

MINISTERE DE LA SANTE

SECRETARIAT GENERAL

DIRECTION GENERALE DE LA
PHARMACIE
DU MEDICAMENT ET DES
LABORATOIRES



Burkina Faso
Unité-Progress-Justice

MANUEL DE FORMATION EN PHARMACOVIGILANCE

Octobre 2015 – 2^{ème} Edition

REMERCIEMENTS

La révision et la présente édition du manuel de formation en pharmacovigilance ont été possible avec à l'appui financier de la Banque Mondiale.

Nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes ressources qui ont contribué activement à l'élaboration, à la validation et la révision du présent manuel.

ONT CONTRIBUE A L'ELABORATION DE LA PREMIERE EDITION DU MANUEL :

Les membres du comité de rédaction du manuel de formation en pharmacovigilance

Pr Jean-Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie- Phytothérapie	DGPML
Dr Arsène OUEDRAOGO	Epidémiologie d'intervention et laboratoire	DGPML
Dr R. Frank Edgard ZONGO	Pharmacologie	UO / UFR-SDS
Dr Claude Roger OUANDAOGO	Pharmacie	DGPML
Dr Charlemagne GNOULA	Chimie thérapeutique	UO / UFR-SDS
Dr Chantal BOUDA	Pédiatrie	Pédiatrie / CHUYO
Dr Gérard COULBALY	Néphrologie	Néphrologie- Hémodialyse / CHUYO
Dr Charles Didier OUEDRAOGO	Pharmacie	DGPML
Dr Charles SOMBIE	Pharmacie galénique	UO / UFR-SDS
Dr Emile OUEDRAOGO	Pharmacie clinique	DGPML

Les participants à l'atelier de validation

Pr Innocent Pierre GUISSOU	CHU Yalgado OUEDRAOGO UFR/Sciences de la santé
Pr Adama LENGANI	CHU Yalgado OUEDRAOGO UFR/Sciences de la santé
Pr Rasmané SEMDE	UFR/Sciences de la santé DGPML
Dr Moussa OUEDRAOGO	CHUP-Charles De Gaulles UFR/Sciences de la santé
Dr L. Jean PARE	Ordre national des pharmaciens
Dr Ladiama SERME	Direction de la santé de la mère et de l'enfant
Dr Djibril TAMBOURA	Programme national tuberculose
Dr Issa BARA	Direction régionale de la santé du centre sud
Dr Matilibou GUIRA	Programme d'appui au développement sanitaire
Dr Eloi SOME	DGPML
Dr Seidou BOUDA	Réseau d'accès aux médicaments essentiels
Dr Norbert RAMDE	CHU Yalgado OUEDRAOGO
Dr Charles SAWADOGO	DGPML
Dr Bérenger B. KIEMA	Direction de la prévention par la vaccination
Dr Alimatou TRAORE	Direction régionale de la santé du centre ouest
Dr Fagnima TRAORE	CHU Yalgado OUEDRAOGO
Dr Bassidou DENE	DGPML
Dr Issaka SONDE	ESTHERAID
Dr Clotaire NANGA	CEDIM

AVANT PROPOS

La mission de l'autorité nationale de régulation qu'est la DGPML est de garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques qui sont utilisés sur le territoire national. Pour cela, la surveillance post-marketing qu'est la pharmacovigilance prend une place de choix dans la mise en œuvre de notre politique pharmaceutique. C'est une vision clairement matérialisée dans la politique pharmaceutique 2011-2020 à travers des stratégies spécifiques retenues. Aussi, le cadre réglementaire vient d'être renforcé avec l'adoption d'un décret portant organisation et fonctionnement du système national de vigilance des produits de santé.

Même si le cadre réglementaire et organisationnel est bien défini, il reste cependant le renforcement des compétences à tous les niveaux. Les années antérieures, la quasi-totalité des structures sanitaires ont bénéficié de financement pour la formation des agents de santé et des agents de santé communautaires à l'utilisation des outils de notification. Il est apparu au cours des différentes sessions, la nécessité d'harmoniser le contenu des formations.

C'est à cet effet, que nous avons entrepris la rédaction de ce manuel pour fournir à chaque agent et à chaque structure, un outil complet de formation. Il contribuera sans doute, à l'amélioration des séances de formations qui seront menées.

Le document est structuré de manière logique allant des aspects théoriques aux aspects pratiques. Les différents modules permettent aux agents formés :

- de connaître le concept et le principe de pharmacovigilance,
- de connaître la notion d'effets indésirable liés aux médicaments,
- de connaître l'organisation et le fonctionnement du système de pharmacovigilance au Burkina Faso,
- d'acquérir de bonnes capacités de notification,
- d'acquérir de bonnes capacités d'évaluation de la relation cause – effet.

C'est donc dire qu'il est important et nécessaire pour tous les formateurs d'utiliser ce manuel afin qu'on ait une méthodologie standardisée de l'ensemble des formations en pharmacovigilance qui seront menées au niveau des structures sanitaires.

Sommaire

INTRODUCTION	7
Module 1 : Généralités sur la pharmacovigilance	10
Module 2 : Effets indésirables des médicaments.....	19
Module 3 : Notification des effets indésirables des médicaments.....	37
Module 4: L'imputabilité	50
Module 5: L'organisation de la pharmacovigilance au Burkina Faso	66
Glossaire	74
Annexe	76

LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS

AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARV	: antirétroviraux
CHN	: centre hospitalier national
CHR	: centre hospitalier régional
CHU	: centre hospitalier universitaire
CHUYO	: centre hospitalier universitaire yalgado Ouédraogo
CNV	: commission nationale de vigilance des produits de santé
CTS	: comités techniques spécialisés
DGPML	: direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires
DRS	: direction régionale de la santé
EIs	: effets indésirables
G6PD	: glucose-6-phosphate déshydrogénase
HLA	: Human Leucocytes Antigen
ICH	: International Conference on Harmonisation
IMAO	: inhibiteur de la monoamine oxydase
OMS	: organisation mondiale de la santé
RCP	: résumé des caractéristiques du produit
UMC	: Uppsala monitoring centre
VIH	: virus de l'immunodéficience humain
WHO	: world health organization

INTRODUCTION

Avant la mise sur le marché des médicaments, leur connaissance sur les effets indésirables (EIs) des médicaments n'est pas exhaustive. Au cours des essais cliniques, le médicament n'a en effet été administré qu'à un nombre limité de sujets (quelques centaines à quelques milliers) sélectionnés et soumis à une surveillance soutenue. Dans ces conditions, les effets indésirables rares et potentiellement graves ont statistiquement peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché, le médicament sera prescrit à un grand nombre de patients très hétérogènes, avec une durée d'observation courte, souvent en association avec d'autres médicaments. C'est à ce moment que des effets indésirables nouveaux peuvent apparaître et que le rôle de la pharmacovigilance prend toute son importance. Le rôle premier de la pharmacovigilance est de repérer ces éventuels effets indésirables nouveaux, qui peuvent faire rediscuter la balance bénéfiques/risques du médicament.

Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des EIs susceptibles d'être dus à un médicament par les professionnels de santé.

Les professionnels de santé et les patients jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités, d'une part à prescrire les médicaments, à les administrer ou à les dispenser et, d'autre part, à assurer le suivi médical des patients. Dès qu'ils soupçonnent un lien, entre un médicament et un événement indésirable, ils doivent effectuer une déclaration selon le circuit défini à cet effet. Recueillir, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables médicamenteux sont les quatre missions de la pharmacovigilance.

La mise en œuvre de la surveillance des effets indésirables des produits de santé dans les pays en développement en général et en Afrique subsaharienne en particulier est un véritable défi. Il s'agit entre autres, de l'insuffisance de personnel outillé pour la pratique de la pharmacovigilance et du manque de ressources financières pour la gestion des données et la mise en œuvre des activités.

Pour le cas particulier du Burkina Faso, le gouvernement à travers le ministère de la santé a mis en œuvre un système de vigilance des produits de santé. Parmi les

actes significatifs qui ont été posés, on peut citer la création au sein de la Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires, d'un service chargé des vigilances.

Le ministère de la santé a fait de la formation des agents de santé, une priorité. Le présent manuel de formation est un outil de référence pour la formation du personnel de santé en pharmacovigilance au Burkina Faso.

Cinq modules sont développés dans ce manuel :

- module 1 : généralités sur la pharmacovigilance
- module 2 : effets indésirables des médicaments
- module 3 : notification
- module 4 : imputabilité
- module 5 : organisation de la pharmacovigilance au Burkina Faso

Ce manuel de formation s'adresse à tous les professionnels de santé impliqués, à différents niveaux, du système national de pharmacovigilance : notification, imputabilité et décision. L'objectif général est de faire acquérir les connaissances et les compétences nécessaires à la pratique de la pharmacovigilance au Burkina Faso

MODULES DE FORMATION

Module 1 : Généralités sur la pharmacovigilance

Objectifs

Objectif général

Comprendre les concepts et le principe de surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments

Objectifs spécifiques

- Définir la pharmacovigilance ;
- Décrire les champs d'application de la pharmacovigilance ;
- Décrire la procédure de la pharmacovigilance.

Introduction

Les médicaments ont des effets bénéfiques reconnus pour le traitement, la prévention ou le diagnostic des maladies. Cependant, ils présentent des effets indésirables qui constituent un risque pour la santé individuelle et collective.

L'évaluation de leur sécurité d'emploi, condition indispensable à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), permet d'assurer une sécurité optimale du produit. Cependant, le risque zéro n'existe pas, en dépit des tests pharmacologiques, de toxicités aiguë et chronique, de tératogénicité et de cancérogénicité, des essais cliniques de phase I, II, III, du respect des bonnes pratiques de fabrication, des procédures de contrôle et d'inspection.

Pour éviter le plus possible de causer un préjudice aux patients et améliorer ainsi la santé publique, il est indispensable de disposer de mécanismes d'évaluation et de surveillance de la sécurité d'utilisation des médicaments en pratique clinique. Concrètement, cela suppose de mettre en place un système bien organisé de pharmacovigilance [6].

I. Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie 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 liés aux médicaments [6]. C'est un large

concept qui permet de décrire les processus de surveillance et d'évaluation des effets indésirables liés aux médicaments (EIs).

II. Historique

Les effets indésirables des médicaments sont une réalité reconnue depuis longtemps : du temps d'Hippocrates (470 – 360 Av.J.C), la devise était : « First do no harm » (Ne pas nuire avant tout) ; du temps de Paracelse (1493 – 1541), c'était : « *Primum non nocere* » et « Tout est poison, rien n'est poison, seule la dose compte ».

La pharmacovigilance date de plus d'un siècle et demi à la suite du décès d'un adolescent de 15 ans lors d'une anesthésie au chloroforme en 1848.

En 1893, Lancet fonde une commission et commence la collecte des notifications.

En 1906, une Loi de l'US Federal Food and Drug stipulant que « Les produits pharmaceutiques doivent être purs et indemnes de toute contamination » fut adoptée. Aucune mention relative à l'efficacité n'y figure.

En 1937, aux USA ,le désastre de l'Elixir sulfanilide fut un des cas d'empoisonnement les plus tragiques du XXème siècle. Cette tragédie a eu lieu peu de temps après l'introduction du sulfanilide, premier sulfamide antimicrobien, lorsque le diéthylène glycol fut utilisé comme diluant dans la formulation d'une préparation liquide de sulfanilide, connue sous le nom d'élixir sulfanilide.

105 patients sont morts suite à son usage thérapeutique. Suite à cette tragédie, le congrès américain passa une loi, la loi fédérale de 1938 sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques conformément à laquelle tout nouveau médicament ne pouvait être commercialisé qu'après des preuves de sa sécurité/non toxicité.

Au niveau international, la tragédie de la thalidomide a accéléré l'organisation de la pharmacovigilance. En effet, en 1962, 12000 cas de phocomélie (anomalie congénitale entraînant de graves malformations des membres, figure 1) chez des enfants nés de mères traitées pendant leur grossesse par la thalidomide, hypnotique non barbiturique, ont été rapportés. L'OMS a alors décidé de promouvoir un programme visant à améliorer la sécurité et l'innocuité des médicaments. Elle invita les états membres à entreprendre un recueil systématique des observations d'effets indésirables à l'échelon de leur territoire. Ce projet pilote, considéré comme le début

d'un système mondial de pharmacovigilance, a entraîné la création de centres nationaux de pharmacovigilance dans une douzaine de pays (Allemagne Fédérale, Australie, Canada, Danemark, Etats-Unis d'Amérique, Grande-Bretagne, Irlande, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Suède, Tchécoslovaquie). Grâce à l'appui des Etats-Unis, un centre mondial expérimental chargé de rassembler et faire circuler les informations en provenance des douze pays participants a fonctionné de février 1968 à décembre 1970 à Alexandria (Virginie, Etats-Unis).

En 1971, l'OMS créa le Centre Mondial de Pharmacovigilance (*WHO Drug Monitoring Centre*) à Genève. Celui-ci fut transféré en 1978 à Uppsala (Suède), et devient le « WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring » ou Uppsala Monitoring Centre, en abrégé UMC. Il est chargé de rassembler et d'analyser les effets indésirables transmis par les centres nationaux, de diffuser les signaux de pharmacovigilance et de communiquer les décisions prises par les différents pays aux autres Etats participant à ce programme. Le nombre de pays adhérant à ce programme de l'OMS était de 122 pour les membres à part entière et 29 pour les membres associés, en octobre 2015. Le Burkina Faso est devenu membre à part entière du programme OMS de surveillance du médicament depuis novembre 2010 et a posté à ce jour 75 notifications dans la base mondiale.

Le centre collaborateur assure la gestion de la base mondiale de données, *VigiBase*[®], sur les effets indésirables. En octobre 2015, cette base de données contenait plus de 11824945 de notifications d'effets indésirables (<https://vigilyze.who-umc.org/>).

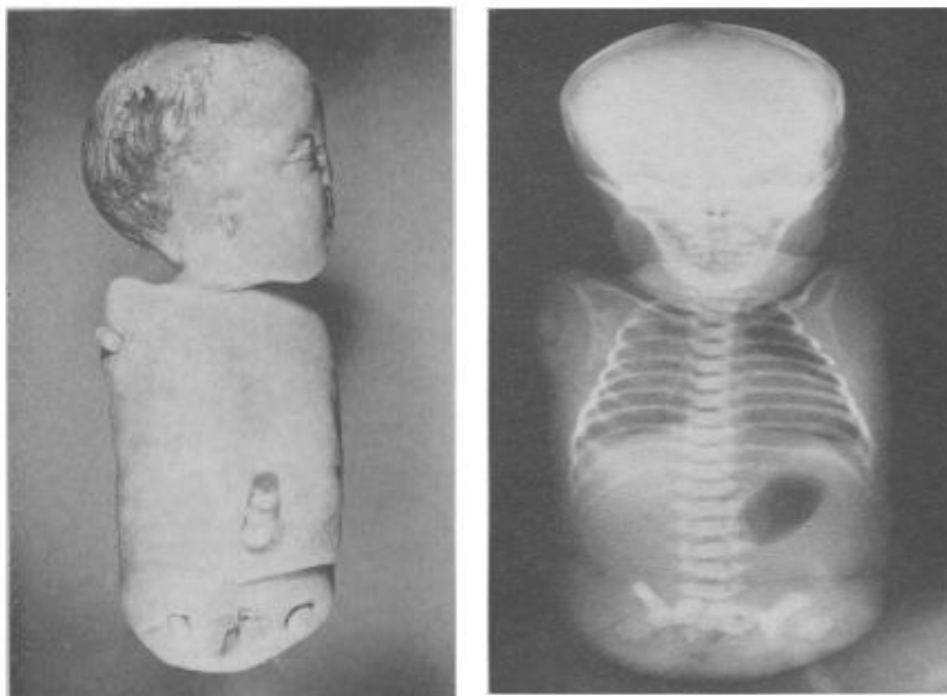


Figure 1 : Images montrant des anomalies de type phocomélie : anomalies extérieures à gauche ; image radiographique à droite [7]

Au niveau national, en 1997, un atelier sur la « mise en place d'un réseau de pharmacovigilance au Burkina Faso » a été organisé par le CEDIM en collaboration avec l'Institut Mario Negri de Milan, la *revue Prescrire* de Paris et le Centre Midi Pyrénées de pharmacovigilance de Toulouse. Vingt-deux (22) professionnels de santé ont été formés et une fiche de notification a été élaborée. Au début des années 2000, d'autres formations sur la pharmacovigilance ont été organisées par le centre de pharmacovigilance de Tunis auxquelles ont pris part des agents du Ministère de la santé.

En 2005, le programme national d'élimination de la filariose lymphatique en collaboration avec la DGPML a mis en place un comité de surveillance des effets indésirables pour la surveillance des EIs durant les campagnes de traitement de masse. Par la suite, plusieurs professionnels de la santé ont participé depuis 2005 au cours international de pharmacovigilance organisé par le Centre de pharmacovigilance du Maroc. En mai 2008, une nouvelle fiche nationale de

notification, un circuit de transmission des fiches, le profil des notificateurs et un plan biennal ont été adoptés. Avec l'appui du fond mondial et du programme paludisme, des formations sur la pharmacovigilance ont été réalisées entre 2008 et 2011 dans plusieurs districts sanitaires au profit des professionnels de santé.

En Novembre 2011, le décret portant création et organisation d'un système national de vigilances des produits de santé a été adopté en conseil de ministres. Les arrêtés ministériels d'application relatifs ont été adoptés en décembre 2013. La composition et le fonctionnement des comités techniques et de la commission nationale des vigilances y sont décrits. Le bilan des notifications spontanées au niveau national de 2009 à Octobre 2015 indique un total cumulé de 400 notifications. On note par ailleurs plus de 300 notifications lors des campagnes de vaccination entre 2014 et 2015.

III. Justification et intérêt de la pharmacovigilance

Avant leur mise sur le marché, la connaissance des Els des médicaments n'est pas exhaustive. En effet, au cours des essais cliniques (études de phase I, II et III), le médicament n'a en effet été administré qu'à un nombre limité de sujets sélectionnés et le plus souvent dans des conditions bien déterminées (milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses) ou d'utilisation chez les sujets à risque (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, insuffisants rénaux ou hépatiques) [2]. Dans ces conditions, les Els rares et potentiellement « graves » ont statistiquement peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché, commence la phase IV ou phase de pharmacovigilance. Elle correspond à la surveillance des Els du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. A cette phase, le médicament est administré à des patients « tout-venant » et à des effectifs plus importants. Il est donc nécessaire à cette étape de disposer d'un système de surveillance fonctionnel afin de réduire la nocivité des médicaments.

La pharmacovigilance a ainsi permis le retrait du marché pharmaceutique de plusieurs médicaments. Le tableau 1 indique des exemples de médicaments retirés du marché pour raisons de pharmacovigilance (Vital Durand D., Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. Dorosz, Edition Maloine, 31^{ème} édition. 2012)

Tableau I : Exemples de médicaments retirés du marché pour raisons de pharmacovigilance

Médicaments	Date de retrait	Effets indésirables observés
VIOXX (rofécoxib)	2004	Augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde (IM) et accidents vasculaires cérébraux (AVC)
HALCION (Triazolam)	2005	Effets indésirables neuropsychiatriques : amnésie antérograde, troubles du comportement
SILOMAT (Clobutinol)	2007	Augmentation de QT de l'ECG, risques de troubles graves du rythme cardiaque
DI-ANTALVIC (Dextropropoxyphène)	2009	Risques d'intoxications mortelles
MEDIATOR (Benfluorex)	2009	Altération des valves cardiaques
PARFENAC Crème (Bufexamac)	2010	Allergies sévères de contact
AVANDIA, AVANDAMET, AVAGLIM (Rosiglitazone)	2010	Accidents vasculaires : IM, AVC
FONZYLANE (Buflomédil)	2011	Hépatites, convulsions, troubles du rythme
NIZORAL (Kétoconazole)	2011	Hépatites graves
VASTAREL (Trimétazidine)	2011	Chutes, syndrome parkinsonien
COMPETACT, ACTOS (Pioglitazone)	2011	Cancer de vessie

IV. Champ d'application

Au sens large, la pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits de santé à usage humain suivants (dispositifs médicaux, produits sanguins labiles, dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, etc). *Stricto sensus*, elle s'applique aux médicaments dont on distingue plusieurs catégories [5] :

- spécialités pharmaceutiques (médicaments princeps et médicaments multi sources)
- préparations magistrales
- préparations hospitalières
- préparations officinales
- produits officinaux divisés
- médicaments immunologiques
- produits de thérapie cellulaire
- médicaments radiopharmaceutiques
- médicaments homéopathiques
- préparations de thérapie génique
- préparations de thérapie cellulaire xénogénique
- produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves
- produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac
- produits stables préparé à partir du sang et de ses composants, qui constituent des médicaments dérivés du sang
- insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme

V. Procédure en pharmacovigilance

La méthodologie comprend :

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables et tout autre problème lié au médicament, par les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients et les industriels du médicament ;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;

- la mise en place d'enquêtes ou d'études observationnelles pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi de plans de gestion des risques ;
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament [2,5]

En général, les notifications spontanées sont enregistrées dans les bases nationales ou internationales de pharmacovigilance au moyen de terminologies standardisées. Leur accumulation permet de générer des signaux ou des alertes. Selon l'OMS, un signal désigne en pharmacovigilance « l'information sur une relation possible entre un médicament et un EI, la relation étant inconnue ou mal documentée à ce jour ». Un signal doit être validé au moyen d'une enquête dont les conclusions conduiront à des mesures correctives telles que le retrait du médicament, la restriction des indications, des lettres d'information aux professionnels de santé ou l'ajout de ces conclusions dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné aux professionnels de santé.

Les méthodes épidémiologiques traditionnelles sont un élément clé dans l'évaluation des EIs. Un certain nombre d'études observationnelles sont applicables à la validation des signaux à partir des notifications spontanées ou des séries de cas.

Les études transversales, les études cas-témoins et les études de cohorte (rétrospectives ou prospectives) sont les types d'études les plus utilisées.

Références

1. **UPPSALA Monitoring Centre.** *Report from the WHO collaborating centre for international drug monitoring: activities July 2010 -June 2011.* Genève; UMC; 2011
10 p.

2. **Montastruc J-L., Sommet A., Lacroix I.** *La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes. Revue du Rhumatisme* 2006 ; 73 :1021–4.
3. **OMS.** *The World Medicines Situation 2011. 3rd Edition. Genève, OMS; 2011; 19 p.*
4. **WHO Programme Members.** *Countries participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring, with year of joining. The Uppsala Monitoring Centre. Available at: <http://www.who-umc.org> (accessed 18 May 2011).*
5. **AFSSAPS.** *Bonne pratiques de pharmacovigilance. France, AFSSAPS. 2011. 50 p.*
6. **OMS.** *Perspectives Politiques de l'OMS sur les médicaments ; Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. OMS ; 2004 .6 p.*
7. **LING M.G., DOLMAN C.L. and BOYD J.R.** *Drug (thalidomide) induced malformation. The Canadian medical association Journal. December 15, 1962 ; Vol.87. N°24.*

Module 2 : Effets indésirables des médicaments

Objectif général

Renforcer les connaissances sur les effets indésirables des médicaments

Objectifs spécifiques

- Définir les effets indésirables des médicaments
- Décrire la classification des effets indésirables
- Citer les principaux effets indésirables des ARV, antipaludiques et antituberculeux.

Introduction

La notion d'effet indésirable n'est pas récente. En effet, c'était déjà une des préoccupations d'Hippocrate avec son célèbre « *primum non nocere* », toujours d'actualité. Depuis les années 1960, l'évaluation du risque dû aux médicaments s'est développée de façon systématique, à travers les systèmes de pharmacovigilance mis en place dans différents pays, dans une perspective de santé publique.

I. Définition

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique (OMS 1972). C'est également toute réaction résultant d'un mésusage, usage abusif, syndrome de sevrage, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, produit défectueux ou de mauvaise qualité (OMS, 2000). La figure 2 montre les circonstances de survenue des effets indésirables.

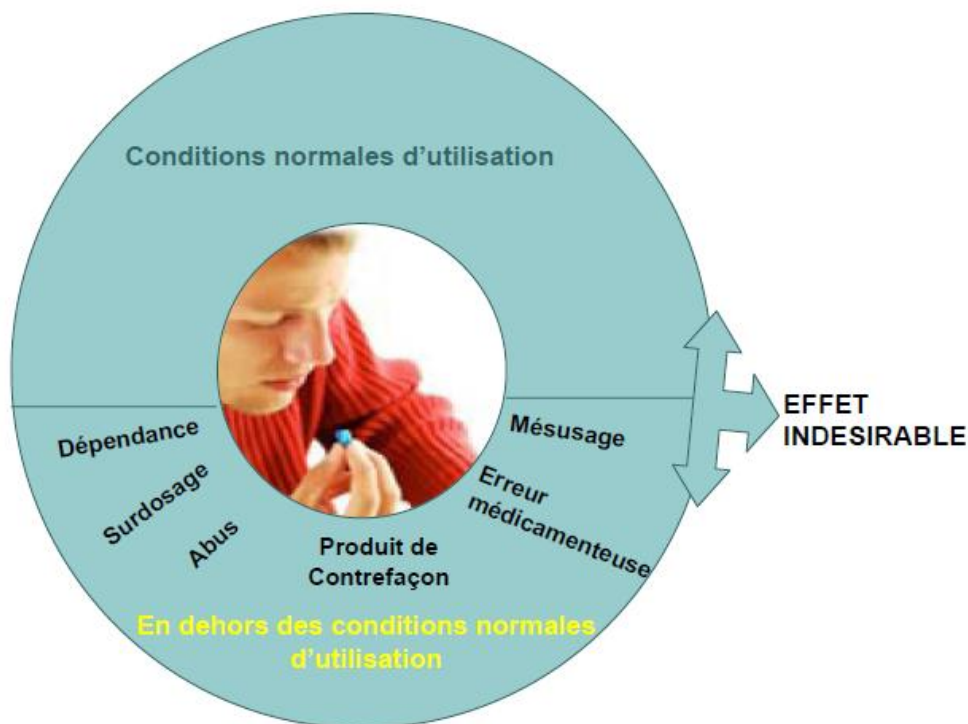


Figure 2: Circonstances de survenue des effets indésirables [8]

II. Supports des effets indésirables

Plusieurs supports ou facteurs sont impliqués dans la survenue d'EIs. Il s'agit de facteurs intrinsèques au médicament, de facteurs liés au terrain, de facteurs liés à l'usage thérapeutique (la pharmacothérapie) et de facteurs liés à l'environnement.

II.1. Facteurs intrinsèques au médicament

Les facteurs intrinsèques aux médicaments pouvant expliquer ou contribuer à la survenue des EIs sont les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du médicament

II.1.1. Propriétés physico chimiques du médicament

La nature et la structure chimiques, la solubilité et la stabilité chimique sont des facteurs pouvant être à la base des effets indésirables. La liposolubilité de certains médicaments explique leur accumulation dans les tissus adipeux du corps ou leur

important taux de fixation aux protéines plasmatiques [15]. Par exemple, l'éfavirenz présente un taux de fixation aux protéines plasmatiques de 99%.

II.1.2. Propriétés pharmacologiques du médicament

Les propriétés pharmacologiques d'un médicament comprennent : la cinétique ou le parcours dans l'organisme, la pharmacodynamie ou mécanisme d'action et les effets pharmacologiques.

Pour qu'un médicament exerce son effet thérapeutique, il est indispensable que le principe actif atteigne son site d'action à une concentration suffisante. Cette concentration dépend de la dose administrée et aussi de la vitesse de résorption. A partir du sang où il peut d'ailleurs être fixé aux protéines plasmatiques, le médicament se distribue dans tout l'organisme, en particulier au niveau des sites d'action (biophase) et des zones de dépôts tissulaires. Il subit aussi un certain nombre de biotransformation et il est excrété sous forme active ou inactive, de métabolite ou inchangée. Ces divers processus régulent le devenir du médicament dans l'organisme (figure 3).

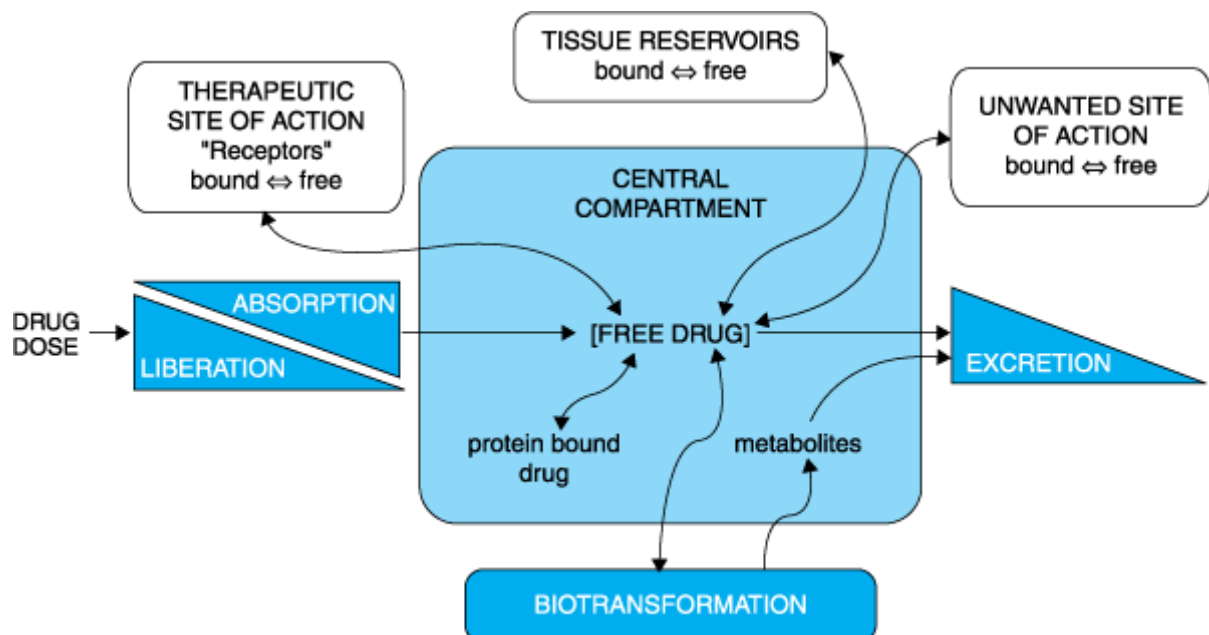


Figure 3: Relation entre l'absorption, la distribution, la biotransformation, l'excrétion du médicament et sa concentration au niveau des sites d'action [14]

La cinétique ou déplacement du médicament dans l'organisme permet sa distribution au niveau des sites d'action. Toutefois, le médicament selon ses caractéristiques physico chimiques et la spécificité du terrain peut diffuser vers d'autres zones de l'organisme pouvant être à la base d'effets indésirables.

L'action du médicament a lieu au niveau de la biophase (tissus actifs). La pharmacodynamie étudie l'interaction du médicament avec son support d'action : ses mécanismes moléculaires et cellulaires, ses effets (nature et intensité). La résultante de l'interaction d'un médicament avec son support est l'effet pharmacologique. La localisation d'un même support d'action peut se faire dans plusieurs tissus ou organes. Ainsi, l'interaction peut avoir lieu dans un organe qui n'est pas impliqué dans l'effet pharmacologique souhaité. Ceci explique l'observation de plusieurs effets pharmacologiques : l'effet pharmacologique exploité pour l'indication thérapeutique et les effets latéraux ou secondaires des médicaments qui ne sont pas toujours dénués de nocivité. Ces effets secondaires peuvent apparaître parfois comme des effets indésirables car nocifs et non recherchés.

II.1.3. Interactions médicamenteuses

En pharmacologie, l'interaction médicamenteuse désigne une modification *in vivo* des effets d'un médicament par un autre médicament. L'interaction peut être pharmacocinétique : par exemple, la modification des concentrations d'un médicament sous l'influence d'un autre. Les médicaments inducteurs ou ceux inhibiteurs enzymatiques peuvent être responsables de ces modifications de concentrations. Les inhibiteurs des protéases sont des inhibiteurs de l'enzyme hépatique de type CYP3A4. L'association des ARV de ce groupe, avec des antipaludiques comme la quinine ou l'halofantrine peut réduire la biotransformation de l'antipaludique avec un risque de toxicité cardiaque [16].

Elle peut être aussi pharmacodynamique par interaction d'un médicament au niveau de l'action sans modification de sa pharmacocinétique. Il peut s'agir d'antagonisme ou de synergie.

II.2. Facteurs liés au terrain

Ce sont des facteurs liés à l'individu : les âges extrêmes, le polymorphisme génétique, les pathologies associées.

II.2.1. Ages extrêmes

- La période périnatale :

- modification des processus d'absorption, retard d'élimination des médicaments exposant à un risque potentiel de surdosage.
- L'immaturation de la barrière hémato-encéphalique et des enzymes de biotransformation, par exemple dans la glycoconjugaison.
- Le tissu osseux en croissance séquestre des médicaments ou des toxiques
- Les particularités biochimiques du globule rouge prédisposent le nouveau-né à des hémolyses médicamenteuses.

- Le sujet âgé : par diminution de l'excrétion rénale par abaissement de la filtration glomérulaire et de la polymédication.

II.2.2. Facteurs génétiques

La majorité des sites d'action et de transformation des médicaments étant soumis à un déterminisme génétique, un polymorphisme peut être selon les individus, à l'origine de grandes variations dans le métabolisme ou la réponse à un médicament donné. Par exemple, les troubles neuropsychiques avec l'éfavirenz sont corrélés à la concentration plasmatique du médicament qui est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP2B6. Une étude a été publiée en 2007 sur la concentration en éfavirenz et l'existence des isoformes du cytochrome catabolisant l'éfavirenz. Elle montre que la concentration plasmatique en éfavirenz excédait 47 ng/mL après 121 jours de traitement chez 5% des sujets portant les isoformes CYP2B6 516GG et CYP2B6 516GT, 29% chez les sujets CYP2B6 516TT développant fréquemment les effets neurologiques [13].

II.2.3. Pathologies associées

Les insuffisances hépatique et rénale représentent les terrains de prédilection dans l'apparition des effets indésirables des médicaments en raison des perturbations du métabolisme du médicament.

II.3. Facteurs liés à l'usage : gestion du médicament, prescription, dispensation, administration

Une altération du médicament avec perte de la qualité pharmaceutique à la suite de mauvaises conditions de conservation du médicament, une erreur de prescription, de dispensation ou d'administration sont des facteurs pouvant contribuer à la survenue d'EIs.

II.4. Facteurs liés à l'environnement

- L'exposition au soleil favorise l'apparition de réactions de phototoxicité ou de photosensibilisation ;
- L'alimentation peut interférer avec le métabolisme de certains médicaments : accidents hypertensifs sous IMAO lors de la prise d'aliments riches en tyramine (fromages par exemple) ;
- L'activité professionnelle peut exposer à des toxiques (insecticides, hydrocarbures, ...) qui interfèrent avec le métabolisme des médicaments.

III. Classification des effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être classés selon plusieurs critères [8]:

- La fréquence,
- La gravité,
- Le mécanisme de survenue,
- La prévisibilité,
- La nature (organe atteint).

III.1. Selon la fréquence

On distingue selon la fréquence :

- les effets très fréquents ($\geq 1/10$)
- les effets fréquents ($1/100 \leq \text{fréquence} \leq 1/10$)
- les effets peu fréquents ($1/1000 \leq \text{fréquence} \leq 1/100$)
- les effets rares ($1/1000 \leq \text{fréquence} \leq 1/10000$)
- les effets très rares ($1/10000 \leq \text{fréquence} \leq 1/100000$)

III.2. Selon le degré de gravité

On distingue selon la gravité :

- les effets indésirables graves qui peuvent être létaux, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquer ou prolonger une hospitalisation ou des atteintes congénitales;
- les effets indésirables sévères qui nécessitent en plus de l'arrêt du traitement des soins supplémentaires ;
- les effets indésirables modérés ou banals qui sont des effets indésirables ni graves ni sévères.

III.3. Selon la prévisibilité

- les effets indésirables attendus lorsqu'il s'agit d'effets indésirables mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice ;
- les effets indésirables inattendus lorsqu'il s'agit des effets indésirables dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

III.4. Selon le mécanisme de survenue

On distingue :

- les effets de type A (pour *Augmented*), lorsque ceux-ci résultent d'une majoration de l'effet pharmacodynamique du médicament (par exemple : sédation sous benzodiazépine myorelaxante) ;
- les effets de type B (pour *Bizarre*), il s'agit d'effets non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament. Ils sont liés à

l'individu. Le mécanisme peut être immuno-allergique (choc anaphylactique par exemple) ou non, indépendant de la dose et imprévisible. Ils ne surviennent que chez une minorité de patients. Les réactions allergiques nécessitent une sensibilisation préalable du patient.

Les réactions non immuno-allergiques peuvent être :

- des réactions pseudo-anaphylactiques (anti inflammatoires non stéroïdiens et crises dyspnéiques) ; les médicaments les plus souvent impliqués dans ce type de réaction sont l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les produits de contraste radiologique, les narcotiques (la codeine) et les curares.
 - de réactions idiosyncrasiques : patients prédisposés, porteurs d'un déficit enzymatique (hémolyse provoquée par les sulfamides ou la primaquine en cas de déficience en G6PD, hyperthermie maligne sous halothane ou neuroleptiques, hyperplasie gingivale à la phénytoïne).
- les effets de type C (pour *Continuous*), il s'agit d'effets qui surviennent à long terme (pharmacodépendance, effets rebond par exemple) ;
 - les effets de type D (pour *Delayed*) : cas d'effets retardés (carcinogènes, tératogènes).
 - les effets de type E (pour *End of use*) : effet survenant en fin de traitement (Cas du syndrome de sevrage)
 - les effets de type F (pour *Failure*) : les échecs de traitement ou les cas d'inefficacité sont classés dans cette catégorie.

Le tableau II compare les Caractéristiques des effets indésirables de types A, B et C.

Tableau II : Caractéristiques comparées des effets indésirables de types A, B et C

	TYPE A	TYPE B	TYPE C
Fréquence	>1%	< 1%	Rare
Dose dépendance	OUI	NON	NON
Chronologie d'apparition	± Suggestive	Très suggestive	Non suggestive
Mortalité	+	+++	+
Mécanisme	Pharmacologique	Immuno-allergique	Toxicité chronique
Arrêt Commercialisation	NON	OUI	NON
Réversibilité	OUI	OUI	NON
Ré administration	Possible	Contre indiquée	Contre indiquée

+ : peu fréquent ; +++ : très fréquent

IV. Effets indésirables des médicaments des trois maladies prioritaires au Burkina Faso

Les effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge du VIH (tableau III) du paludisme (tableau IV) et de la tuberculose (tableau V) peuvent revêtir des tableaux cliniques divers : atteintes des lignées sanguines, atteintes

hépatiques, cutanées, neurologiques, rénales, endocriniennes, digestives, etc. La difficulté première est donc d'identifier l'effet indésirable, en termes de diagnostic positif et différentiel.

Tableau IIIa : Effets indésirables de quelques médicaments de l'infection à VIH

Médicaments	Effets indésirables
Cotrimoxazole comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles généraux : hyperthermie, œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes • Manifestations cutanées : éruption cutanée prurigineuse, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell, érythème pigmenté fixé • Troubles digestifs : nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhées, colite pseudomembraneuse, pancréatites • Troubles hépatiques : hépatite cholestatique, élévation des transaminases et de la bilirubine. • Manifestations hématologiques : thrombopénie, leuco-neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, • Manifestations neurologiques : neuropathies, méningites aseptiques, ataxie, convulsions, vertiges, tremblements • Troubles musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies, rares cas de rhabdomyolyse • Troubles métaboliques : hyperkaliémie, acidose métabolique, hyponatrémie, hypoglycémie • Troubles rénaux : néphropathie interstitielle, augmentation isolée de la créatininémie, cristallurie
Zidovudine comprimé	Eruption cutanée, anémie, cytopénie, myopathie, hépatite, acidose lactique, myalgie
Lamivudine comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Atteintes hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, anémie, thrombocytopenie, aplasie érythrocytaire • Troubles du système nerveux : céphalées, insomnie, neuropathie périphériques • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, alopecie • Atteintes hépato-biliaires : hépatite, élévation transitoire des enzymes hépatiques • Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhée, pancréatique, élévation de l'amylasémie <p>Troubles généraux : fatigue, malaise, fièvre</p>
Efavirenz comprimé	Eruption cutanée, vertiges, trouble de l'humeur, hypersensibilité, hépatites
Névirapine comprimé	Exanthème simple, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, hypersensibilité, hépatites

Tableau IIIb : Effets indésirables de quelques médicaments de l'infection à VIH

Médicaments	Effets indésirables
Lopinavir/ritonavir comprimé	Exanthèmes simples, saignement spontané, risque d'hématome chez les hémophiles, diarrhée, troubles digestifs, hépatites,
Abacavir comprimé	Exanthèmes simples, hypersensibilité
Ténofovir comprimé	Insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi (tubulopathie rénale proximale), néphrite interstitielle, diabète insipide, rhabdomyolyse, ostéomalacie, faiblesse musculaire, myopathie, stéatose hépatique, atteintes hépatites (ASAT, ALAT, γ GT), Pancréatite, acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie, rash cutané, thrombocytopenie, dyspnée, réaction allergique, asthénie
Emtricitabine comprimé	Thrombocytopenie, pancréatite, pyrexie, acidose lactique
Didanosine comprimé	Pancréatite, neuropathie périphérique (engourdissements, picotements, sensation de brûlure, douleur ou faiblesse aux mains ou aux pieds), sécheresse buccale, modification du goût, nausées et vomissements, diarrhée, acidose lactique, maux de tête, fièvre, insomnie, étourdissements, éruption cutanée, douleurs musculaires et articulaires et légère confusion. Très rarement, leucopénie et anomalie de la fonction du foie, hyperuricémie
Raltégravir comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables très fréquents : diarrhée, états nauséux, maux de tête. • Effets indésirables fréquents : sensation de malaise, douleurs abdominales, fatigabilité anormale. • Effets indésirables peu fréquents : crise cardiaque, palpitations, neutropénie, anémie, neuropathies, somnolence, trouble visuel, vertiges, saignements de nez, dépression, insomnie, rêves anormaux, anxiété, inflammation de la langue, vomissements, douleurs gastro-intestinales, constipation, flatulence, infection cutanée, herpès, besoin fréquent d'uriner, perturbation de la fonction rénale, rougeur cutanée, sécheresse cutanée, rash, démangeaisons, acné, sueurs nocturnes, douleur des extrémités, douleur articulaire, musculaire et osseuse, crampes, diabète, obésité, troubles lipidiques, augmentation de l'appétit, réaction allergique, perturbation de la fonction hépatique, troubles de l'érection, développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.
Darunavir comprimé	Rêves anormaux, gynécomastie, hépatites aiguës, syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité, lipodystrophie, prurit, rash, urticaire, myalgie, ostéonécrose, anorexie, risque de survenue de diabète, asthénie, fatigue, céphalée, nausées, vomissements, pancréatite aiguë, dyspepsie, diarrhée, flatulence, œdèmes de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse [JANSSEN-CILAG ; Notice du PREZISTA. Octobre 2009]

Tableau IVa : Effets indésirables de quelques antipaludiques

Médicaments antipaludiques	Effets indésirables
Artésunate amodiaquine comprimé	<p>Artésunate :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets cutanés : Prurit • Troubles digestifs modérés : nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale • Troubles neurosensoriels : vertiges, céphalées, acouphènes • Troubles hématologiques : neutropénie, • Troubles hépatiques : élévation des enzymes hépatiques, • Effets cardiaques : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme <p>Amodiaquine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • agranulocytose, hépatites, • nausée, vomissement, diarrhée ou constipation • pigmentation du palais, de la face et du cou
Artémether luméfantrine comprimé	<p>Artémether : idem que pour l'artésunate, auxquels s'ajoutent des effets neurotoxiques de type ataxie, troubles du langage</p> <p>Luméfantrine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles neurosensoriels : maux de tête, fatigue, vertiges, troubles du sommeil • Arthralgie, myalgie, anorexie, toux • Effet cardiaque : palpitations • Effets cutanés : prurit, rash • Troubles digestifs : douleur abdominale, diarrhée, vomissement • Trouble de la vision

Tableau IVb : Effets indésirables de quelques antipaludiques

Médicaments antipaludiques	Effets indésirables
Sels de Quinine comprimé et injectable	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique aiguë, parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique), hypoglycémie sévère chez la femme enceinte • Cinchonisme : acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées • Hypoglycémie, Convulsions à forte dose • Allongement du QTc puis troubles du rythme et de la conduction
Sulfadoxine-pyriméthamine comprimé	Augmentation des transaminases, syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, rash, urticaire , anomalies hématologiques (leucopénie, agranulocytose, thrombopénie et pancytopenie), altération de la fonction rénale, dyspnée, pleurésie, infiltrat pulmonaire éosinophilique ou non, œdème non cardiogénique, polyradiculonévrites et vascularites, rares troubles gastro-intestinaux

Tableau Va : Effets indésirables de quelques antituberculeux

Médicaments antituberculeux	Effets indésirables
Isoniazide comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathies périphériques : Névrite optique rétrobulbaire. Convulsions : Troubles psychiques à type d'excitation, d'insomnie, d'euphorie voire une psychose réversible • Atteinte hépatique : hépatite symptomatique • Effets indésirables cutanés : acné, rash érythémateux, la photosensibilisation et plus rarement la pellagre • Autres effets indésirables : fièvre isolée les premières semaines de traitement, un syndrome d'hypersensibilité ou « Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Pancréatite aiguë Gynécomastie et syndrome de Cushing
Pyrazinamide comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables hépatiques : hépatite cytolytique rare • Effets indésirables cutanés : rash maculopapuleux diffus et précoce avec prurit et douleurs abdominales suggérant un mécanisme anaphylactique ou anaphylactoïde. érythème polymorphe, photosensibilisation, acné, pellagre • Effets indésirables articulaires : arthralgies • Effets indésirables gastro-intestinaux : nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anorexie et les douleurs abdominales
Éthambutol comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables oculaires : névrite optique rétrobulbaire : Baisse de la vision périphérique : par atteinte rétinienne • Autres effets indésirables : réactions cutanées allergiques : éruption morbilliforme, lésions purpuriques ou de simples réactions prurigineuses, hyperbilirubinémie modérée, choc anaphylactique, hyper uricémie rarement symptomatique, neuropathies sensitivomotrices rares, troubles neuropsychiques : vertiges, céphalées, Insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle, neutropénie, hyper éosinophilie avec infiltrat pulmonaire

Tableau Vb : Effets indésirables de quelques antituberculeux

Médicaments antituberculeux	Effets indésirables
Rifampicine comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables hépatiques : cholestase hépatique, augmentation des taux sériques des transaminases • Effets indésirables gastro-intestinaux : nausées, douleurs abdominales et les vomissements L'intolérance digestive Colite pseudomembraneuse • Effets indésirables immuno-allergiques : réaction de type I, réaction de type II, réaction de type III :
Streptomycine comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité auditive : manifestations vestibulaires, manifestations cochléaires • Toxicité rénale : atteinte rénale souvent asymptomatique avec élévation isolée de la créatininémie • Atteintes hématologiques de type immuno-allergique : anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie et agranulocytose. • action curarisante : par blocage de la transmission neuromusculaire. Il peut alors être à l'origine de paralysie flasque et d'une atteinte respiratoire pouvant évoluer vers la détresse.

Références

1. **UNION EUROPEENNE.** Directive 2000/38/CE. Journal Officiel des Communautés européennes du 10.06.2000.
2. **AFSSAPS.** Bonne pratiques de pharmacovigilance. Aout 2011. 50p.
3. **LAGRANGE-XELOT M., MOLINA J-M.** effets indésirables induits par les traitements antirétroviraux. Presse Med 2005 ; 34 : 1571-8.
4. **MINISTERE DE LA SANTE.** Normes et protocoles de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH au Burkina Faso. 3^e édition. Ministère de la santé ; 2009.147p.
5. **Leclercq P., Roudière L., Virad J-P.** Complications graves des traitements antirétroviraux. Réanimation 13 (2004) 238-248.
6. **Haramburu F., Miremont-Salame G., Macquain K.** effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité. Rev. Rhum, 2002 ; 69 : 346-8.
7. **Rouveix. B.** Effets indésirables des antimalariques, cardiotoxicité exclue. Médecine et maladies infectieuses. Editions scientifiques et médicales. Paris : Elsevier ; 1999 : 29 :326-332.
8. **Benkirane R.** Les effets indésirables des médicaments. Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance. Centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc.
9. **OMS.** Directives pour le traitement du paludisme. 2^e édition. Genève, OMS ; 2011 .179 p.
10. **MINISTERE DE LA SANTÉ.** Directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso. Ministère de la santé. 2010. 17p
11. **PRESCRIRE REDACTION.** Dérivés de l'artémisinine et paludisme. Tome 27 N°290. Décembre 2007 P913-920.OMS.
12. **Aouama K., Chaabane A., Loussaief C.** Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 253–261
13. **Ingelman-Sundberg M., Sim S. C., Gomez A., Rodriguez-Antona C.** Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapy: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacology & Therapeutics 116 (2007) 496–526

14. **Goodman and Gilman's.** *The pharmacological basis of therapeutics.* 11th edition, Associate Editors.
15. **Landry Y. et Gies J-P.** *Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique.* 2^{ème} édition. Paris, Dunod, 2009.
16. **Dariosecq J.M., Taburet A.M. et Girard P.M.** *Infection VIH. Mémento thérapeutique.* Paris, Doin, 2005.

Module 3 : Notification des effets indésirables des médicaments

Objectif général

Renforcer les capacités à notifier les effets indésirables.

Objectifs spécifiques

- Utiliser la fiche de pharmacovigilance ;
- Comprendre l'importance des éléments d'une fiche de notification ;
- Comprendre l'importance de la qualité du remplissage de la fiche.

Introduction

Le système national de pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des événements indésirables liés aux médicaments. Selon la définition de « l'International conference on harmonisation » (ICH), une notification spontanée est une communication de la part des professionnels de santé ou des patients aux autorités réglementaires, aux organisations sanitaires (OMS, Centres de pharmacovigilance...) ou à l'industrie pharmaceutique, décrivant la survenue d'un ou de plusieurs événements indésirables chez un patient traité par un ou plusieurs médicaments qui ne provient pas d'une étude ou d'un système de recueil systématique des données.

La notification est une méthode passive et peu onéreuse. Elle a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription, au décours de leur mise sur le marché. Toutefois, l'évaluation ultérieure de la relation de cause à effet n'est possible sans une collecte aussi complète que possible des informations de la fiche de notification.

La notification spontanée joue un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance après la mise sur le marché d'un médicament. Elle représente la méthode de base pour la détection des signaux liés aux effets indésirables médicamenteux.

Au Burkina Faso, la notification des événements indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament est réalisée à travers le remplissage d'une fiche de notification ou fiche nationale de pharmacovigilance qui est transmise à une structure du système national de vigilance.

La fiche de notification est mise à la disposition des professionnels de santé par les services de la pharmacie au niveau régional, district et hospitalier ainsi que les responsables des ordres professionnels.

I. Eléments de la fiche nationale de pharmacovigilance

La notification doit se faire sur la fiche de notification conçue à cet effet et comportant les éléments suivants :

- **Données sur le patient**
 - nom prénom, âge, sexe, taille, poids, statut matrimonial, adresse et téléphone
 - antécédents médicaux, accidents médicamenteux antérieurs
- **Données sur le(s) médicament(s) pris par le patient**
 - désignation, forme, dosage, fabricant, N° de lot
 - date de début et d'arrêt du traitement
 - posologie et voie d'administration
 - motif de la prescription
- **Données sur le(s) effet(s) indésirable(s)**
 - description
 - délai d'apparition après la prise médicamenteuse
 - évolution à l'arrêt du médicament
 - traitement correcteur
 - notion de ré administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée
 - diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic, facteurs associés favorisant l'apparition de l'effet indésirable
 - gravité et évolution de l'effet indésirable
- **Données sur le notificateur** : nom et prénom, qualification, contact et signature

En résumé, une notification doit comporter quatre éléments identifiables et bien renseignés :

- un patient
- un ou des médicament(s)
- un ou des effets indésirables
- un notificateur

II. Présentation et guide pour le remplissage de la fiche nationale de pharmacovigilance

II.1. Présentation de la fiche nationale de pharmacovigilance

La fiche nationale de pharmacovigilance est la fiche de notification des évènements indésirables. C'est un formulaire jaune comprenant quatre parties correspondant aux éléments essentiels d'une fiche. Les différentes structures du système sont tenues à la confidentialité des données concernant le patient et le notificateur.

FICHE DE PHARMACOVIGILANCE

1. DONNEES SUR LE PATIENT							
1.1. IDENTIFICATION							
Nom et prénom : N° dossier :	Département :	Ville / Commune :	Village/Quartier/ Secteur :	Tél ou autre adresse:			
Profession : Statut matrimonial :	Date de naissance ou Age :	Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Poids (kg)	Taille (cm)			
Grossesse <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, Date Dernières Règles : ____ / ____ / ____ ou		1 ^{er} <input type="checkbox"/> , 2 ^{ème} <input type="checkbox"/> ou 3 ^{ème} <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse <i>Cochez les cases correspondantes</i>				
1.2. FACTEURS DE RISQUES ; ANTECEDENTS MEDICAUX ; REACTIONS ANTERIEURES A DES TRAITEMENTS							
Facteurs de risque : <input type="checkbox"/> Tabac <input type="checkbox"/> Alcool <input type="checkbox"/> Traitement chronique <input type="checkbox"/> Remède traditionnel (préciser) :							
<input type="checkbox"/> Pharmacodépendance <input type="checkbox"/> Erreur thérapeutique (préciser) :							
Antécédents médicaux et chirurgicaux pertinents, réaction antérieure à un produit de santé :							
<i>Ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire</i>							
2. DONNEES SUR LE(S) MEDICAMENTS PRIS PAR LE PATIENT*							
Désignation (Nom Commercial et/ou DCI, forme, dosage, conditionnement)	Fabricant, N° de lot, date péremption	Lieu de délivrance	Voie d'admin.	Posologie	Date de prise		Motif du traitement**
					Début	Dernière prise	
(1)							
(2)							
(3)							
(4)							
(5)							
(6)							
<input type="checkbox"/> Prescription médicale <input type="checkbox"/> Automédication <input type="checkbox"/> Autres (précisez) : <i>Préciser le numéro du médicament correspondant à l'item coché</i>							
*Lister les médicaments en commençant par le ou les médicament(s) le(s) plus suspecté(s)							
**Mentionner ce qui a motivé l'utilisation du médicament							
S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> Par le nouveau-né <input type="checkbox"/> Lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> Par la mère durant sa grossesse au 1 ^{er} <input type="checkbox"/> , 2 ^{ème} <input type="checkbox"/> ou 3 ^{ème} <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse <i>Cochez les cases correspondantes</i>							
3. DONNEES SUR LE(LES) EFFET(S) INDESIRABLE(S)							

Description de l'effet indésirable (EI) :		
<i>Ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire.</i>		
Date d'apparition de l'effet : ____ / ____ / ____	Indiquez le délai d'apparition après la prise du ou des médicaments (en heures ou jours) : (1) ____ (2) ____ (3) ____ (4) ____ (5) ____ (6) ____	
Réapparition de l'effet après réintroduction du ou des médicaments: (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/> (5) <input type="checkbox"/> (6) <input type="checkbox"/> <i>Cochez la case du n° du médicament</i>		
Prise en charge	Diminution de la dose du ou des médicaments: (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/> (5) <input type="checkbox"/> (6) <input type="checkbox"/> <i>Cochez la case du n° du médicament</i>	=> Si oui, l'effet a-t-il diminué <input type="checkbox"/> , disparu <input type="checkbox"/> ou s'est-il maintenu <input type="checkbox"/> ? ou non applicable <input type="checkbox"/>
	Arrêt d'un ou des produits : (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/> (5) <input type="checkbox"/> (6) <input type="checkbox"/> <i>Cochez la case du n° du produit</i>	=> Si oui, l'effet a-t-il diminué <input type="checkbox"/> , disparu <input type="checkbox"/> ou s'est-il maintenu <input type="checkbox"/> ? ou non applicable <input type="checkbox"/>
	Examens Complémentaires: (1)..... (2)..... (3)..... (4).....	Résultat : (1)..... (2)..... (3)..... (4).....
	Traitement correcteur (précisez):	
Gravité	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Pronostic vital mis en jeu <input type="checkbox"/> Incapacité permanente <input type="checkbox"/> Malformation congénitale <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autres (précisez): <i>Cochez les cases correspondantes</i>	
Evolution	<input type="checkbox"/> Guéri sans séquelle <input type="checkbox"/> Guéri avec séquelles <input type="checkbox"/> (préciser) <input type="checkbox"/> Pas encore guéri <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Inconnue <i>Cochez les cases correspondantes</i>	

4. DONNEES SUR LE NOTIFICATEUR	
Nom / Prénom (s) : Qualification : Téléphone / Fax : E-mail : Région sanitaire : District sanitaire : Formation Sanitaire : Service :	Date de notification Cachet et signature

NOTE D'INFORMATION

Notifier les effets indésirables pour tous les médicaments y compris les médicaments issus de la médecine et pharmacopée traditionnelle;
Notifiez même si :

- Vous n'êtes pas sûr que le ou les produits pris par le patient soient la cause de l'effet indésirable ;
- Vous ne disposez pas de toutes les informations au niveau de la fiche ;
- Ce n'est pas vous qui avez prescrit les médicaments.

Tout professionnel de santé ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit de santé, doit en faire la déclaration immédiate en remplissant cette fiche de notification et en l'envoyant au « Point focal Pharmacovigilance » le plus proche ou directement à la DGPML.

Le service de Pharmacovigilance de la DGPML est à votre disposition pour recevoir toutes vos demandes de renseignement concernant des problèmes liés à l'utilisation des médicaments et autres produits de santé : effets indésirables, échecs thérapeutiques, interactions médicamenteuses, utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite, problèmes de qualité d'un médicament, défaut d'emballage ou d'étiquetage
 Contacts du service de pharmacovigilance :

- **Téléphone : (+226) 50 32 46 60 ou (+226) 50 50 87 85**
- **E-mail : pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf**

II.2. Guide de remplissage

II.2.1. Données sur le patient

Il est important de disposer d'informations sur la personne ayant subi l'événement indésirable :

- pour pouvoir la contacter, lorsque des informations importantes pour conclure sur la responsabilité du produit de santé dans la survenue de l'événement indésirable manquent (nom et prénom, N° de téléphone ou e-mail)
- pour détecter d'éventuels doublons (le même événement indésirable présenté par une même personne notifié plusieurs fois) : caractéristiques du patient (âge, sexe, poids, taille, résidence...);
- pour comprendre pourquoi l'événement indésirable est survenu chez cette personne en particulier (antécédents médicaux et facteurs de risque etc.) ;

Les antécédents médicaux désignent l'ensemble des maladies et affections dont a souffert le patient mais aussi ses proches parents. Tout antécédent médical peut favoriser la survenue d'un effet indésirable. L'analyse d'un effet indésirable prend donc en compte l'état de santé général du patient. C'est pourquoi il faut notamment préciser la présence de toute maladie chronique telle qu'un diabète par exemple.

Dans tous les cas, l'anonymat de la personne est préservé.

- **L'âge et le sexe** : L'âge et le sexe sont des paramètres importants pour l'évaluation de l'événement indésirable décrit. Par exemple, les sujets âgés ou les enfants sont généralement plus fragiles et les effets indésirables se manifestent souvent de façons différentes selon l'âge et l'état de santé général.
- **La résidence du patient** : Tout comme la date de naissance et le sexe, le département de résidence constitue un outil qui permet de détecter les doublons. En outre, si un même événement indésirable est retrouvé chez des patients d'un même département, cela peut, par exemple, mettre les autorités sanitaires sur la piste d'un problème lié à un même lot de médicaments ou à une pratique médicale locale non conforme aux recommandations de bon usage.

II.2.2. Données sur le ou les médicament(s) pris par le patient

Pourquoi faut-il donner des informations précises et détaillées sur le ou les médicaments pris par le patient dans la période précédant la survenue de l'événement ?

- **Nom du ou des médicament(s)** : Il est absolument indispensable de donner le nom exact du médicament. Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'événement indésirable et le produit de santé. La notification ne sera pas prise en compte. Le nom exact d'un médicament doit permettre de retrouver des informations telles que :
 - sa composition : substance(s) active(s) et excipient(s)
 - le dosage, dans le cas où il existe différents dosages pour un même médicament/produit de santé ;
 - la galénique, c'est-à-dire la forme sous laquelle se présente le médicament (poudre pour solution buvable, comprimé, sirop, suppositoire, etc.) ;
 - le fabricant ou l'exploitant.

De plus, afin d'évaluer un événement indésirable et de déterminer si le médicament est responsable de ce dernier, différents éléments sont pris en compte, notamment :

- **la voie d'administration** (voie orale, voie injectable, inhalation, patch, voie vaginale, rectale, etc.) et **la dose administrée** sont des informations importantes. En effet, une mauvaise utilisation d'un médicament ou un mauvais dosage peuvent être à l'origine de la survenue d'un événement indésirable.
- **les dates de traitement** : les dates de début et de fin de traitement permettent d'estimer la durée pendant laquelle le patient a été exposé au médicament. Cette durée est un paramètre important pour l'évaluation de la responsabilité du médicament dans la survenue d'événements indésirables. Exemple, certains effets indésirables ne se manifestent qu'après une certaine durée de traitement par un médicament. Il est donc important de savoir avec précision combien de temps le patient a suivi le traitement avant d'avoir un événement indésirable, et le cas échéant, le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement.
- **le numéro de lot** : Le numéro de lot figure sur l'emballage du médicament. Ce numéro permet de suivre un produit de sa fabrication jusqu'à son administration. Un événement indésirable peut aussi être lié à un défaut de qualité d'un produit de santé. Si le numéro de lot est précisé dans la fiche de notification, on peut facilement retrouver le lot incriminé et le cas échéant, le retirer du marché.

II.2.3. Données sur le ou les effet(s) indésirable(s)

Il est important de décrire les manifestations de l'événement indésirable de façon claire et précise. Il peut s'agir d'un descriptif (exemple : des taches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements, etc.) ou d'un diagnostic médical de l'effet indésirable (exemple : érythème pigmenté fixe). Dans ce cas, il faut que le diagnostic ait été fermement posé par un professionnel de santé compétent. Sinon, il faudra privilégier le style descriptif.

- Outre l'événement indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressif, du jour au lendemain, après le repas, etc.), les soins cliniques et para cliniques effectués pour le soulager (ce sont les éléments de prise en charge de l'effet indésirable), en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.
- Vous pouvez joindre à la fiche de notification tout élément supplémentaire permettant de compléter la déclaration (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).
- la date de survenue de l'événement: Il est important de préciser la date d'apparition de l'événement. Par comparaison avec les dates de prescription, on peut ainsi apprécier le délai entre l'administration du produit de santé et la survenue de l'événement.
- **l'évolution:** l'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un produit de santé dans la survenue d'un événement indésirable. Il est donc utile de décrire la prise en charge des manifestations (traitement ou non) et d'expliciter leur évolution : persistance, atténuation voire disparition, apparition de nouvelles manifestations. Par ailleurs, un certain recul peut être nécessaire pour apprécier au mieux la responsabilité d'un produit de santé dans la survenue d'un événement indésirable.

II.2.4. Données sur le notificateur

Il est important de disposer d'informations sur la personne ayant déclaré l'événement indésirable pour pouvoir la contacter, lorsque des informations importantes pour conclure sur la responsabilité du produit de santé dans la survenue de l'événement indésirable manquent (nom et prénom, structure, N° de téléphone ou e-mail)

Dans tous les cas, la confidentialité des données est respectée.

III. Professionnels de santé habilités à notifier

Les professionnels de santé suivants sont habilités à notifier : médecins, pharmaciens, chirurgiens dentistes, sages femmes, maïeuticiens d'Etat, infirmiers, préparateurs d'Etat en pharmacie et les technologistes biomédicaux. Le lieu d'exercice de ces professionnels peut être :

- établissements sanitaires publics et privés (y comprises les officines) ;
- programmes de santé ;
- centres nationaux de recherche ; organismes et institutions nationaux et internationaux en charge de la santé.

Les autres agents de santé, les agents de santé communautaire et les patients doivent déclarer les événements indésirables auprès d'un professionnel de santé habilité à notifier.

IV. Effets indésirables à notifier

Tout effet clinique ou biologique indésirable observé chez un patient susceptible d'être lié à l'utilisation d'un médicament doit être déclaré ; que le médicament ait été prescrit ou non par le notificateur.

Les réactions résultant d'un défaut de qualité des médicaments, les cas d'inefficacité ou d'échec thérapeutique, les abus ou mésusages, les cas de syndrome de sevrage, les effets sur le produit de conception, relèvent aussi de la pharmacovigilance et doivent être déclarés. Les défauts de qualité des médicaments et les manifestations post vaccinales indésirables (MAPI) font l'objet d'une notification à l'aide fiches spéciales conçues à cet effet et disponibles en annexe du présent manuel (Annexe 1).

V. Qualité de la notification

La qualité de la notification influence l'analyse de la relation de cause à effet ou imputabilité. Pour cela, certaines erreurs de remplissage doivent être évitées.

V.1. Erreurs de remplissage

La qualité de la notification influence beaucoup l'analyse de la relation de cause à effet ultérieurement. Ainsi, certaines erreurs de remplissage doivent être évitées.

- l'écriture illisible
- l'oubli des éléments essentiels

- l'utilisation des abréviations médicales non reconnues
- des données imprécises: douleur du pied (musculaire, articulaire?)
- des données ambiguës: allergie médicamenteuse (cutanée, respiratoire ou autre?)
- l'utilisation de termes familiers : ventre gonflé, attraper froid etc.
- la mention du geste réalisé au lieu du diagnostic : gastrectomie ou chirurgie du genou (quelle est la maladie sous-jacente ou l'effet indésirable diagnostiqué?)

V.2. Evaluation de la qualité des fiches de notification

Une fiche doit comporter au minimum les éléments identifiables suivants : le notificateur, un patient, un ou des médicament(s), un ou des effet(s) indésirable(s) identifiables. Ces éléments devront être renseignés aussi complètement que possible. Les informations peuvent être complétées par des données relatives aux conditions d'utilisation du médicament :

- données de stockage/conservation au niveau de la pharmacie
- données d'administration du médicament (respect du schéma thérapeutique : voie, mode de préparation/dilution, intervalle d'administration, durée d'administration pour la perfusion lente...)

La première méthode de cotation de la qualité des fiches développée par l'OMS distingue :

- **une fiche de grade A** : tous les éléments de la fiche sont bien remplis d'emblée
- **une fiche de grade B** : quelques critères manquent, mais l'observation reste exploitable avec la nécessité d'une relance du notificateur
- **une fiche de grade C** : les principaux critères manquent. L'observation est incomplète et inexploitable malgré la relance ou que la relance est impossible.

Plus récemment, une nouvelle méthode OMS, appelée Documentation Grading Completeness Score a été proposée. C'est un système mesurant la quantité et la qualité des des informations lors du remplissage des ICSRs. Deux paramètres sont évalués :

- l'exhaustivité qui est une mesure quantitative du remplissage des notifications et la pertinence qui est une mesure qualitative visant à identifier les informations qui peuvent

renforcer les associations de causalité entre un médicament et un effet indésirable en cours. Concernant l'exhaustivité, un score moyen de remplissage des notifications est calculé.

La qualité d'une déclaration a été cotée par l'UMC de la manière suivante

- score $\leq 0,25$
- score entre 0,25 et 0,75
- score $\geq 0,75$

Le score désigne une note calculée sur un ensemble de critères.

Remarque : La sous notification est un phénomène très important dans les pays en développement. Elle peut retarder la détection d'une alerte et sous-estimer l'ampleur d'un problème. Il existe de nombreuses raisons techniques et psychologiques pouvant expliquer la sous-notification: la méconnaissance de l'intérêt, la charge importante de travail, le sentiment de culpabilité, le lien de causalité non établi, l'envie de publier, le désintéressement...

Conclusion

Toute réaction nocive et non intentionnelle qui survient chez un patient sous traitement est considérée comme un évènement indésirable. Cependant, la déclaration d'un cas est précédée toujours d'une analyse du lien éventuel de causalité entre le médicament et l'évènement. En effet, la déclaration porte toujours sur des médicaments dont on ne peut écarter le rôle dans la survenue de l'évènement. Ainsi, à l'étape de notification, le notificateur procède à une imputabilité basée sur son expertise lui permettant de conclure au lien susceptible d'exister entre le ou les médicaments et le ou les évènements indésirables. Cette évaluation n'est pas systématisée par des méthodes et relèvent plus du jugement d'expert. A cette étape il y a cependant une démarche à suivre pour mieux détecter les effets indésirables ou suspecter une cause médicamenteuse. Il s'agit :

- S'assurer que le médicament prescrit est celui dispensé et actuellement pris par le patient à la dose indiquée (pratique pharmacothérapeutique)
- Evaluer rapidement la chronologie des prises médicamenteuses par rapport à la date de survenue de l'évènement :

- Délai de survenue : apparition de l'évènement indésirable après la prise du médicament
 - Evolution de l'évènement à l'arrêt ou à la diminution du médicament : disparition ou diminution de l'évènement indésirable
 - Conséquence d'une ré administration : réapparition de l'évènement indésirable après introduction du médicament
- Analyser les autres causes non médicamenteuse (**pathologies** pouvant mimer l'évènement indésirable)
 - Dans le cas des toxidermies, la connaissance des médicaments les plus fréquemment impliqués peut aider à affiner l'analyse d'imputabilité dans les situations où le patient a pris plusieurs médicaments.

Ultérieurement et à un niveau supérieur réunissant des compétences pluridisciplinaires, une évaluation systématisée du lien de causalité peut alors être faite. C'est l'imputabilité au sens strict qui sera développée dans le module 4.

REFERENCES

1. *International Conference on Harmonisation (ICH), Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D), Website: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA631.pdf>*
2. **AFSSAPS**. *Bonne pratiques de pharmacovigilance*. Aout 2011. 50p
3. **Décret n°2012 - 1033/ PRES/PM/MS** portant création, missions et organisation d'un système national de vigilance des produits de santé à usage humain (Adopté le 16 novembre 2011 en conseil des ministres).
4. **Arrêté n°2013- 542/MS/CAB** portant organisation du circuit de notification des effets indésirables des produits de santé à usage humain

Exercices de notification

Exercices 1 à 4 du cahier du formateur.

Module 4: L'imputabilité

Objectif général

Acquérir les connaissances pour l'évaluation de la relation de cause à effet

Objectifs spécifiques

- Citer les critères de diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux
- Mettre en application la méthode d'imputabilité

Introduction

Les notifications des cas doivent faire l'objet d'une analyse de la relation de causalité entre l'évènement indésirable et le ou les médicaments administrés, par les comités thérapeutiques au sein des centres hospitaliers et les structures du niveau central (centre national des vigilances, comité technique spécialisé Médicaments et vaccins, commission nationale des vigilances).

En Pharmacovigilance, l'imputabilité est l'évaluation clinique individuelle et systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un évènement indésirable et l'administration d'un médicament.

La finalité de la démarche d'imputabilité est de poser un diagnostic d'effet indésirable médicamenteux par une évaluation de critères.

I. Concepts de base

I.1. La finalité et l'intérêt de l'imputabilité

La finalité et l'intérêt de l'imputabilité sont :

- classer un évènement indésirable comme étant un effet indésirable : c'est la validation de l'évènement indésirable ;
- examiner de façon approfondie la relation causale (recherche d'une preuve) ;
- déclencher un Signal : quantifier l'impact de cet effet indésirable sur la santé publique ;
- constituer un support scientifique pour une prise de décision ;
- assurer la reproductibilité afin de permettre aux utilisateurs d'une même méthode de parler le même langage ;
- échanger les données entre les différents centres de pharmacovigilance ;
- publier des articles scientifiques.

I.2. La problématique

La problématique de l'affirmation du lien de causalité réside dans

- l'absence de spécificité des réactions déclenchées par les médicaments rendant difficile la démonstration de la preuve de l'implication du médicament et l'affirmation par «oui» ou «non» de la relation de cause à effet
- la qualité de la notification qui influence le score d'imputabilité obtenu ;
- l'influence des données bibliographiques (préjugés).

I.3. les éléments à prendre en considération

Les éléments de base à prendre en considération pour l'évaluation des critères de diagnostic sont :

- la physiopathologie de la maladie
- les différentes étiologies de cette maladie
- le mécanisme d'action du médicament
- les données pharmacocinétiques du médicament

I.4. Les critères de diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les critères définis sont d'ordre chronologique et sémiologique.

I.4.1. Les critères chronologiques

On distingue trois critères chronologiques (figure 4) qui sont :

- le délai d'apparition des symptômes après l'introduction du médicament (**Challenge**)
- l'évolution des symptômes après l'arrêt du médicament (**Dechallenge**)
- l'évolution des symptômes après ré administration du médicament (**Rechallenge**)

L'évaluation de ces critères tient compte de la relation entre le mécanisme de survenue de l'évènement et les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du médicament.

Ainsi, les questions suivantes doivent être posées :

Comment apparaît, évolue et disparaît la pathologie en fonction de la prise et de l'arrêt du médicament ? Quel est le temps nécessaire pour le développement de cette

pathologie ? Quelles sont les données pharmacocinétiques du médicament: Pic plasmatique, demi-vie plasmatique et la demi-vie d'élimination ?

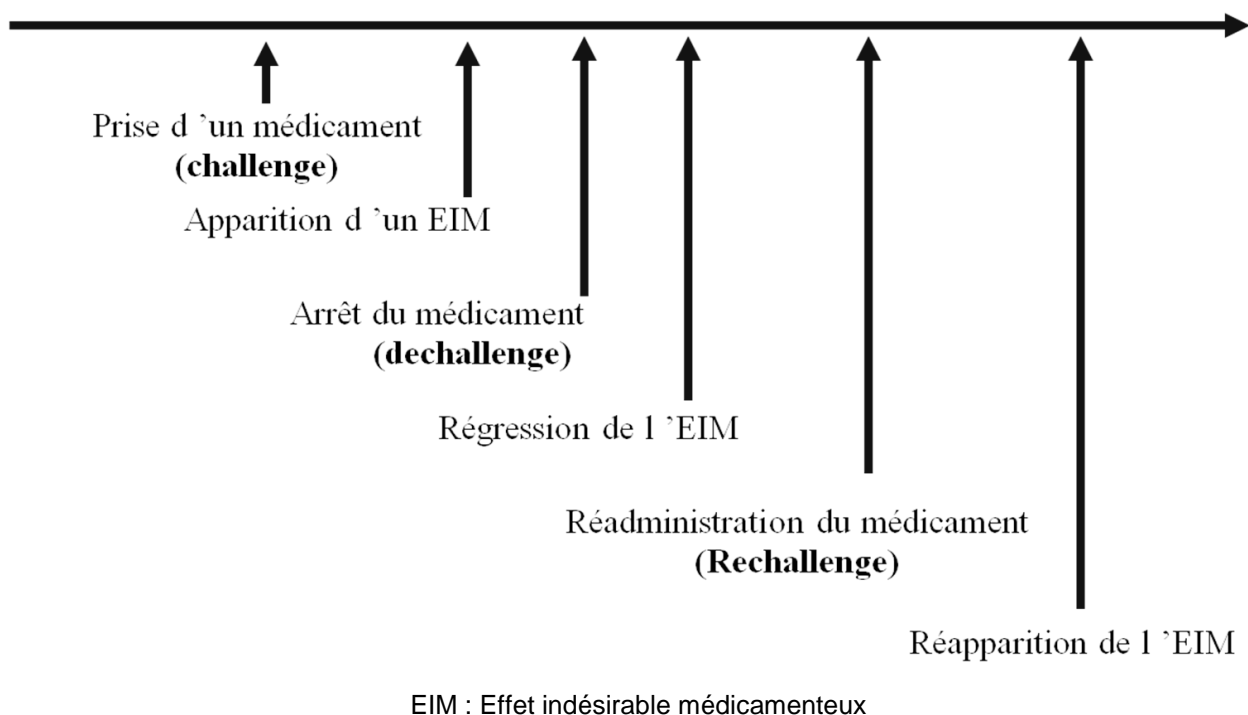


Figure 4 : Chronologie de l'évènement indésirable et définition des critères chronologiques

NB : Ces notions de challenge et rechallenge s'interprètent différemment lorsqu'il s'agit d'un syndrome de sevrage. En effet, l'arrêt du médicament correspond au challenge et la ré administration correspond au dechallenge.

I.4.2. Les critères sémiologiques

Quatre critères sémiologiques ont été définis en relation avec la physiopathologie de l'évènement indésirable, les propriétés pharmacologiques et toxicologiques du médicament suspecté.

- **le rôle des propriétés pharmacologiques du médicament dans la survenue de l'évènement indésirable** : il s'agit de vérifier si l'évènement indésirable pourrait s'expliquer par le mécanisme d'action du médicament.

- **le rôle d'un ou plusieurs facteurs pouvant favoriser l'apparition de l'évènement indésirable** : L'évaluation de ce critère nécessite le renseignement aussi complet que possible des données médicales du patient (facteurs de risques, antécédents médicaux et chirurgicaux, terrain, antécédents de médication...)

- **les résultats d'examens spécifiques prouvant la cause médicamenteuse** : dosages plasmatiques du médicament, recherche d'anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le médicament ou ses métabolites. Il existe cependant très peu de tests spécifiques disponibles.

- **L'absence de causes non médicamenteuses** : l'évaluation de ce critère passe par la recherche des pathologies sous jacentes ou maladies intercurrentes pouvant mimer dans la symptomatologie clinique et/ou biologique, l'évènement indésirable. Ainsi, les examens cliniques et paracliniques complémentaires entrant dans la prise en charge de l'évènement indésirable doivent aussi viser à éliminer les causes non médicamenteuses.

Les données bibliographiques ne constituent pas un critère d'imputabilité intrinsèque. En effet,

- la description de cas semblables dans la littérature ne signifie pas que pour le cas présent, il s'agit d'un effet indésirable médicamenteux ;

- L'absence de description de cas semblables dans la littérature ne signifie pas qu'il ne s'agit pas d'un effet indésirable médicamenteux.

I.5. L'affirmation de la causalité

La démarche d'imputabilité devrait permettre de répondre à la question : «Le médicament est-il responsable de cet événement ? ». La réponse ne peut être : « OUI » ou « NON »

Plusieurs réponses possibles:

- «Le médicament est la cause » : la relation de cause à effet est certaine ;

- «Le médicament peut être une cause » : la relation de cause à effet est probable ;

- «Le médicament a contribué à l'apparition » : la relation de cause à effet est possible ;

- «La cause médicamenteuse est peu probable ou exclue »: la relation de cause à effet est douteuse ;

I.6. La mesure du degré de responsabilité du médicament

La mesure du degré de responsabilité du médicament repose sur l'établissement de tables de décisions construites autour de critères de jugement. Des scores sont établis pour chaque critère afin de quantifier le degré de responsabilité du médicament.

La méthode française est celle retenue au Burkina Faso pour la pratique quotidienne. Toutefois, la méthode OMS reste celle internationalement acceptée.

II. La méthode Française

La méthode Française a été élaborée en 1978 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J. Jouglard. Elle a été actualisée en 1985 par B. Bégaud, J.C. Evreux; J. Jouglard et Lagier puis en 2011 par un cercle de réflexion sur l'imputabilité (CRI) en France (Arimone Y. et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* : 66 (6)). Elle envisage séparément une imputabilité intrinsèque et une imputabilité extrinsèque comme le prévoit les textes réglementaires sur les vigilances au Burkina Faso. En outre, un score d'informativité a été ajouté lors de la dernière mise à jour de la méthode. L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique déterminé. Quand à l'imputabilité extrinsèque, elle est seulement fondée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes (critères chronologiques et sémiologiques). L'appréciation des données ressortant de l'analyse du cas est faite à la lumière des connaissances générales sur l'événement et éventuellement, dans la mesure où elles sont suffisamment spécifiques pour aider l'imputation, sur l'événement en tant qu'effet médicamenteux. Elle fait donc abstraction de notions bibliographiques sommaires (du type effet « connu » ou « inconnu » du médicament). Par convention, l'imputabilité intrinsèque doit être établie séparément pour chaque médicament, sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés (qui devront cependant toujours être mentionnés dans les rapports concernant le cas).

L'appréciation de l'imputabilité extrinsèque est basée sur une cotation systématisée des données bibliographiques sur l'effet inattendu ou toxique soupçonné, avec trois niveaux

standards établis grâce à l'analyse systématique d'ouvrages de base détenus par les Centres de Pharmacovigilance.

Les principes d'utilisation de la méthode française :

- un cas de pharmacovigilance est considéré valide si il comporte 4 éléments : un notificateur, un patient (sexe ou âge ou tranche d'âge ou initiales), un médicament, un effet indésirable.
- L'imputabilité et le score d'informativité sont établis indépendamment pour chaque médicament pris le patient.
- L'évaluation prend en compte la composition complète du médicament (principe actif, et ses métabolites, excipients)
- L'analyse de l'imputabilité doit être faite pour chaque cas correspondant à un ensemble d'effets indésirables de même cadre nosologique.
- Elle est établie à un moment donné et peut être évolutive dans le temps (en fonction des informations complémentaires pour ce cas et/ou le médicament).

II.1. le score d'informativité

Selon Arimone et al. (2011), dans un même cas, pour des médicaments ayant un score d'imputabilité intrinsèque identique, les niveaux d'informativité (NI) peuvent être différents, quelle que soit la source d'information. Le score d'informativité a donc été introduit afin d'associer à chaque médicament suspect un élément discriminant supplémentaire. Ce score peut évoluer dans le temps en fonction des informations supplémentaires.

Pour chaque couple effet indésirable-médicament, le NI est classé en 3 catégories : NI 2, NI 1, NI 0, en fonctions des informations disponibles.

Les informations disponibles a et b ont été définies ainsi :

- a : délai de survenue de l'effet par rapport à la période d'exposition
- b : notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie

NI 2 : les éléments a et b sont fournis

NI 1 : l'un des éléments a ou b n'est pas fourni

NI 0 : les éléments a et b ne sont pas renseignés

II.2. L'imputabilité intrinsèque

II.2.1. Les critères chronologiques

Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la ré administration du médicament.

➤ L'administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

- **suggestif** : par exemple, un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou 15 à 20 minutes après une prise orale; mais aussi une malformation fœtale pour laquelle l'administration du médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation de l'organe atteint. Pour certains cadres nosologiques, les délais établis de façon consensuelle ou identifiés lors études épidémiologiques sont utiles. Par exemple, dans les cas de nécrolyse épidermique toxique, les médicaments incriminés sont le plus souvent débutés dans un délai de 4 à 28 jours avant la survenue de la réaction.

- **incompatible** : par exemple, cancer ou cirrhose hépatique détectés quelque jours après la prise du médicament ou médicament manifestement pris après la survenue de l'événement, à moins que l'on envisage l'aggravation d'une maladie préexistante (ou une amélioration imprévue puisque cette méthode concerne les effets inattendus, donc éventuellement bénéfiques).

- **compatible** : pour les autres cas.

➤ L'arrêt du médicament

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

- **suggestive** : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt.

- **non concluante** : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles (par exemple : corticoïde appliqué sur un eczéma), ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (par exemple : insuffisance rénale par néphropathie interstitielle chronique), ou enfin, médicament non arrêté, survenue d'un décès

- **non suggestive** où l'évolution va à l'encontre du rôle du médicament : absence de régression de troubles de type réversible (mais aussi régression complète des troubles sans que le médicament ait été arrêté).

➤ **La ré administration du médicament**

La séquence des événements après ré administration ou reprise (généralement fortuite) du médicament permet d'envisager la ré administration selon trois possibilités :

- R (+) : positive : l'événement récidive quand le médicament est ré administré (ou bien une lésion irréversible mais initialement partielle s'aggrave);
- R (-) : négative : l'événement ne récidive pas lorsque le médicament est ré administré dans les mêmes conditions (posologie, voie d'administration, même contexte clinique) ;
- R (o) : non faite ou absence de ré administration évaluable.

Cas particulier d'un syndrome de sevrage

Quand l'effet présumé paraît provoqué par le sevrage du médicament (pharmacodépendance), les termes ci-dessus doivent être modifiés mais les principes restent les mêmes : administration devient arrêt, arrêt devient ré administration et ré administration devient arrêt réitéré du médicament.

Le score chronologique

Conformément à une première table de décision (tableau VI), les résultats de la combinaison de ces trois critères « chronologiques » constituent une imputabilité chronologique intermédiaire (C) avec quatre résultats possibles (C3, C2, C1, Co).

Tableau VI : Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible			incompatible
Evolution à l'arrêt du médicament	Ré administration du médicament						
	R ₊	R ₀	R ₋	R ₊	R ₀	R ₋	
Suggestive : - Régression de l'événement avec ou sans traitement symptomatique coïncidant bien avec cet arrêt ou lors de la diminution de la posologie pour un effet dose dépendant	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Non concluante : - lésions irréversibles ou décès - Evolution inconnue - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament - Persistance de l'effet et médicament non arrêté - Persistance de l'effet après administration unique	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Non suggestive : - absence de régression d'un événement de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - Régression complète malgré la poursuite du médicament	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

II.2.2. Les critères sémiologiques

Les critères « sémiologiques » concernent la sémiologie proprement dite ou plausibilité pharmacologique (signes et symptômes évocateurs du rôle pharmacologique du médicament dans la survenue de l'événement), les facteurs favorisants éventuels terrain ou situation), les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse

➤ **Sémiologie proprement dite**

Deux possibilités :

- *Sémiologie (clinique ou paraclinique) évocatrice* du rôle de ce médicament,
- Autres éventualités sémiologiques.

La sémiologie peut être qualifiée d'évocatrice du rôle du médicament à imputer, en raison :

- de la localisation des effets observés, par exemple réaction au point d'injection ou sur la zone d'application ;
- des propriétés pharmacologiques du médicament, par exemple syndrome sérotoninergique sous traitement par inhibiteur de la récapture de sérotonine, bradycardie sous betabloquants, hyponatrémie avec hypo osmolarité sous hormone antidiurétique, syndrome hémorragique sous antivitamine K ;
- des signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, tels que ceux observés à l'arrêt d'un morphinique ;
- de la plausibilité biologique, telle qu'une parotidite après vaccination contre les oreillons par virus vivant atténué.

➤ **Facteur favorisant**

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée.

- un état pathologique tel qu'un éthyisme chronique favorisant la toxicité hépatique du paracétamol ou un déficit en glucose-6- phosphate déshydrogénase favorisant la survenue d'une hémolyse ;
- des particularités pharmacocinétiques telles qu'une insuffisance rénale favorisant un surdosage pour un médicament à élimination rénale prédominante ;
- des particularités pharmacogénétiques telles que polymorphisme HLA associé à certains cas d'hypersensibilité médicamenteuse, par exemple HLA B*5701 et hypersensibilité à l'abacavir.
- D'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

➤ **Autre explication (non médicamenteuse)**

Le diagnostic d'effet indésirable est le plus souvent un diagnostic d'élimination. Les données de la littérature scientifique peuvent être utilisées comme outil d'aide au diagnostic étiologique ou différentiel de certaines pathologies.

Trois catégories sont distinguées:

- Cause non médicamenteuse *absente* après un bilan approprié : la recherche d'une autre cause peut dans certains cas reposer sur l'interrogatoire, en recueillant précisément les circonstances de survenue. Par exemple, si une urticaire survient dans l'heure suivant la prise d'un comprimé et qu'aucun autre élément déclenchant (aliment, piqûre de guêpe, cosmétique) n'est retrouvé. Dans d'autres cas, des examens complémentaires sont nécessaires : par exemple dans une thrombopénie de mécanisme de survenue périphérique, il faudra éliminer les principales étiologies virales, une pathologie auto-immune...

Dans de rares cas, la nature de l'événement indésirable évoque une étiologie presque toujours médicamenteuse, comme le syndrome de Lyell.

- Cause non médicamenteuse *présente* après recherche : par exemple, une tomodensitométrie montrant un cancer de la tête du pancréas, explique la survenue d'une hépatite cholestatique.
- autres causes non recherchées ou bilan incomplet ou non concluant : par exemple, devant une hépatite, une échographie du foie et des voies biliaires est insuffisante pour éliminer une cause non médicamenteuse. Dans ce cadre, figurent également les cas où il est difficile d'évaluer si le bilan est approprié en particulier lorsque les étiologies non médicamenteuses sont mal connues pour un syndrome ou une pathologie donnée (sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, cancer).

➤ **Examen complémentaire spécifique fiable**

Un résultat positif est en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement. Trois possibilités:

- L (-) : test de laboratoire négatif (cela impose que le test soit sensible). Par exemple :
 - Absence de ceftriaxone dans l'analyse chromatographique d'un calcul des voies biliaires ou des voies urinaires ;

- Absence de réponse à la naloxone en cas de suspicion e surdosage à la morphine chez un patient en soins palliatifs.
- L (+) : test de laboratoire positif. Par exemple :
- Mise en évidence d'une concentration élevée du médicament dans un liquide biologique (sang, urine, liquide céphalo rachidien...) en relation avec des signes évocateurs de surdosage ;
 - Résultat reflétant un effet pharmacodynamique exagéré, tel qu'un INR (international normalized ratio) élevé sous antivitamine K ;
 - Positivité des tests cutanés spécifiques (prick tests, intradermoréaction, patch tests, photo-patch tests) adaptés au tableau clinique selon des protocoles validés ;
 - Réponse positive à l'administration de flumazémil lors d'un surdosage aux benzodiazépines, à l'administration de naloxone lors d'un surdosage aux opiacés, à l'administration d'anticorps anti-digoxine lors de surdosage aux digitaliques.
- L (o) : test non disponible ou test non effectué ou n'existant pas pour ce couple médicament-effet indésirable considéré (ou encore test négatif mais insuffisamment sensible, comme la négativité de certains tests cutanés).

Score sémiologique

Conformément à une seconde table de décision (tableau VII), les résultats de la combinaison de ces quatre critères « sémiologiques » constituent également une imputabilité intermédiaire dite « sémiologique » avec trois niveaux de score possibles (S3, S2, S1).

L'éventualité d'une sémiologie So (par analogie avec Co) n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode orientée sur la détection. Le médicament peut, en effet, provoquer n'importe quel effet ou trouble (a fortiori si l'on envisage une erreur possible de fabrication ou de conditionnement).

Tableau VII : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S)

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice du rôle de ce médicament Et facteur favorisant bien validé du couple Effet indésirable/médicament			Evocatrice du rôle de ce médicament Ou facteur favorisant bien validé du couple Effet indésirable/médicament			Ni sémiologie évocatrice du rôle de ce médicament Ni facteur favorisant bien validé du couple Effet indésirable/médicament		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L)								
Autre explication non médicamenteuse	L ₊	L ₀	L ₋	L ₊	L ₀	L ₋	L ₊	L ₀	L ₋
Absente (après un bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₂	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Non recherchée ou bilan incomplet	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁
Présente	S ₂	S ₂	S ₁	S ₂	S ₁	S ₁	S ₂	S ₁	S ₀

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Score d'imputabilité intrinsèque

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S). Les résultats des deux tables de décision précédentes (tableaux VI et VII) servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec 7 niveaux de scores possibles allant de I0 à I6 (tableau VIII).

Tableau VIII : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque

Combinaison des scores chronologiques et sémiologiques	Score d'imputabilité intrinsèque
C0 ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2	I 2
C2S1	I 2
C2S2	I 3
C1S3	I 4
C3S1	I 4
C2S3	I 5
C3S2	I 5
CS S3	I 6

II.2. La cotation bibliographique ou imputabilité extrinsèque

Cette cotation, en quatre degrés, est très utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux. Il existe quatre niveaux de score bibliographique selon la méthode Française :

- **B4** : effet attendu, dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent

aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

- **B3** : effet référencé ou largement publié dans des ouvrages de références tels que Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises (type Vidal), Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs (Duke M.N.G., Elsevier ed.); Side Effects of Drugs Annual (Duke M.N.G., Elsevier ed) ; Risques et maladies liés aux médicaments (Heusghem C., Lagier G., Lechat P., Masson éd.) et/ou dans des bases de données comme Embase, Excerpta, Medica, Medline...
- **B2** : effet publié seulement une ou deux fois dans un journal scientifique ou une base de données, avec une sémiologie relativement différente (signes cliniques ou paracliniques, évolution, gravité, facteurs de risques etc.) ou seulement rapporté avec un médicament très voisin, ou données purement expérimentales (à la lecture des ouvrages précédents ou en s'aidant de toute autre source d'information);
- **B1** : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément désignés ci-dessus pour qualifier B3 et B2.

Conclusion

L'imputabilité permet de valider un évènement indésirable en effet indésirable pouvant être comptabilisé au compte des cas d'effets indésirables associés au médicament considéré. L'accumulation des cas dans la base nationale et dans celle de l'OMS conduit au déclenchement des alertes qui peuvent être selon la nature, (la fréquence, la gravité, le degré de nouveauté) et le contexte des cas :

- une recommandation de surveillance approfondie du médicament afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. Cette surveillance peut s'appuyer sur des études observationnelles afin de mesurer l'incidence de l'effet indésirable dans la population ;
- des nouvelles recommandations d'utilisation du médicament ;
- des modifications des données de l'AMM ;
- une suspension ou un retrait de l'AMM.

REFERENCES

- 1. Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J. et al.** *Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. Therapie* 1985; 40 : 111-8.
- 2. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.** *Cours international francophone inter-pays de pharmacovigilance. Maroc.*
- 3. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.** *Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Royaume du Maroc.*
- 4. Sweetman SC.** *Martindale The complete drug reference, 34th ed. Pharmaceutical Press, London, 2007.*
- 5. Arimone Y., Bidault I., Dutertre J-P. et al.** *Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie* : 66 (6).

Exercices d'imputabilité

Exercices 5 à 8 du cahier du formateur.

Module 5: L'organisation de la pharmacovigilance au Burkina Faso

Objectif général

Connaître l'organisation de la pharmacovigilance et le circuit de notification au Burkina Faso.

Objectifs spécifiques

- Décrire l'organisation du système national de vigilance des produits de santé ;
- Décrire le circuit de notification des effets indésirables des médicaments.

Introduction

L'organisation de la pharmacovigilance est intégrée dans un dispositif national global de surveillance des effets indésirables des produits de santé. Ce système national de vigilance des produits de santé a pour objet la surveillance des effets et des événements indésirables liés à l'utilisation des produits de santé à usage humain, dans le but de garantir leur sécurité d'emploi. Ses principales missions sont :

- la détection des effets indésirables ;
- la notification des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, selon un circuit défini ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention (alertes) ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits de santé à usage humain

I. Organisation du système national de vigilance des produits de santé

I.1. Composants du système

Le système national de vigilances des produits de santé comprend (figure 5):

- la commission nationale de vigilance des produits de santé ;
- les comités techniques spécialisés ;
- les structures relevant de la tutelle du Ministère chargé de la santé et les autres structures publiques de soins ;

- les établissements sanitaires privés ;
- le Centre de documentation et d'information sur le médicament ;
- les organismes internationaux implantés au Burkina Faso et travaillant dans le domaine de la santé ;
- toute personne physique ou morale exploitant un produit de santé.

I.2. Rôle des acteurs du système

I.2.1. Acteurs des établissements sanitaires

➤ Professionnels de santé

Les professionnels de santé des établissements sanitaires privés et publics habilités à notifier doivent faire la notification aux services compétents des structures dont ils relèvent (point focal district, service de pharmacie des CHR, CHU et CHN). En outre, s'il s'agit d'un effet indésirable grave, la notification est obligatoire et doit être faite sans délai au comité thérapeutique (pour les CHU/CHR), au comité régional de vigilances et au service chargé des vigilances du ministère de la santé.

➤ Point focal de vigilance des produits de santé au niveau du district sanitaire

Le point focal district est chargé de :

- collecter les informations issues des notificateurs ;
- appuyer et conseiller les notificateurs pour le remplissage des fiches de notification ;
- mener des investigations en cas de besoin ;
- transmettre les informations au service chargé de la pharmacie de la région ;
- archiver les documents traités ;
- faire la rétro information aux notificateurs ;
- contribuer à la formation et à la sensibilisation des notificateurs ;
- transmettre au service chargé de la pharmacie de la direction régionale de la santé les fiches de notification.

➤ Service de la pharmacie au niveau des CHR et CHN

Ce service est chargé de collecter les notifications des services hospitaliers utilisant des produits de santé. Après enregistrement et évaluation de la qualité des fiches, celles-ci sont transmises au comité thérapeutique du centre hospitalier lorsqu'il existe ou au service chargé de la pharmacie de la direction régionale de la santé.

➤ **Service chargé de la pharmacie de la direction régionale de la santé**

Au niveau régional, le responsable de la pharmacie, des laboratoires, de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles, est chargé de collecter et d'enregistrer les notifications provenant des districts sanitaires et organismes régionaux chargé de la santé.

Après enregistrement, il les transmet au service chargé des vigilances du ministère chargé de la santé.

➤ **Comités thérapeutiques des centres hospitaliers**

Au niveau des Centres hospitaliers (CHU/CHR), le service de la pharmacie est chargé de collecter les notifications des services hospitaliers utilisant des produits de santé et de les transmettre après évaluation au comité thérapeutique.

Les comités thérapeutiques des hôpitaux examinent les cas, les valident et procèdent à leur imputabilité avant leur transmission au service en charge des vigilances du ministère de la santé ou centre national des vigilances des produits de santé.

I.2.2. Service en charge des vigilances du ministère de la santé : centre national des vigilances des produits de santé

Le service en charge des vigilances du ministère chargé de la santé dans le cadre du circuit de notification, est chargé de :

- recevoir les notifications d'effets indésirables graves directement de tout notificateur habilité ;
- collecter les informations d'effets indésirables provenant des comités régionaux de vigilance, des programmes de santé, des centres nationaux de recherche, des entreprises ou des organismes nationaux et internationaux en charge de la santé exploitant des produits de santé au Burkina Faso, et des structures de vigilance et de réglementations pharmaceutiques des autres pays ou institutions internationales.
- transmettre les données de notification à la Commission nationale de vigilance.

I.2.3. Commission nationale de vigilance des produits de santé

La commission nationale de vigilance des produits de santé est chargée de :

- évaluer les informations sur les effets indésirables de tout produit de santé provenant des comités régionaux de vigilance, des autres structures de vigilance et de réglementation pharmaceutiques, des programmes de santé et des exploitants de produits de santé ;
- soumettre ces informations aux comités techniques spécialisés ;
- évaluer les rapports des comités techniques spécialisés ;
- émettre des avis et recommandations au Ministre chargé de la santé pour faire cesser ou prévenir des incidents ou accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de produits de santé ;
- proposer au Ministre chargé de la santé les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'évaluation des signaux de vigilance ;
- traiter toute autre question relative à la vigilance des produits de santé.

I.2.4. Comités techniques spécialisés

Les textes réglementaires prévoient le fonctionnement de deux comités techniques spécialisés (CTS) qui sont :

- CTS médicaments et vaccins
- CTS dispositifs médicaux, dispositifs médicaux in vitro (réactifs) et produits sanguins labiles

Les comités techniques spécialisés sont chargés, selon le type de vigilance de :

- préparer les travaux de la commission nationale ;
- proposer les enquêtes à la commission nationale des vigilances en cas d'alerte ;
- évaluer les informations collectées, enquêtes et travaux en matière de vigilances ;
- proposer et évaluer tout plan de gestion de risques liés à l'utilisation des produits de santé.

Ainsi, les notifications relatives aux médicaments sont soumises au comité technique de pharmacovigilance.

I.2.5. Entreprises ou organismes exploitant un médicament

Chaque entreprise ou organisme exploitant un médicament, désigne en son sein un point focal chargé des activités de vigilance dans le district où ils sont installés. Ce

point focal travaille en collaboration avec le responsable de la pharmacie, des laboratoires, de la médecine et de la pharmacopée traditionnelles du district sanitaire.

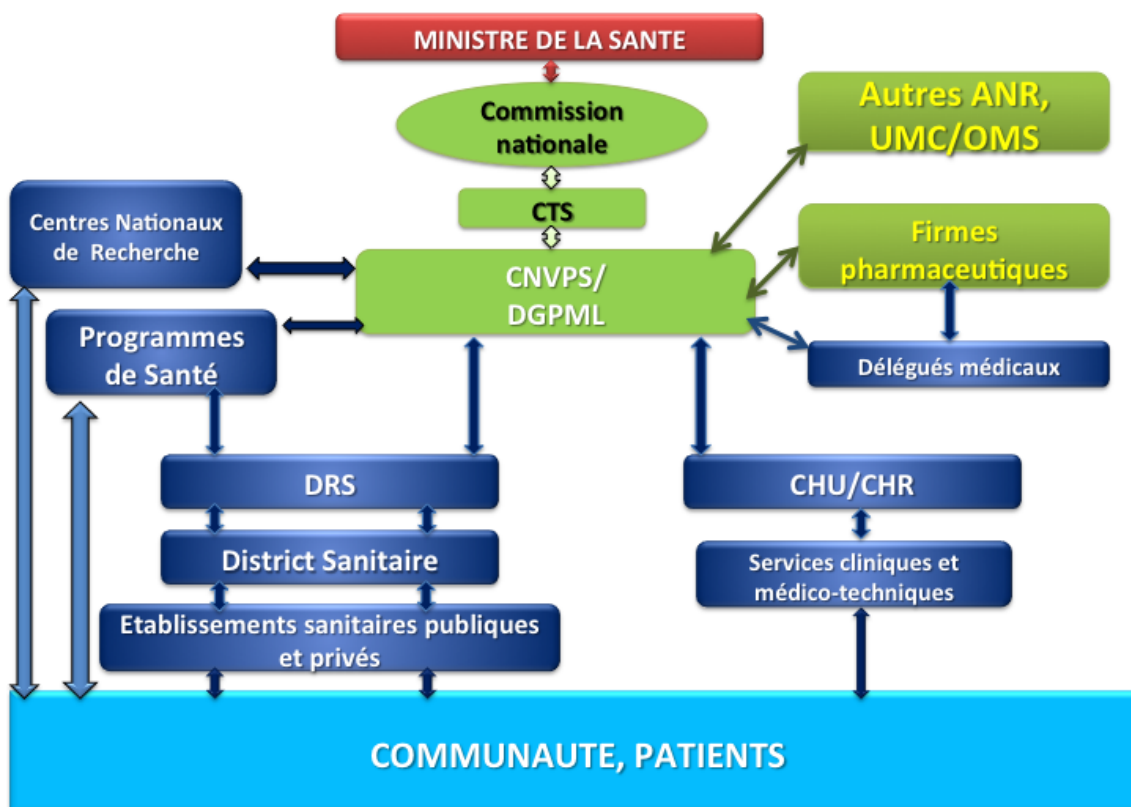
Toute entreprise ou tout organisme exploitant des produits de santé est tenu de notifier tout effet indésirable grave et/ou inattendu dû aux produits de santé qu'il exploite au Burkina Faso ou à l'étranger. La notification doit se faire au Directeur général de la pharmacie, du médicament et des laboratoires, dans un délai variable selon les cas :

- 15 jours suivant la réception de l'information pour les effets indésirables graves, quelque soit leur prévisibilité ;
- 90 jours suivant la réception de l'information pour les effets indésirables inattendus et non graves ;
- Dans le rapport périodique de sécurité du produit pour les autres types d'effets indésirables.

I.2.6. Centres nationaux de recherche, organismes nationaux et internationaux en charge de la santé

Les centres nationaux de recherche, organisme nationaux et internationaux en charge de la santé, les programmes de santé sont tenus de notifier au service chargé des vigilances du ministère chargé de la santé, tous les évènements et effets indésirables des produits de santé utilisés dans le cadre de leurs interventions faisant l'objet d'études dans un délai variable selon les cas :

- 7 jours suivant la réception de l'information dans les cas graves et inattendus avec décès ou mise en jeu du pronostic vital ;
- 15 jours suivant la réception de l'information pour les autres cas graves et inattendus et les faits nouveaux ;
- dans le rapport annuel de sécurité pour les autres cas.



Fond bleu : acteurs ou structures de notification

Fond vert : structures de gestion des notifications et réalisant l'imputabilité.

Fond rouge : structure décisionnelle

CHU/R : Centre hospitalier universitaire/régional. DRS : Direction régionale de la santé ; CTS : Comité technique spécialisé ; CNVPS : Centre national des vigilances des produits de santé ; ANR : Autorité nationale de réglementation ; UMC : Uppsala Monitoring Center

Figure 5 : Organisation du système national de vigilance des produits de santé

Ce système s'intègre dans une organisation mondiale de la pharmacovigilance mise en place par l'OMS à travers son centre collaborateur situé à Uppsala en Suède (Uppsala Monitoring Center).

II. Circuit de notification

Le circuit de notification des effets indésirables au Burkina Faso comprend les acteurs ci-après, de la base vers le niveau central :

- les professionnels de santé qui détectent et notifient les cas
- les points focaux des districts sanitaires qui appuient les professionnels de santé à la notification, collectent les notifications et investiguent les cas au

besoin ; ils les transmettent aux responsables des services chargés de la pharmacie des directions régionales de la santé ;

- les responsables des services chargés de la pharmacie des directions régionales de la santé qui centralisent les cas provenant des districts et transmettent les notifications au niveau du centre national des vigilances ;
- les chargés des vigilances des services de pharmacie des hôpitaux qui appuient les professionnels de santé dans les services cliniques des hôpitaux à la notification, collectent les notifications, investiguent les cas au besoin, font l'imputabilité en collaboration avec les cliniciens, et soumettent les cas aux comités thérapeutiques des hôpitaux d'une part et au centre national des vigilances d'autre part ;
- les comités thérapeutiques des hôpitaux qui font l'imputabilité des cas et peuvent prendre des actions au niveau local concernant les médicaments impliqués ;
- le service chargé des vigilances du ministère chargé de la santé ou centre national des vigilances des produits de santé accumulent les notifications à l'échelle pays dans une base de données après les avoir analysé de nouveau ; les signaux détectés sont soumis aux comités techniques spécialisés pour avis technique ; Par ailleurs, les notifications sont postées grâce à l'interface Vigiflow dans la base mondiale des effets indésirables des médicaments, Vigibase.
- les comités techniques spécialisés examinent les signaux et émettent un avis technique qui est soumis à la commission nationale de vigilance ;
- la commission nationale de vigilance fait des propositions de décisions (enquêtes de pharmacovigilance notamment) au ministre chargé de la santé;
- le Ministre chargé de la santé prend des décisions relatives à une surveillance renforcée du ou des médicaments concernés.

Les notifications spontanées sont imputées et accumulées dans une base nationale. L'analyse périodique ou régulière de cette base permet de détecter des signaux de pharmacovigilance qui sont par la suite validés ou invalidés par des enquêtes de pharmacovigilance.

REFERENCES


1. *International Conference on Harmonisation (ICH), Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D), Website: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA631.pdf>*
2. **AFSSAPS**. *Bonne pratiques de pharmacovigilance*. Aout 2011. 50p
3. **Décret n°2012 -1033/PRES/PM/MS** portant création, missions et organisation d'un système national de vigilance des produits de santé à usage humain (Adopté le 16 novembre 2011 en conseil des ministres).
4. **Arrêté n°2013 -543 /MS/CAB** portant création, attributions, composition et fonctionnement de la commission nationale de vigilance des produits de santé à usage humain.
5. **Arrêté n°2013 -544/ MS/CAB** portant création, attributions, composition et fonctionnement des comités techniques spécialisés de vigilance des produits de santé à usage humain
6. **Arrêté n°2013-542/MS/CAB** portant organisation du circuit de notification des effets indésirables des produits de santé à usage humain

Glossaire

- **Alerte** : Notification du caractère inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, des observations d'effets indésirables à une structure de pharmacovigilance, informant d'un danger possible lié à l'utilisation d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse.
- **Effet indésirable grave** : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- **Effet indésirable inattendu** : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du médicament ou du produit ;
- **Effet indésirable** : une réaction nocive et non voulue due à un produit de santé se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. Il comprend également tout incident ou accident résultant d'un mésusage ou de la mauvaise qualité du produit de santé à usage humain ;
- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant ou après un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des produit(s) de santé à usage humain ;
- **Imputabilité** : l'analyse individuelle, pour une notification donnée, du lien de causalité entre la prise ou l'utilisation d'un produit de santé et la survenue d'un événement indésirable ;
- **Médicament immunologique**: médicament consistant en un allergène (tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant) ou un vaccin, toxine ou sérum (tout agent utilisé en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité) ;
- **Médicament radiopharmaceutique**: tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

- **Notificateur** : personne physique habilitée à établir des notifications d'évènements ou effets indésirables. La liste des personnes habilitées est précisée par arrêté du Ministre chargé de la santé.
- **Notification** : la déclaration obligatoire d'un effet indésirable présumé d'un produit de santé ; celle-ci est réalisée à travers le remplissage d'une fiche de notification qui est transmise à une structure du système national de vigilance ;
- **Préparation hospitalière**: tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques de préparation hospitalière, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.
- **Préparation magistrale**: tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé.
- **Préparation officinale**: tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.
- **Produit de thérapie cellulaire lorsqu'il est soumis à autorisation de mise sur le marché** : produit biologique à effet thérapeutique issu de préparations de cellules vivantes humaines et animales.
- **Produit officinal divisé**: toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur.
- **Produits de santé** : les médicaments, les vaccins, le sang et ses dérivés, les réactifs, les dispositifs médicaux, les produits diététiques et cosmétiques et les autres produits pharmaceutiques à usage humain.
- **Spécialité pharmaceutique**: tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.
- **Système national de vigilance des produits de santé** : le dispositif de surveillance qui permet à l'autorité sanitaire de détecter, d'évaluer, de comprendre et de prévenir les risques d'effets indésirables, ainsi que tout autre incident ou accident lié à l'utilisation des produits de santé à usage humain après leur mise sur le marché.

Annexe 1

<p>MINISTRE DE LA SANTE SECRETARIAT GENERAL DIRECTION GENERALE DE LA PHARMACIE, DU MEDICAMENT ET DES LABORATOIRES</p>		<p>BURKINA FASO UNITE – PROGRES – JUSTICE</p>
<h2 style="margin: 0;">FICHE DE NOTIFICATION DES MANIFESTATIONS POST- VACCINALES INDESIRABLES (MAPI)</h2>		
<p>Numéro d'identification du cas / ___/___/___/___/___/* A remplir par l'équipe MAPI centrale Code pays - Code RS - Code DS - Code FS - Année - N° du cas</p>		
<p>1. LIEU DE NOTIFICATION</p> <p>1.1. Région : 1.2. District : 1.3. Formation Sanitaire:</p>		
<p>2. CARACTERISTIQUES DE LA NOTIFICATION</p> <p>2.1 Date de notification: / ___/___/___/</p> <p>2.2 <u>Type de notification</u> : Notification spontanée (surveillance passive) <input type="checkbox"/> Recherche active de cas <input type="checkbox"/></p>		
<p>3. SUJET</p> <p>3.1 Nom – Prénom (s) : 3.2 Date de naissance / ___/___/___/</p> <p>3.3 Âge..... (ans) 3.4 Poids.....(kg) 3.5 Taille.....(cm) 3.6 Sexe : Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/></p> <p>3.7 Lieu de résidence</p> <p>3.8 Adresse détaillée (+Té)l).....</p> <p>3.9 Existence d'antécédents médicaux : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui, préciser.....</p> <p>3.10 Traitement en cours : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui, préciser.....</p> <p>3.11 Autre(s) vaccin(s) reçu (s) dans la même période : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 3.11.a Si oui, nom du/des vaccin(s)</p> <p>3.11.b Date d'administration :</p>		
<p>4. Source de vérification de la vaccination</p> <p>4.1 Carte de vaccination ? Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si non, préciser la source d'information</p> <p>4.2 Préciser le lieu de la vaccination</p>		
4.3 N° lot du vaccin	4.4 N° de lot du diluant	4.5 Date administration /___/___/___/
<p>4.6 Site d'administration : Deltoïde <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Si autre, précisez</p>		
<p>5. MANIFESTATIONS POST VACCINALES INDESIRABLES (MAPI)</p> <p>5.1 <u>Nature des MAPI observées</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>Description de la MAPI Aspect clinique.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> </div>		
Version Janvier 2012		Page 1

Constantes : 34. T° 35 TA 36 Puls.....

Conclusion (Cocher le type de MAPI correspondant dans le tableau ci dessous)

1. Fièvre <input type="checkbox"/>	2. Réaction au point d'injection <input type="checkbox"/>	3. Absès au point d'injection <input type="checkbox"/>
4. Urticaire/Prurit/Rash <input type="checkbox"/>	5. Eczéma <input type="checkbox"/>	6. Erythème nodules persistant <input type="checkbox"/>
7. Pleurs persistants <input type="checkbox"/>	8. Troubles du sommeil <input type="checkbox"/>	9. Asthénie / Léthargie <input type="checkbox"/>
10. Céphalées <input type="checkbox"/>	11. Vertiges <input type="checkbox"/>	12. Syncope/lipothymie <input type="checkbox"/>
13. Myalgies <input type="checkbox"/>	14. Nausée, vomissement <input type="checkbox"/>	15. Diarrhée <input type="checkbox"/>
16. Convulsions <input type="checkbox"/>	17. Lymphadénopathie <input type="checkbox"/>	18. Arthralgie <input type="checkbox"/>
19. Choc anaphylactique <input type="checkbox"/>	20. Œdème de Quincke/Angioedème <input type="checkbox"/>	21. Bronchospasme <input type="checkbox"/>
22. Erythème polymorphe <input type="checkbox"/>	23. Syndrome de Stevens Johnson <input type="checkbox"/>	24. Syndrome de Lyell <input type="checkbox"/>
25. Purpura <input type="checkbox"/>	26. Méningite Like-Syndrome <input type="checkbox"/>	27. Hypotonie – hyporéactivité <input type="checkbox"/>
28. Syndrome de Guillain-Barré <input type="checkbox"/>	29. Paralyse faciale <input type="checkbox"/>	30. Myélite transverse <input type="checkbox"/>
31. Encéphalomyélite aigue disséminée <input type="checkbox"/>	32. Encéphalopathie <input type="checkbox"/>	33. Myocardite <input type="checkbox"/>
34. Décès inexpliqué <input type="checkbox"/>	35. Autre MAPI. Préciser.....	

5.2 Autres caractéristiques de la MAPI observée

1. Numéro de la MAPI	2. Date de survenue	3. Délai de survenue 1.mn 2.heures 3.jours	4. Date de disparition	5. Durée (mn/h/j/m)	6. Evolution ^a G, NG, I	7. Gravité (mineure, grave)

^aG : guérison NG : non encore guéri I : inconnu

5.3 Est-ce que une MAPI grave ? Oui Non

5.4 Si oui préciser : hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Incapacité/ Invalidité
Menace du pronostic vital Décès

5.5 Séquelle Oui non Si oui, préciser

5.6 Traitement (s) reçu (s) :
.....
.....

5.7 Malade évacué ? Oui non

Si oui, 5.7.a préciser la structure de destination

5.7.b Préciser la date d'évacuation / ___/___/_____

6. Notificateur

6.1 Nom-Prénom (s)

6.2 Qualification

6.3 Tél/Fax :

Cachet/Signature notificateur

Tout professionnel de santé ayant constaté ou ayant eu connaissance d'une MAPI susceptible d'être dû à un vaccin, doit en faire la déclaration immédiate en remplissant cette fiche de notification et en l'envoyant au « Point focal Pharmacovigilance » le plus proche ou directement à la DGFML. Contact du service de pharmacovigilance de la DGFML :

Téléphone : (+226) 50 32 46 60 ou (+226) 50 50 87 85 ; Fax : (+226) 50 31 44 76; E-mail : pharmacovigilance.burkina@sante.gov.bf

Merci pour votre collaboration !

Annexe 2

La méthode de l’OMS

La méthode OMS est utilisée par les centres nationaux collaborateurs de l’OMS depuis 1987. Son avantage est d’être internationalement acceptée et facile d’emploi. La classification OMS des effets indésirables se base sur quatre aspects:

- la relation temporelle entre la prise du médicament et la survenue de l’effet secondaire;
- la présence ou l’absence de pathologies associées pouvant expliquer l’effet secondaire;
- l’effet du « dechallenge » c’est-à-dire l’effet de l’arrêt du médicament sur l’effet indésirable ;
- l’effet du « rechallenge » c’est-à-dire l’effet de la reprise du médicament sur l’effet indésirable.

Elle distingue six niveaux de scores :

Certain :

- L’événement clinique ou biologique survient dans un délai compatible avec la prise de médicament ;
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique ;
- La régression de l’effet doit coïncider avec l’arrêt du médicament ;
- L’événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique ou reconnu comme un phénomène pharmacologique spécifique.
- Il doit répondre logiquement à une ré administration si nécessaire.

Probable

- *L’événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament ;*
- *Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique ;*
- L’évolution clinique est favorable à l’arrêt du médicament ;
- L’information sur la ré administration n’est pas nécessaire pour répondre à la définition.

Possible :

- *Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament ;*
- *Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique ;*
- *L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.*

Improbable

- *Le délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable ;*
- *L'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible.*

Conditionnel/ non classé

- *Événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable du médicament nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.*

Non évaluable/ non classé

- *Une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut pas être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.*