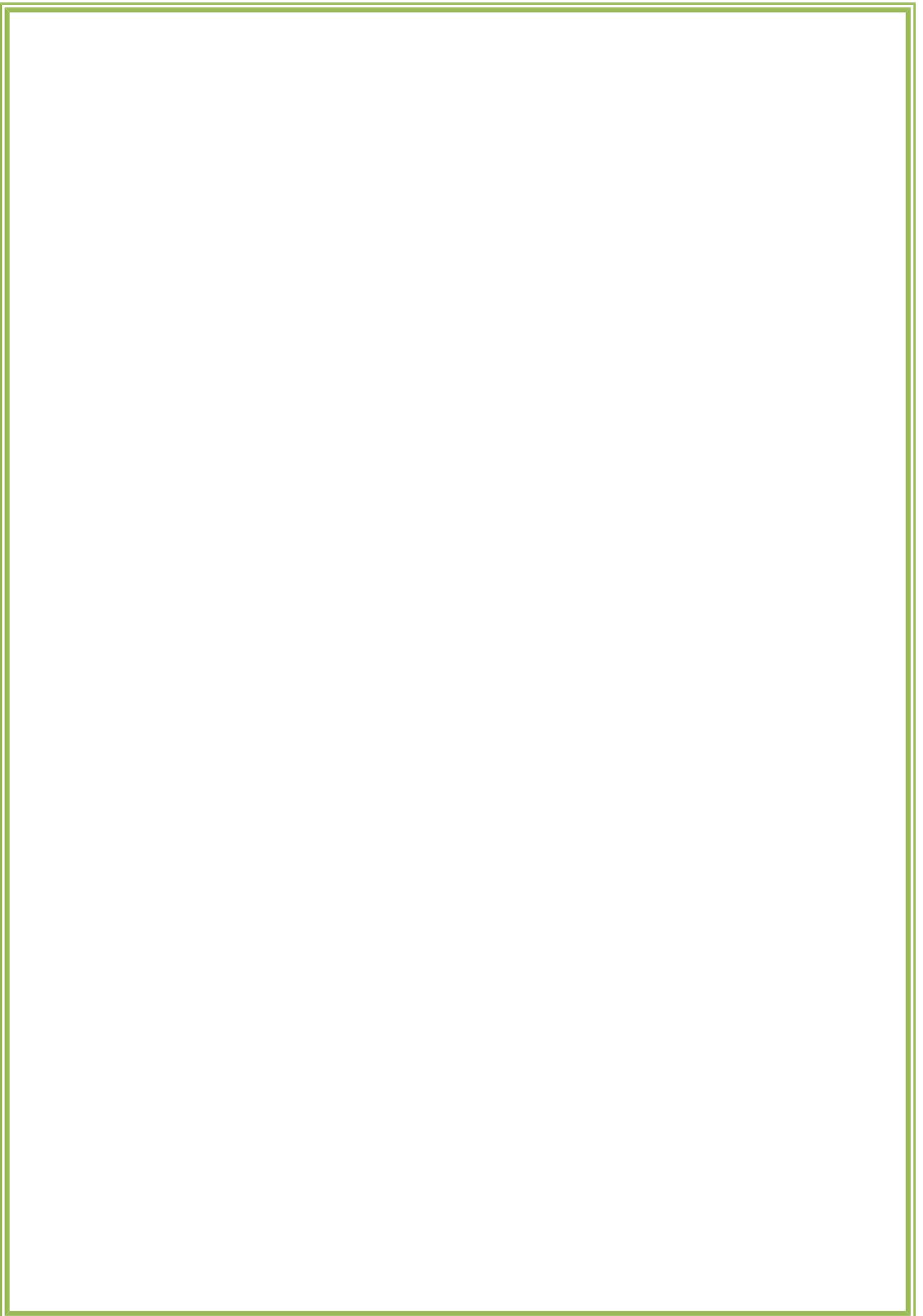
- Créer une cellule de pharmacovigilance au sein de la pharmacie hospitalière
- Procéder à la sensibilisation des professionnels de santé sur le terrain à la notification spontanée grâce à un pharmacien travaillant sur le terrain
- Recruter du personnel qualifié en matière de pharmacovigilance
- Éditer un bulletin d'information mensuel sur le médicament à l'endroit des professionnels de santé du CHU du Point G
- Être à l'écoute des prescripteurs de l'hôpital en créant une ligne téléphonique et une adresse électronique spécialement consacrées à recevoir et à répondre à leurs questions concernant les médicaments

Au D.E.R de Sciences pharmaceutiques à la FMPOS

- Créer un module de pharmacovigilance pour les professionnels de santé en mettant un accent sur la notification spontanée

Aux prescripteurs du CHU du Point G et autres professionnels de santé

- Se tenir au courant de l'actualité en matière de pharmacovigilance
- Collaborer pleinement à la sécurité d'emploi des médicaments qu'ils utilisent



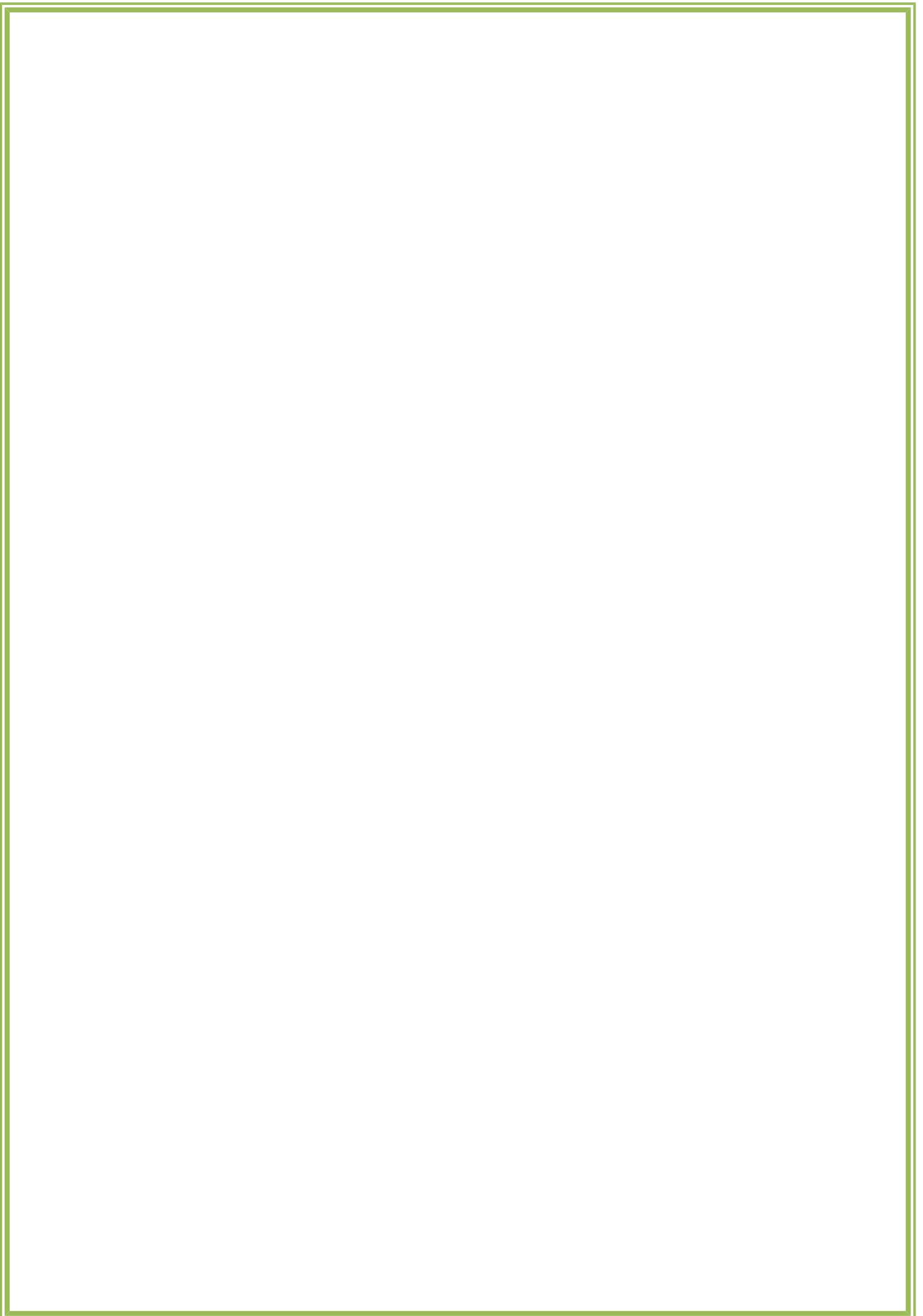
1. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina. **The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty.** BMC Clinical Pharmacology. 2009; 8:1.
2. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. **Trends in hospitals admissions for adverse reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005.** BMC Clinical pharmacology. 2007; 7:9.
3. 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.
4. Veyrac G, Jolliet P. **Urticaire médicamenteuse et imputabilité.** Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46 (3): 283-7.

5. Babio AW : **Utilisation des médicaments en milieu hospitalier : Cas du service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G.** Thèse pharm. Bamako, 2007. N°9.
6. **Perspectives de l'OMS sur les médicaments :** [<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/1.html>] (dernier accès 14 août 2009).
7. Kazeem A Oshikoya, Jacob O Awobusuyi. **Perceptions of doctors to adverse drugs reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria.** BMC Clinical Pharmacology. 2009; 9:14.
8. 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.
9. Enwere OO, Fawole OI. **Adverse drug reaction reporting by physicians in Ibadan, Nigeria.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17: 517-522.
10. Montastruc J, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C et al. **Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods.** Joint Bone Spine. 2006 ; Numéro 6.
11. **Arrêté N°08 0024/ MS-SG du 30 Janvier 2008 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance. Ministère de la santé, République du Mali.**
12. Bah M : **Effets indésirables des médicaments dans le service de Médecine interne de l'hôpital du Point G.** Thèse Med. Bamako, 2006. N° 240.
13. Moulin M, Coquerel A. **Cours de Pharmacologie, Connaissances et Pratique.** 2^e éd. Paris : Masson ; 2002,845p :109-19.
14. Heusghem C, Lagier G, Lechat P. **Risques et maladies liés aux médicaments.** 1^{ère} éd. Paris : Masson ; 1978, 474p.
15. Brady JP, **L'énigme de la thalidomide enfin résolue.** La recherche. Septembre 2009. N° 433.

16. Sacko A: **Etude de quelques aspects des problèmes de pharmacovigilance dans le district de Bamako.** Thèse Pharm. Bamako, 1989.
17. Ferry S. **L'usage du médicament**, EM Inter, 2000 : 202-214.
18. **Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments-pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments.** Octobre 2005, OMS. Genève.
19. Montastruc JL. **Les cinq « trop » des essais cliniques : plaider pour une pharmacoépidémiologie pour tous.** Rev presc. 2006 ; 26 :471.
20. Ndigo ma ndigo nzie SG: **Les enjeux de l'industrialisation de la pharmacie dans les pays en voie de développement: Etude de la faisabilité de la création d'une entreprise pharmaceutique au Cameroun.** Thèse Pharm. Lyon, 2008.

21. Qing L, Zhang S, Chen H, Fang S, Yu X, Liu D et al. **Awereness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions**. Chinese Medical Journal. 2004 ; Vol.116 N°6: 856-861.
22. Neal M. **Pharmacologie médicale**. 2e éd.
23. Imbs JL, Welsch M. **Pharmacovigilance**. Rev Prat. 2002; 52: 502-6.
24. Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourrier-Reglat A, Latry K, Haramburu F. **Pharmacologie générale**. In :Giroud JP, Mathé G, Meyniel G, dir. **Pharmacologie clinique, Base de la thérapeutique**. Paris : ESP ; 1978. 1220p. 198-215.
25. **Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6/11/01 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO des Communautés Européennes. 28/11/01. Titre IX. Pharmacovigilance, pp. L311/95 à 97.**
26. Afssaps. **Règlement intérieur de la commission française de pharmacovigilance**. www.afssaps.fr/pharmacovigilance.html , (consulté le 9 avril 2010).
27. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc. **Pharmacovigilance**. www.capm.ma , (consulté en avril 2010).
28. Sidibé M : **Etude sur la pharmacovigilance au Mali : cas du district de Bamako**. Thèse pharm. Bamako, 2005. N°75.
29. Vidal. **Version électronique, 2008**. www.vidalpro.fr (Consulté en Mai 2010).
30. **Règlement intérieur de la commission nationale de pharmacovigilance en France**.
31. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. **Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs : actualization of the method used in France**. Thérapie. 1985; 40:111-8.
32. Naranjo CA, Busto U, Sellers MD, Sandor MD, Ruiz I, Roberts EA et al. **A method of estimating the probability of adverse drug reactions**. Clin Phar .1981; 07: 239-45.

33. Bencheikh SR. **Généralités sur la notification spontanée. In : DPM : Séminaire atelier pour la mise en place d'un système de pharmacovigilance au Mali.** 2009, Mai, 20-21. Mali, Bamako.
34. Hazell L, Shakir SAW. **Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review.** Drug Saf. 2006 ;29:385-96.
35. Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R. **The ambiguity of adverse drug reactions.** Eur J Clin Pharmacol. 1977 ; 11:75-78.
36. Direction de la Pharmacie et du Médicament : **Séminaire atelier pour la mise en place d'un système de pharmacovigilance au Mali.** 2009. Mai, 20-21. Mali, Bamako. 13p.
37. Ohadu-Obodo JO, Iribhoge OI. **Extent of pharmacovigilance among resident doctors in EDO and Lagos states of Nigeria.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(8):878-9.
38. Oreagba IA, Ogunleye OJ, Olayemi SO. **The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 May.
39. Van Grootheest AC, Van Puijenbroek EP, De Jong-van den Berg LT. **Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002; 11(3):205-210.



ANNEXE I : Questionnaire d'évaluation du comité thérapeutique

N° de la fiche /..... /

Date/...../..... /

1) Corps, Titre et Grade

.....
.....
.....

2) Attribution(s) au sein de l'hôpital :

.....
.....
.....

3) Attributions au sein du comité thérapeutique de l'hôpital :

.....
.....

4) Le comité thérapeutique possède-t-il un bureau au sein de l'hôpital ?

oui non

Sinon, pourquoi ?

.....
.....
.....

5) Combien de réunions administratives le comité thérapeutique a-t-il tenues depuis sa mise en place ?

Aucune entre une et cinq plus de cinq

*Quels en ont été les thèmes?

.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

6) Combien de communications émanant d'une réunion du comité ont été diffusées au sein de l'hôpital ?

- Aucune Moins de 10 Entre 10 et 20 Plus de 20

*Quels étaient les thèmes des cinq dernières ?

1°

..

2°

..

3°

..

4°

..

5°

...

7) Combien de protocoles thérapeutiques ont été élaborés par le comité thérapeutique ?

- Aucun Un Deux Plus de deux

*Préciser les références

1°

..

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

8) Combien de visites le comité thérapeutique a-t-il déjà menées au sein de l'hôpital ?

- Aucune Moins de 5 Entre 5 et 10 Plus de 10

*Quels étaient les motifs des trois dernières ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

*Quels étaient les services concernés ?

.....
.....
.....
.....

9) Que savez-vous de la pharmacovigilance ?

.....
.....
.....
.....

10) Que savez-vous du rôle du comité thérapeutique dans le système de pharmacovigilance dans un établissement public hospitalier ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

11) D'après vous, quels sont les facteurs qui pourraient entraver le fonctionnement du comité thérapeutique quant à son activité de pharmacovigilance au sein de l'hôpital ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

12) Quelles sont vos attentes face aux défis auxquels vous êtes confrontés dans le domaine de la pharmacovigilance?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ANNEXE II : Questionnaire destiné aux prescripteurs

N° de la fiche /...../

Date/...../20....

1) Service :

2) Homme

Femme

3) Corps, titre et grade :

...

4) Nombre d'années d'exercice au sein de l'hôpital :

..

5) Pays où ont été obtenus les différents diplômes :

.....
...
.....
...

⇒ 6) Avez-vous déjà entendu parler de pharmacovigilance?

- Oui Non

*Si oui, quelle(s) a (ont) été votre (vos) source(s) d'information ?

- Atelier de formation
 Documentation
 Conversations avec d'autres agents de santé
 Autres (Préciser)

.....
.....
.....
.....

⇒ 7) Êtes-vous au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Mali?

- Oui Non

⇒ Si oui, quel est cet organe ?

.....
.....

⇒ Quel en est le siège ?

.....
.....
.....

⇒ 8) Quel est l'organe chargé des activités de pharmacovigilance au sein d'un hôpital ?

.....
.....
...

⇒ 9) D'après vous, quel est le rôle de la pharmacovigilance?

- Recueillir des données épidémiologiques sur les maladies transmissibles

- Recueillir des données épidémiologiques sur les maladies rares
- Suivre les données cliniques des malades hospitalisés
- Rapporter les effets secondaires concernant les médicaments
- Rapporter les effets secondaires concernant les produits de santé
- Autres (préciser)

.....
.....
.....
.....

⇒ 10) D'après vous, à quelle (s) décision (s) peut conduire une activité de pharmacovigilance concernant une molécule?

.....
.....
.....
.....

⇒ 11) Selon vous, sur quel support sont consignés les effets secondaires observés dans le cadre de la pharmacovigilance?

.....
.....
.....
.....

⇒ 12) D'après vous, à quoi peuvent servir les informations recueillies sur le support de notification?

- Identifier les molécules sûres
- Calculer le taux d'incidence des effets secondaires
- Identifier de nouveaux effets secondaires dus à l'utilisation d'un médicament
 - Comparer les effets secondaires dus à des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique
 - Autres (préciser)

.....
.....
.....
.....

⇒ 13) Selon vous, qui doit notifier les effets secondaires dans le cadre de la pharmacovigilance?

.....
.....
.....
.....

14) D'après vous quels facteurs pourraient décourager quant au remplissage du support de notification?

Ignorance quant à l'importance de la notification des effets secondaires

- Peur de se tromper
- Manque de temps pour remplir
- Autres (préciser)

.....
.....
.....
.....

⇒ 15) D'après vous quels sont les effets indésirables qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance?

- Effets indésirables graves
- Effets indésirables rares
- Effets indésirables exceptionnels ou inattendus
- Effets indésirables habituels
- Tous les effets indésirables

16) D'après vous, quels sont les produits qu'il faut suivre dans le cadre de la pharmacovigilance?

- Médicaments
- Vaccins
- Produits de contraste radiologique
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle
- Cosmétiques
- Produits de diagnostic biologique
- Produits diététiques et additifs alimentaires
- Produits vétérinaires

⇒ 17) D'après vous quelles molécules faut-il suivre dans le cadre de la pharmacovigilance ?

- Nouvelles molécules
- Anciennes molécules
- Toutes les molécules

⇒ 18) En cas d'effet secondaire, quelles dispositions prenez-vous?

.....
.....
.....
.....

19) Vous est-il arrivé de vous interroger à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient?

- Oui Non

Si oui, à qui vous êtes-vous adressé ?

- À un supérieur hiérarchique
- À un collègue
- À un pharmacien
- Autres.

Préciser :

.....
.....
.....
.....

20) Pensez-vous qu'il est nécessaire pour l'hôpital du Point G de se doter d'un système de pharmacovigilance fonctionnel ?

- Oui Non

* Si oui, pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

* Sinon, pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

21) Qu'attendez-vous de la mise en place d'un système de pharmacovigilance au niveau de votre service?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ANNEXE III : fiche officielle de notification des effets indésirables
MINISTÈRE DE LA SANTÉ **REPUBLIQUE DU MALI**

Centre Hospitalier Universitaire du Point G **Un Peuple – Un But – Une Foi**

Service de Pharmacie Hospitalière

Fiche de Notification de Pharmacovigilance
Ligne verte

N° de fiche

Date de réception / /

Patient :			
Nom (3 premières lettres) :	Prénom (2 premières lettres) :	Poids : Kg	Taille : cm
Age : ____ (ans) ____ (mois)	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	DDR ou âge de la grossesse :	Allaitement : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>
Grossesse : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	Antécédents :		

Médicaments (lister tous les médicaments ou autres produits de santé pris par le malade)									
Nom Commercial Dosage	D C I / Dosage	Posologie/Voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	mode d'obtention*				Motif de prise
					1	2 A	2 B	2 C	

Si Vaccin : préciser N° de lot:
 Si plante : Préciser le nom local :
 Pour tous les médicaments notez N° de lot et date de péremption si disponibles :
 * 1 : Prescription, 2 : Automédication, A : Acheté au centre de santé, B : Acheté dans une pharmacie C : Acheté dans la rue

Événement indésirable :		
Date d'apparition :	Date de disparition :	Délai d'apparition :
Description :		
Attitude adoptée :		
Arrêt de traitement : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Changement de dose : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Traitement correcteur : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Préciser :	
Ré administration : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	Quel médicament :	
Ré apparition de l'événement : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Gravité : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>		
Hospitalisation <input type="checkbox"/>	Guérison <input type="checkbox"/>	
Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/>	Séquelles <input type="checkbox"/>	
Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/>	Décès <input type="checkbox"/>	
Décès <input type="checkbox"/>	Non encore établie <input type="checkbox"/>	
Malformation congénitale <input type="checkbox"/>	Inconnue <input type="checkbox"/>	

Notificateur :			
Professeur <input type="checkbox"/>	D.E.S <input type="checkbox"/>	Médecin généraliste <input type="checkbox"/>	Interne <input type="checkbox"/>
Major de service <input type="checkbox"/>	Sage femme <input type="checkbox"/>	Infirmier (ère) <input type="checkbox"/>	Autre (préciser):.....
Tel (facultatif) :		Email (facultatif) :	
Service :		Date de Notification / / / /	

Centre National de référence de pharmacovigilance du Mali, Bamako à Djikoronipara Tél.: (223) 20 22 51 31 - Fax: (223) 20 22 28 45 - BP: 251
 Site Web: www.cnam-mali.org

ANNEXE IV : Pourcentage de bonnes et de mauvaises réponses

Le plus grand nombre de mauvaises réponses (**34 soit 100.0% et 33 soit 97.1%**) a été observé au niveau des questions relatives aux organes chargés de la pharmacovigilance au Mali et dans un CHU.

NOM : KAMGO JEUBOU

PRENOM : Marcelle

ADRESSE ELECTRONIQUE : sangokuxp@yahoo.fr

TITRE : Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

ANNEE ACADÉMIQUE : 2009-2010

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Cameroun

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMPOS

SECTEUR D'INTERET : Pharmacovigilance, Pharmacie hospitalière, Pharmacologie clinique, Santé publique.

RESUME : Les effets indésirables médicamenteux constituent une cause fréquente de mortalité et de morbidité pour les patients à travers le monde. La pharmacovigilance a pour but la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention de ces effets indésirables. Nous avons mené une étude de novembre 2009 à novembre 2010 au CHU du Point G qui avait pour objectifs principaux de déterminer le niveau de connaissance et d'attitude des prescripteurs de l'hôpital en matière de pharmacovigilance ainsi que d'évaluer leur adhésion à la notification spontanée des effets indésirables.

METHODOLOGIE : Nous avons réalisé deux types d'étude : Un total de 38 prescripteurs appartenant aux 18 services du CHU du Point G ont été évalués à l'aide d'un questionnaire sur leur connaissance et leur

attitude en matière de pharmacovigilance. L'évaluation de l'adhésion à la notification spontanée s'est faite en calculant le taux et la qualité de remplissage des fiches de notification au cours d'une enquête prospective de six (6) mois dans les services de Rhumatologie, Médecine interne, Cardiologie, Néphrologie et Hématologie.

RESULTATS: Concernant la détermination du niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance, le taux de réponse a été de 89.5 %. Les prescripteurs interrogés étaient en majorité de sexe masculin (91.2 %). Ils étaient médecins spécialistes (26.5 %), médecins généralistes (20.6 %) et Faisant Fonction d'Internes (52.9 %). La durée d'exercice à l'hôpital s'étendait de 3 mois à 12 ans alors que la plus grande partie des prescripteurs avaient entre 1 et 5 ans d'exercice à l'hôpital. Le niveau de connaissance et d'attitude a été évalué comme moyen lors de notre étude. Le domaine le moins connu a été la procédure de notification (support de notification et agents destinataires de la notification) alors que le rôle de la pharmacovigilance ainsi que les modalités pratiques ont bénéficié d'une meilleure connaissance. Pour ce qui est de la notification spontanée, le taux de notification global a été de 2.8 % alors que la qualité de notification a été jugée comme bonne avec un remplissage de la fiche de notification à 55.2 %.

MOTS CLES : Pharmacovigilance, prescripteurs, notification spontanée, Effets indésirables.

NAME: KAMGO JEUBOU

FIRST NAME: Marcelle

EMAIL ADDRESS: sangokuxp@yahoo.fr

TITRATE: Contribution to the installation of a system of pharmacovigilance at the Point G Teaching hospital.

ACADEMIC YEAR: 2009-2010

TOWN OF DEFENSE: Bamako

COUNTRY OF ORIGIN: Cameroon

DISCHARGE POINT: Library of the FMPOS

SECTOR OF INTEREST: Pharmacovigilance, hospital Pharmacy, clinical Pharmacology, Public health.

SUMMARY: The Adverse Drug Reactions (ADRs) constitute a frequent cause of mortality and morbidity for the patients throughout the world. The purpose of the pharmacovigilance is detection, evaluation, comprehension and prevention of those ADRs. We led a study from November 2009 to November 2010 at the Point G Teaching hospital which had for main aims to determine the level of knowledge and of attitude of the prescribers of the hospital as regards pharmacovigilance and to evaluate their adhesion with the spontaneous notification of ADRs.

METHODOLOGY: We carried out two types of studies: A total of 38 prescribers belonging to the 18 services of the Point G Teaching hospital were evaluated using a questionnaire on their knowledge and attitude concerning pharmacovigilance. The evaluation of adhesion to the spontaneous notification was done by calculating the rate and the quality of filling of the cards of notification during six (6) months by a prospective investigation in the services of Rheumatology, Internal medicine, Cardiology, Néphrology and Hematology.

RESULTS: Relating to the determination of the level of knowledge and attitude concerning pharmacovigilance, the rate of answer was of 89.5 %. The questioned prescribers were a majority of male sex (91.2 %). They were specialist physicians (26.5 %), general doctors (20.6 %) and Making Function of Interns (52.9 %). The time of exercise at the hospital was between 3 months and 12 years whereas most of the prescribers had between 1 and 5 years of exercise at the hospital. The level of knowledge and of attitude was evaluated like mean at the time of our study. The least known field was the procedure of notification (support of notification and agents recipients of the notification) whereas the role of the pharmacovigilance as well as the practical methods profited from a better knowledge. Concerning spontaneous notification, the total rate of notification was of 2.8 % whereas quality of notification was good with a filling of the card of notification at 55.2 %.

KEY WORDS: Pharmacovigilance, prescribers, spontaneous notification, Adverse drug reactions.

- **Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**
- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**
- **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**



- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !