

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ

ABOU BEKR BELKAÏD UNIVERSITY OF TLEMCEM
FACULTY OF MEDECINE - Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب
د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

Phone Numbers. (213) 43 41 45 79 – 43 41 45 78 Fax : (213) 43 41 45 80 - e-mail : doyen_medecine@mail.univ-tlemcen.dz

**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Instauration d'un système de pharmacovigilance et création d'un
outil d'aide à la décision au sein du CHU Tlemcen**

Présenté par :

SAIGHI BOUAOUINA Mohammed El Amine

SERIARI Fouad

Soutenu le 06/10/2021

Devant le jury composé de :

Président :

Dr F. BENDAHMANE

Maitre de conférences « A » en Hématologie Clinique

Membres :

Dr R. GRARI

Maitre de conférences « A » en Néphrologie

Dr S. GUENDOUZ

Maître-assistante en Pharmacologie

Encadrant & Co-encadrant :

Dr M.N. BORSALI

Maitre de conférences « A » en Pharmacologie

Dr S. GUELIL

Assistant en Pharmacologie

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Nous adressons nos remerciements

A Dr M. N. BORSALI, maitre de conférences « A » pharmacologie, un immense merci à vous, de nous avoir fait confiance en nous proposant ce sujet. Merci pour tout ce que vous avez pu nous apporter tout au long de notre internat et notre cursus. Votre présence et votre disponibilité nous ont été précieuses, votre exigence et votre souci du détail nous ont incité à approfondir notre réflexion.

Vous avez été un encadrant de mémoire formidable.

A Dr F. BENDAHMANE, maitre de conférences « A » en hématologie clinique, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de mémoire.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A Dr R. Grari, maitre de conférences « A » en néphrologie, un grand merci pour l'aide que vous avez apporté durant notre étude et pour l'intérêt vous avez porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail. C'est un immense plaisir pour nous de vous compter parmi nos juges.

A Dr. S. Guendouz, maître-assistante en pharmacologie, vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de mémoire et de juger ce travail. Nous vous remercions également pour vos cours et pour avoir enrichi notre cursus par la qualité de votre enseignement.

A toute l'équipe du service de néphrologie, d'hématologie clinique et de psychiatrie, on vous remercie pour votre écoute, votre aide et vos contributions à notre étude.

Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté une aide quelconque afin de mener à bien ce projet.

Dédicaces

Je dédie ce travail

Tout d'abord à ***mes chers parents SAIGHI BOUAOUINA Hamid et GHERBI Friha***, je pourrais vous remercier pour tant de choses ... Merci pour votre éducation et de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions. Merci pour votre patience, votre écoute, votre amour et votre immense soutien indéfectible dans tout ce que j'ai pu réaliser ou entreprendre, Cette réussite est la vôtre, j'espère vous avoir rendus fiers.

A ***mes sœurs Amel et Samira, et mon frère Karim***, merci pour votre aide et votre soutien durant mon cursus et de m'avoir toujours encouragé.

A ***ma grande mère***, merci de me soutenir et de toujours croire en moi, je te souhaite un prompt rétablissement.

A ***ma grande famille, mes oncles et mes tantes, mes cousins et mes cousines***, merci d'être toujours à mes côtés, j'espère que je vous ai rendu fier.

A ***mon binôme depuis six années, SERIARI Fouad***, merci pour ces années passées ensemble. Nous avons partagé ensemble des moments inoubliables, des matinées, des après-midis, des soirées, des repas ...et des repas. Hala Kroos !

A ***l'équipage, mes meilleurs amis et mes collègues***, merci pour ces formidables années. Que de souvenirs inoubliables partagés ensemble. Un grand merci plus particulièrement à **Mourad, Yassine, Kawther**, merci pour vos encouragements et les bons moments partagés avec vous. Merci d'être là.

SAIGHI BOUAOUINA Mohammed El Amine

Je dédie ce travail

A mes parents SERIARI Hbib et ATTAR Fatiha, mon frère Yassine et ma sœur Amal, merci pour votre soutien sans faille, pour votre confiance en moi et pour tous vos efforts qui m'ont permis d'arriver jusqu'à la, à travers cette modeste dédicace je compte vous faire part de ma profonde gratitude et mon immense reconnaissance à votre égard

A ma maîtresse de primaire Mme BRAHMI Saliha qui m'as appris la rigueur et le sens de la responsabilité, sans elle je ne serais jamais arrivé aussi loin dans mes études, merci pour tout.

A mes cousins Amine et Abdellah, mes cousines Fadia , Wafaa , Djazia et Douaa avec lesquels je partage beaucoup de souvenirs.

A mon binôme Rafik, du premier TP de chimie organique à la rédaction de ce mémoire on en a fait du chemin ensemble, travailler avec toi fut un plaisir.

A mon cercle d'amis AKA l'équipage, je ne connaissais aucun de vous au début de notre cursus et nous voilà à présent comme des frères, je vous souhaite tous beaucoup de bonheur et de réussite.

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réussite de mon parcours,
merci

SERIARI Fouad

Table des matières

Liste des abréviations	viii
Liste des tableaux	x
Liste des tables	xi
Listes des figures	xii
Liste des annexes	xiv
Introduction	i

Partie Théorique

I. La pharmacovigilance	3
I.1 Définition	3
I.2 Historique de la pharmacovigilance	3
I.2.1 Scandales pré-pharmacovigilance	3
I.3 Les différents modèles de la pharmacovigilance	5
I.3.1 Modèle Français de pharmacovigilance	5
I.3.2 Modèle Algérien de pharmacovigilance	7
I.3.3 Modèle Marocain de pharmacovigilance	9
I.4 Calcul d'imputabilités.....	12
I.4.1 Méthode Française	13
I.4.2 Echelle de NARANJO	15
I.4.3 Méthode OMS	16
II. Effets indésirables médicamenteux	17
II.1 Définition de l'effet indésirable	17
II.2 Classification	18
II.2.1 Classification selon la fréquence de survenue.....	18

II.2.2	Classification selon la nature des EIM	18
II.2.3	Classification selon la gravité.....	18
II.2.4	Classification selon le mécanisme de survenue.....	19
II.2.5	Classification selon l'évitabilité	21
II.2.6	Classification selon la prévisibilité.....	21
II.3	Diagnostic des EIM	21
II.4	Facteurs contributifs aux EIM	23
II.4.1	Facteurs liés aux médicaments	23
II.4.2	Facteurs liés aux modes d'utilisation.....	24
II.4.3	Facteurs liés aux professionnels de santé	25
II.4.4	Facteurs liés à la conception du cadre de travail	25
II.4.5	Facteurs liés aux patients	25
III.	Outils et supports d'aide à la décision en pharmacovigilance	28
III.1	Les bases de données en pharmacovigilance	28
III.1.1	Vigibase ® (Viglyze).....	28
III.1.2	EudraVigilance	29
III.1.3	MedWatch ®	30
III.1.4	Vidal ®	30
III.1.5	Drugs ®	30
III.1.6	Ouvrages de référence internationaux (Martindale , Meyler's)	31
III.1.7	Littérature par journaux	31
III.2	Les méthodes statistiques utilisées	31
III.2.1	La méthode Bayésienne.....	31
III.2.2	La méthode Frequentiste	32

IV. Toxidermies médicamenteuses	33
IV.1 Définition des toxidermies médicamenteuses.....	33
IV.2 Epidémiologie des toxidermies médicamenteuses	33
IV.3 Les toxidermies les plus courantes	34
IV.3.1 Urticaire et angioedèmes	34
IV.3.2 Exanthème maculopapuleux.....	35

Partie Pratique

I. Problématique	42
II. Objectifs de l'étude	42
III. Type, lieu et population d'étude	42
III.1 Type et lieu de l'étude	42
III.2 Critères de sélection.....	43
III.2.1 Critères de sélection des services	43
III.2.2 Critères d'inclusion	43
III.2.3 Critères de non inclusion	43
IV. Matériels et Méthode	44
IV.1 Matériels	44
IV.1.1 Humains.....	44
IV.1.2 Matériels	44
IV.2 Méthodes.....	45
IV.2.1 Choix des services	45
IV.2.2 Collecte des données et enquête	45
IV.2.3 Traitement des donnés	46
IV.2.4 Etablissement de rapport	46

V. Résultats	47
V.1 Etat des lieux sur la connaissance des soignants sur la pharmacovigilance	47
V.1.1 Service des UMC.....	47
V.1.2 Service de néphrologie	47
V.1.3 Service d'hématologie clinique	52
V.1.4 Service de psychiatrie.....	57
V.1.5 Moyennes des différences de réponses de tous les services	62
V.2 Dépôt du registre.....	67
V.3 Déclarations réalisées auprès du laboratoire de pharmacologie	67
V.3.1 Répartition des médicaments incriminés selon les classes ATC.....	67
V.3.2 Présentation des cas déclarés.....	69
VI. Discussion	75
VII. Limites de l'étude	78
VIII. Perspectives	79
Conclusion	80
Références bibliographiques	81
Annexes	87

Liste des abréviations

AFSSAPS :	L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien.
AIT :	Accident ischémique transitoire.
ANPP :	Agence National des Produits Pharmaceutiques.
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
ATC :	Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique.
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation.
CEIP-A :	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance.
CMPV :	Centre Marocain de Pharmacovigilance.
CNPM :	Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance.
CNT :	Le Centre National de Toxicologie.
CTR :	Collaborateurs Techniques Régionaux.
DIU :	Dispositif intra-utérin.
EI :	Effets indésirables.
EIM :	Effet indésirable médicamenteux.
EMA :	Agence européenne des médicaments.
FDA :	Food and Drug Administration.
FPDB :	La base de données française de pharmacovigilance.
HDJ :	Hôpital du jour.
HTA :	Hypertension artérielle pulmonaire.
ICSR :	Rapports de sécurité des cas individuels.
IEC :	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IPA :	Institut Pasteur d'Algérie.
LNCPP :	Laboratoire National de contrôle des produits pharmaceutiques.
MSPRH :	Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.
NET :	Syndrome de Lyell.
OMS :	L'organisation Mondiale de la Santé.
PCH :	La Pharmacie centrale des hopitaux.
PCP :	Pharmacovigilance contact person.
PEAG	Pustulose exanthématique aiguë généralisée.

PGR :	Plans de gestion des risques.
PRR :	Proportional Reporting Ratio.
PS :	Programmes sanitaires
PV :	Pharmacovigilance.
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal.
ROR :	Reporting Odds Ratio.
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation.
SSJ :	Syndrome de Stevens-Johnson.
UE :	Union européenne.
UMC :	Uppsala Monitoring Centre.
UMC :	Urgences médicaux-chirurgicales.

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des EIM selon le mécanisme de survenue	20
Tableau 2. Données disponibles dans Vigibase ® ; base internationale des données de pharmacovigilance.....	29
Tableau 3. Durée d'apparition des toxidermies	41
Tableau 4. Nature des EI déclarés en fonction des services et les médicaments impliqués.	69
Tableau 5. Effet indésirable suite à une injection du Bortezmib et scores d'imputabilités selon la méthode française actualisée (2011)	70
Tableau 6. Effet indésirable après prise du Phénoxy-méthyl-pénicilline et scores d'imputabilités selon la méthode française actualisée (2011).....	71
Tableau 7. Effet indésirable après injection du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose et scores d'imputabilités selon la méthode française actualisée (2011).....	72
Tableau 8. Effet secondaire à un traitement par le Palipéridone et scores d'imputabilités selon la méthode française actualisée (2011)	73
Tableau 9. Effet secondaire à un traitement antituberculeux et scores d'imputabilités selon la méthode française actualisée (2011).....	74

Liste des tables

Table 1. Table de décision pour les critères chronologiques selon la méthode française actualisée	14
Table 2. Table de décision pour les facteurs sémiologiques selon la méthode française réactualisée (2011).....	14
Table 3. Table du score d'imputabilité intrinsèque selon la méthode réactualisée (2011).	15
Table 4. Evaluation de l'imputabilité selon Naranjo (18)	16
Table 5. Table décisionnelle d'imputabilité selon la méthode OMS.....	16

Listes des figures

Figure 1. Système Français de pharmacovigilance.....	6
Figure 2. Système Algérien de pharmacovigilance	9
Figure 3. Système Marocain de pharmacovigilance.....	10
Figure 4. Erythème diffus.....	34
Figure 5. Erythème de l'avant-bras	34
Figure 6. Angyoedème bradykinique de l'enfant	35
Figure 7. Exanthème maculopapuleux (Amoxicilline).....	36
Figure 8. Photoallergie systémique.....	37
Figure 9. Syndrome babouin du pli axillaire	37
Figure 10. Erythème pigmenté fixe	38
Figure 11. Séquelles pigmentées	38
Figure 12. Pustulose aigue généralisée	39
Figure 13. Eruption au cours d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.....	39
Figure 14. Syndrome d'hypersensibilité à la carbamazépine	40
Figure 15. Syndrome de Stevens-Johnson due à un anti-mycosique	41
Figure 16. Décollement de la peau dans un syndrome de Stevens-Johnson	41
Figure 17. Effets indésirables les plus rencontrés au service de néphrologie	48
Figure 18. Destinataires des déclarations d'EI dans le service de néphrologie.....	49
Figure 19. Réponses des néphrologues à la question « que faut-il déclarer ? »	50
Figure 20. Réponses des néphrologues à la question « que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ? ».....	51
Figure 21. Effets indésirables les plus rencontrés au service d'hématologie clinique	53
Figure 22. Destinataires des notifications d'EI au service d'hématologie clinique	54
Figure 23. Réponses du personnel soignant du service d'hématologie clinique à la question « que faut-il déclarer ? »	54
Figure 24. Réponses du personnel soignant du service d'hématologie clinique à la question « que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ? ».....	56
Figure 25. Effets indésirables les plus rencontrés au service de psychiatrie	58
Figure 26. Destinataires des notifications d'EI au service de psychiatrie	59

Figure 27. Réponses des médecins psychiatres à la question « que faut-il déclarer ? ».....	59
Figure 28. Réponses des médecins psychiatres à la question « que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ? »	61
Figure 29. Effets indésirables les plus rencontrés	63
Figure 30. Destinataire des notifications d’EI pour l’ensemble des services	64
Figure 31. Réponses de l’ensemble du personnel soignant à la question « que faut-il déclarer ? ».....	64
Figure 32. Méthodes de notifications des EI choisis par le personnel soignant	66
Figure 33. Répartition des cas déclarés par service	67
Figure 34. Répartition des médicaments incriminés selon la classification ATC	68

Liste des annexes

Annexe I. Questionnaire élaboré pour établir l'état des lieux sur la connaissance des soignants sur la pharmacovigilance	87
Annexe II. Registre de déclarations d'effets et d'évènements indésirables.....	89
Annexe III. Fiche de déclarations d'effets et d'évènements indésirables.	92
Annexe IV. Présentation faite pour les soignants concernant la pharmacovigilance.	94

Introduction

Introduction

Le scandale sanitaire historique des années soixante lié à la prise du thalidomide, où des jeunes femmes enceintes aux Etats Unis d'Amérique ont accouché de nouveaux nées sans bras (phocomélie), a fait prendre conscience au monde médicale et plus particulièrement aux autorités de santé de prendre des mesures correctives et d'anticipation pour éviter ce genre de catastrophe (1).

La pharmacovigilance est née suite à cet évènement et ne cesse de se structurer et de se développer avec des méthodologies et des approches différentes selon les pays.

Malgré ces dizaines d'années d'expertise, les pays où le système de soin a su promouvoir et implémenter définitivement la pharmacovigilance, il ne se passe pas une année où il n'y a pas une affaire d'effets indésirables qui défraie la chronique et qui justifie la nécessité des pays à avoir un très bon système de notification indésirables qui prévient, explique et corrige ces catastrophes.

Pour ne citer que les dernières années, il y a eu en France l'affaire Médiateur qui a causé la mort de plusieurs milliers de femmes qui utilisaient ce médicament pour perdre du poids (hors AMM) (2). Le changement de formulation du Levothyrox qui a déséquilibré les patients sous cette molécule entraînant des effets indésirables (3)...En Algérie, l'usage d'un complément alimentaire chez des diabétiques a causé le décès de plusieurs patients (Rahmette Rabbi) (4, 5). Des confusions de conditionnement entre molécules totalement différentes, Adrénaline et métoclopramide, ont causés des dégâts chez certains patients.

La pharmacovigilance permet donc de sécuriser le parcours de soins des patients afin d'améliorer la qualité des prestations médicales tout en permettant de gagner des vies humaines et d'économiser un argent important pour les systèmes de santé des pays.

L'instauration d'un système efficace et efficient de pharmacovigilance est une nécessité et c'est encore plus vrai quand il s'agit de pays en voie de développement comme l'Algérie avec une situation économique délicate où les budgets dédiés aux soins doivent être rationalisé sans affecter la qualité des soins.

Le CNPM est le seul organisme en Algérie habilité à gérer et à suivre les notifications des effets et des évènements indésirables liés à l'usage des produits pharmaceutiques. Mais

comme la pharmacovigilance n'existe que par les notifications faites essentiellement par les soignants nous avons voulu savoir ce qui se passait sur le terrain des professionnelles de santé.

Quoi de mieux qu'un CHU, celui de Tlemcen en l'occurrence, pour faire un état des lieux exacte sur la connaissance des soignants vis-à-vis de la pharmacovigilance et ses implications en santé et aussi de chercher à trouver un moyen efficace et motivant pour participer à cette démarche de sécurisation des soins.

Partie

Théorique

Chapitre I

La pharmacovigilance

I. La pharmacovigilance

I.1 Définition

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments commercialisés (6).

I.2 Historique de la pharmacovigilance

L'histoire de la pharmacovigilance, même si elle est plus récente que celle de la médecine, a fait partie de la préoccupation des médecins concernant l'observation et le traitement des effets indésirables des médicaments. Par conséquent, la pharmacovigilance a toujours existé sans avoir cette appellation et ce dès le début de la médecine, cela est parfaitement illustré dans l'expression latine « Primum non nocere » qui signifie : « en premier ne pas nuire » et qui fait partie des premiers principes appris aux étudiants en médecine et en pharmacie (7).

La naissance de la pharmacovigilance en tant que science à part entière est assez tardive, et est une conséquence à des polémiques ou scandales liés aux médicaments apparus surtout au milieu du XIXe siècle, et qui ont permis plus tard la création d'agences et de centres afin de sécuriser l'utilisation des médicaments.

I.2.1 Scandales pré-pharmacovigilance

I.2.1.1 *Le chloroforme*

Découvert en France par Eugène Soubeiran en 1831, et utilisé pour la première fois en tant qu'agent anesthésique obstétrical, en 1847, il fut valorisé quelques années plus tard quand la reine Victoria fut anesthésiée avec ce produit lors de l'accouchement de son huitième enfant en 1853 (8). Cependant, dès les premières années de son utilisation, l'attention fut attirée par des accidents mortels, entrant le plus souvent dans le cadre de syncopes, dites « chloroformées (ou chloroformiques) ». Des décès que causait également l'éther et de ce fait le Lancet a créé une commission ayant pour rôle d'inciter les médecins du Royaume-Uni et de ses colonies à rapporter les décès dus à une anesthésie générale, 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme, ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther.

1.2.1.2 *La thalidomide*

Cause du désastre le plus ravageur qu'ait connu l'histoire, commercialisé en 1957 par la Chemie Grünenthal® en Allemagne de l'Ouest, la thalidomide fut principalement utilisée comme hypnotique/sédatif et plus tardivement, pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte.

Des études conformes à ce qui était demandé à l'époque, avaient été réalisées chez l'animal et s'étaient montrées « rassurantes », sans preuve d'effet tératogène (9). Le succès commercial fut au rendez-vous et la thalidomide sera commercialisée dans de nombreux pays sous divers noms de spécialité (Contergan® en Allemagne; Distaval® au Royaume-Uni), au vue de son efficacité et de sa sécurité elle détrônera les barbituriques, très utilisés à l'époque et dont les effets indésirables et les risques en cas de surdosage inquiétaient (10). Les premiers signaux de sécurité apparaissent en 1960 avec des neuropathies, mais très rapidement la constatation de malformations congénitales habituellement rares, notamment des cas de phocomélie ou d'agénésie des membres chez des nouveau nés, est faite et mise initialement sur le compte des essais nucléaires concomitants.

Une relation avec la prise du thalidomide sera suggérée pour la première fois en octobre 1961 par le généticien allemand Widukind Lenz, lors d'un congrès à Düsseldorf, et sera confirmée en décembre de la même année par une lettre adressée à la rédaction du Lancet par William McBride, médecin australien, qui avançait une augmentation de l'incidence des malformations au cours de la grossesse de 20 % en présence du produit.

Vers la fin de l'année 1961 la thalidomide est officiellement retirée du marché et selon les pays, son retrait a pris malheureusement parfois quelques mois de retard. Aux États-Unis, la thalidomide ne sera pas commercialisée ; en 1960, le docteur Frances Oldham Kelsey, une experte fraîchement arrivée à la FDA, et pour première mission elle était chargée d'examiner le dossier d'enregistrement du produit.

La France fut elle aussi épargnée par miracle, même si une firme pharmaceutique avait obtenu un visa pour commercialiser la thalidomide en France mais il fut directement suspendu en décembre 1961, en raison des problèmes de sécurité du produit, devenus évidents. Ce retard était dû au problème du Stalidon® qui a causé l'accumulation de plusieurs dossiers et qui a donc évité à la France le désastre de la thalidomide (11).

L'onde de choc générée par la thalidomide fut tellement importante qu'elle conduisit à l'apparition de nouvelles agences nationales d'enregistrement et de surveillance des médicaments, le développement de la pharmacovigilance au sein des firmes pharmaceutiques, et la mise en place d'échanges internationaux concernant les effets indésirables médicamenteux.

I.3 Les différents modèles de la pharmacovigilance

I.3.1 Modèle Français de pharmacovigilance

Le système français de pharmacovigilance a été mis en place au début des années 1970. Les centres régionaux de pharmacovigilance ont été créés à l'initiative de pharmacologues à partir de 1973 (12). Ce système, original par rapport à de nombreux pays, présente plusieurs caractéristiques :

- Il est décentralisé, avec 31 centres régionaux. Cela permet une proximité favorisant les relations avec les médecins et autres professionnels de santé de la région (enseignement universitaire, formation médicale continue, etc.),
- Il est médicalisé : le directeur d'un centre de pharmacovigilance est toujours un médecin pharmacologue. Cela favorise incontestablement un dialogue avec les professionnels de santé de la région et les médecins en particulier,
- Les centres régionaux de pharmacovigilance fonctionnent en réseau, coordonné par la Direction de la Surveillance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

La pharmacovigilance peut intervenir dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation administrative (autorisation temporaire d'utilisation ou ATU, recommandation temporaire d'utilisation ou RTU), même si le médicament n'est pas encore commercialisé.

I.3.1.1 Déclaration d'un effet indésirable d'un médicament

les professionnels de santé et les industriels sont obligés de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu selon l'article R5121-161 du code de la santé publique Français (13).

➤ Qui ?

Tout médecin, dentiste, sage-femme, pharmacien a une obligation de déclaration

des effets indésirables. Les autres professionnels de santé et les patients peuvent signaler les effets indésirables.

➤ *A qui ?*

La déclaration doit être faite au centre régional de pharmacovigilance.

➤ *Quoi ?*

La déclaration est obligatoire pour tout effet indésirable, qu'il soit grave ou non, inattendu ou non.

➤ *Comment ?*

- En appelant le centre régional de pharmacovigilance ;
- Par le portail de l'ANSM ;
- Sur papier libre.

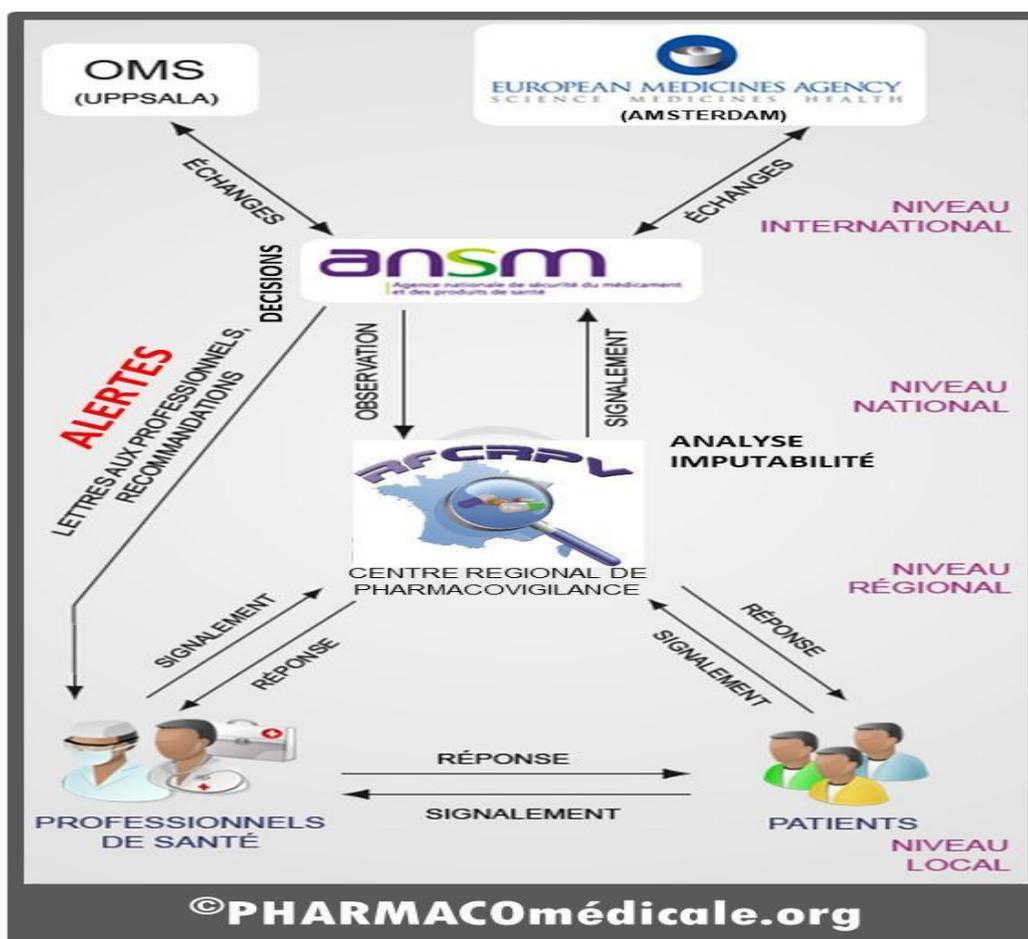


Figure 1. Système Français de pharmacovigilance

I.3.2 Modèle Algérien de pharmacovigilance

Le système Algérien de Pharmacovigilance est sous la tutelle du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), renommée depuis le mois d'aout 2021 Ministère de la Santé.

1.3.2.1 Création et missions du CNPM :

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) a été créé par décret exécutif n° 98-192 du 08 Safar 1419 correspondant au 03 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un CNPM. Le CNPM est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé. Le siège du centre est fixé à Alger. Adresse : Sis, Nouvel Institut Pasteur, Dely-Ibrahim. Alger (14).

- Le centre a pour missions :

- La surveillance des réactions indésirables dues à l'usage des médicaments mis sur le marché et des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation de dispositifs médicaux.
- La réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des dispositifs médicaux lors d'administrations et usages divers pour accomplir des actes prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques.
- La signalisation, sans délais, au ministre chargé de la santé, de tout incident ou information validée se rapportant aux effets indésirables.
- La mise en place d'actions correctives et de suivre leurs réalisations.

1.3.2.2 Organisation et fonctionnement du CNPM

- Le centre est administré par un conseil d'orientation, dirigé par un directeur général et doté d'un conseil scientifique.
- L'organisation interne du centre est fixée par arrêté interministériel du ministre chargé des finances, du ministre chargé de la santé et de l'autorité chargée de la fonction publique.

1.3.2.3 Types d'effets indésirables à déclarer

Il faut déclarer tout effet indésirable suspecté être lié à :

La prise d'un médicament, l'utilisation de vaccins, l'utilisation d'un dispositif médical (pansement, seringue, DIU, produit de comblement des rides, prothèse...), l'utilisation des produits cosmétiques et l'utilisation des compléments alimentaires.

1.3.2.4 Personnes ou organismes habilités à déclarer

- Les médecins prescripteurs, les pharmaciens hospitaliers. Le personnel de la santé (infirmiers, sage-femmes, etc.). L'industrie pharmaceutique et le patient.

1.3.2.5 Outils de déclaration

Le CNPM a mis en place des fiches de déclarations disponibles sous format papier et sur son site Web : Pour les utilisateurs locaux des produits :

- Fiches de déclaration : Pharmacovigilance (Fiche jaune/Dossier malade).
- Fiche de déclaration : Matéiovigilance (Fiche bleue).
- Fiche de déclaration : Vaccinovigilance (fiche blanche).
- Fiche de déclaration : Réactovigilance (fiche parme).
- Fiche de déclaration : Phytovigilance (fiche verte).
- Fiche de déclaration : Cosmétovigilance (fiche rose).
- Fiche de déclaration : Compléments alimentaires (fiche orange).
- Le site web : www.cnpm.org.dz
- Le Facebook du CNPM et la fiche sur le site web en arabe et en français.

1.3.2.6 Partenaires :

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) travaille en collaboration avec différents partenaires :

- Les professionnels de la santé.
- Le Laboratoire National de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- L'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA).
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- L'Industrie Pharmaceutique.

- Les Collaborateurs Techniques Régionaux (CTR) des 48 wilayas du pays (formés par le CNPM).
- Les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, chirurgien dentistes, sages-femmes, etc.

I.3.2.7 Historique des déclarations en Algérie

2018 : 72 déclarations.
 2017 : 56 déclarations.
 2016 : 26 déclarations.
 2015 : 39 déclarations.
 2014 : 12 déclarations.

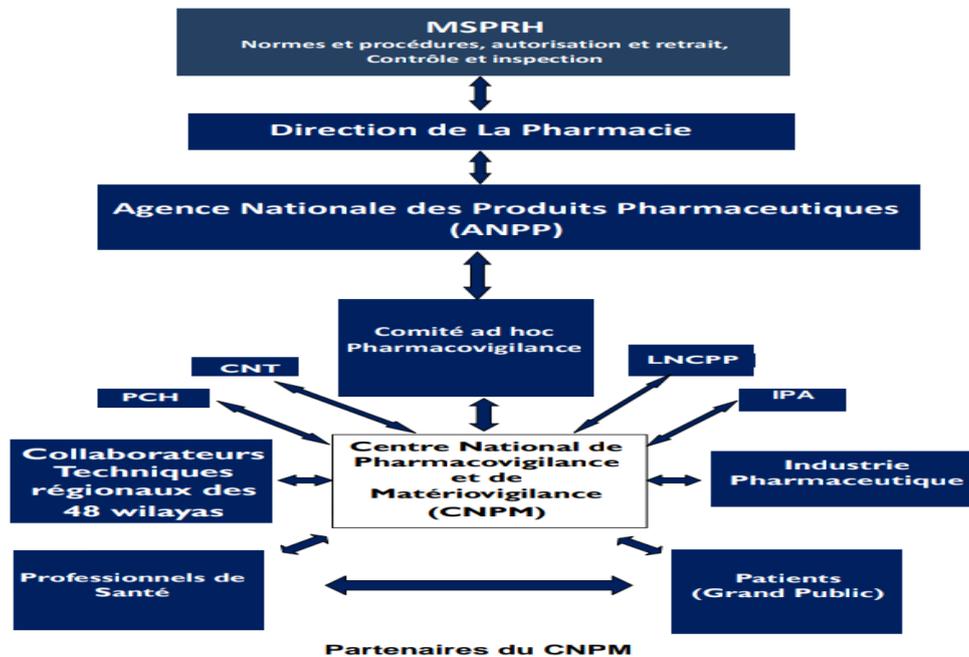


Figure 2. Système Algérien de pharmacovigilance

(14)

I.3.3 Modèle Marocain de pharmacovigilance

En 1985, une journée d'information animée par des spécialistes Français s'est déroulée à la faculté de Médecine de Casablanca en 1989. Il y eut la création du Centre National de Pharmacovigilance en même temps que le Centre Anti-Poison du Maroc à l'Institut National d'Hygiène, bénéficiant ainsi des mêmes locaux et des mêmes moyens humains et matériels (15).

1.3.3.1 Centre anti poison

Le Centre est sous la responsabilité d'un médecin enseignant en Pharmacologie. Il est composé d'un personnel pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, scientifiques, statisticiens, documentalistes, informaticiens). En 1992, La circulaire ministérielle N° 2 DR/10 a été établie, elle reconnaît le Centre marocain de Pharmacovigilance (CMPV) et incite les professionnels de Santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments. La même année, le CMPV a été le premier centre Africain et Arabe à être admis comme membre du Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance des Effets Indésirables des Médicaments (Uppsala Monitoring Centre : UMC).

1.3.3.2 Organisation de la PV au Maroc

Le système Marocain de Pharmacovigilance est organisé et soutenu par le Ministère de la santé. Le système National de Pharmacovigilance comprend le Centre National de Pharmacovigilance, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Comité Technique de Pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (15).

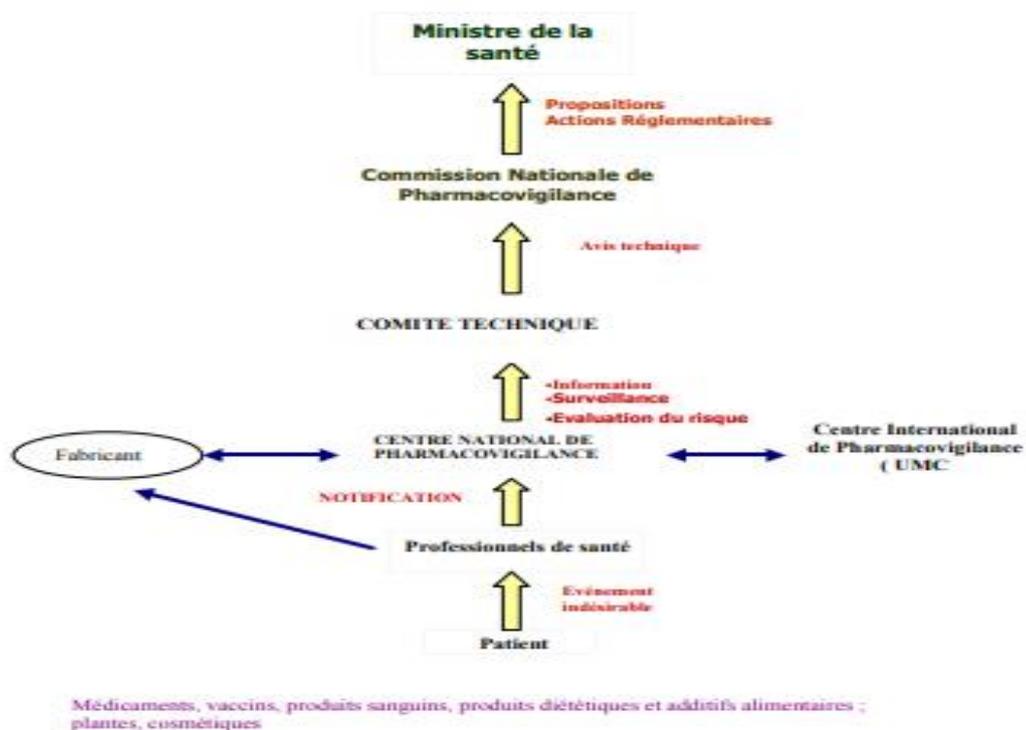


Figure 3. Système Marocain de pharmacovigilance

(15)

1.3.3.3 Le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV)

Le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) travaille en tandem avec le Centre Anti Poison du Maroc avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement. Il a pour mission, de mettre en place le Système National de pharmacovigilance et de gérer les moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des centres régionaux de Pharmacovigilance.

1.3.3.4 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux sont rattachés à une structure de Santé Publique ou universitaire ayant une activité de Pharmacologie clinique, de toxicologie clinique ou d'épidémiologie. Le Centre Régional de Pharmacovigilance est chargé :

- D'assurer la fonction de collecte, validation et imputabilité des cas d'effets indésirables des médicaments à l'échelle de la région.
- D'assurer une mission d'information sur les produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de Santé de la région.
- De conduire les enquêtes et les études programmées par le comité technique de pharmacovigilance et établir une banque de données sur les effets indésirables collectés dans la région.

1.3.3.5 Le Comité technique de pharmacovigilance

Le comité technique de pharmacovigilance est un comité scientifique ayant pour missions de :

- Constituer une cellule permanente de spécialistes en Pharmacologie et d'experts cliniciens pouvant, en cas d'effets indésirables sérieux, évaluer les risques encourus par l'homme et proposer les mesures à prendre à la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

1.3.3.6 La Commission Nationale de Pharmacovigilance

La Commission Nationale est l'instance officielle consultative chargée de :

- Recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments postérieurement à la délivrance de l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques.

- Proposer au Ministre de la santé les enquêtes et les travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.
- Evaluer les risques encourus par les sujets participant à des essais thérapeutiques cliniques.

I.3.3.7 Modalités de notifications

La déclaration (la notification) doit se faire sur :

- La fiche de notification conçue à cet effet.
- Téléphone, au numéro : 037-68-64-64.
- Courrier e-mail : cap@sante.gov.ma

I.3.3.8 Politique d'implantation de la pharmacovigilance

Sous l'initiative de l'OMS il a été suggéré d'intégrer la pharmacovigilance dans les programmes sanitaires (PS) afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments utilisés dans le traitement des maladies cibles. A cet effet en 2002, le CMPV avec le soutien de l'OMS a organisé un séminaire au niveau central destiné à sensibiliser l'ensemble des responsables des PS à la nécessité d'inclure la surveillance des médicaments utilisés dans les PS.

L'intégration de la PV dans les PS va assurer la promotion de l'usage rationnel des médicaments, diminuer les échecs thérapeutiques et améliorer l'acceptabilité des médicaments. D'autre part, les PS constituent une opportunité pour l'implantation de la PV dans le système sanitaire et permet d'évaluer la fréquence de certains effets indésirables des médicaments par un suivi de cohortes de patients.

I.4 Calcul d'imputabilité

Afin d'estimer l'implication d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable on doit déterminer son imputabilité, qui consiste en une étude approfondie prenant en compte plusieurs paramètres et qui mènera à l'établissement d'un rapport qui sera transmis aux autorités compétentes responsables pour prendre les mesures nécessaires.

I.4.1 Méthode Française

Développé en 1978 par Dangoumau J et al et publiée dans la revue *Thérapie*, cette méthode a été actualisée et officialisée en France en 1985 avec obligation de l'utiliser dans les centres de pharmacovigilance(16). La dernière actualisation date de l'année 2011 et c'est avec cette méthode que se fait actuellement la détermination de l'imputabilité (17).

C'est une méthode algorithmique basée sur l'évaluation de huit critères répartis en trois groupes (chronologiques, sémiologiques et bibliographiques) les scores sémiologiques (S) et chronologiques (C) définissent l'imputabilité intrinsèque (I) qui est composé de sept critères, le dernier critère c'est l'imputabilité extrinsèque (B) et qui consiste en la détermination de l'importance des données bibliographiques pour le couple médicament/effet indésirable.

Le score chronologique évalue le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition en cas de ré-administration du médicament (3 critères)

Le score sémiologique s'intéresse aux critères suivants qui sont au nombre de 4 :

- La présence d'une cause non médicamenteuse à la survenue de l'effet indésirable.
- L'existence d'un tableau clinique ou biologique caractéristique de l'effet indésirable avec le médicament.
- La présence d'un facteur favorisant la survenue de l'effet indésirable.
- Le résultat des tests spécifiques fiables incriminant le médicament dans la survenue de l'effet indésirable.

1.4.1.1 Evolution de la méthode Française :

La méthode de 1978 comprend trois niveaux pour chaque score. Les versions ultérieures de 1985 et 2011 ajoutent chacune des niveaux pour certains scores et modifient la cotation de certains scores pour enfin aboutir aux tableaux suivants (17) :

- Facteurs chronologiques :

Table 1. Table de décision pour les critères chronologiques selon la méthode Française actualisée

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						Incompatible
	Suggestif ^a			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)			
	Rè-administration du médicament (R)						
Évolution de l'effet	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« Suggestive » Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
« Non concluante » Lésions irréversibles ou décès Évolution inconnue Recul insuffisant après l'arrêt du médicament Persistence de l'effet et médicament non arrêté Persistence de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant Régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

- Facteurs sémiologiques :

Table 2. Table de décision pour les facteurs sémiologiques selon la méthode Française réactualisée (2011)

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice ^a du rôle de ce médicament et facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Évocatrice ^a du rôle de ce médicament ou facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Ni sémiologie évocatrice ^a du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Autre cause non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

^a Évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés.

- **Imputabilité intrinsèque :**

Table 3. Table du score d'imputabilité intrinsèque selon la méthode Française réactualisée (2011)

Combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)	Score d'imputabilité intrinsèque (I)
C0 ou S0	10
C1S1	11
C1S2	12
C2S1	13
C2S2	13
C1S3	14
C3S1	14
C2S3	15
C3S2	15
C3S3	16

- **Imputabilité extrinsèque :**

La méthode réactualisée comporte 4 niveaux allant de B1 à B4 :

- B1 : aucune référence dans la littérature.
- B2 : publications rares et incertaines.
- B3 : effets indésirables référencés ou largement publiés.
- B4 : effets indésirables attendus.

I.4.2 Echelle de NARANJO

L'algorithme de Naranjo, aussi appelé échelle de Naranjo ou nomogramme de Naranjo est conçu par Naranjo *et al.* C'est un questionnaire de 10 questions avec des scores de 0,1,-1, l'addition de ces derniers va mener à l'une des conclusions (probabilités) suivantes :

- Score ≤ 0 : douteux.
- $1 \leq \text{score} \leq 4$: possible.
- $5 \leq \text{score} \leq 8$: probable.
- Score ≥ 9 : certain.

Table 4. Evaluation de l'imputabilité selon Naranjo (18)

Questions	Oui	Non	Incertain
Effet indésirable avéré pour le médicament suspect ?	+1	0	0
Événement apparu après l'introduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Amélioration après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique ?	+1	0	0
Récidive après la réintroduction du médicament suspect ?	+2	-1	0
Autres causes potentielles ?	-1	+2	0
Récidive après l'administration d'un placebo ?	-1	+1	0
Médicament suspect décelé dans le sang (ou autre milieu) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
Gravité de l'événement fonction de la posologie du médicament ?	+1	0	0
Réaction analogue après une exposition antérieure au même médicament ou un médicament apparenté ?	+1	0	0
Événement avéré (preuve objective) ?	+1	0	0

I.4.3 Méthode OMS

C'est une méthode simple et très répandue pour le calcul d'imputabilité dans différents pays, elle existe depuis 1987 (19).

Table 5. Table décisionnelle d'imputabilité selon la méthode OMS

Imputabilité	Critères requis
Certaine	Événement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament Entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant
Probable	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution cliniquement pertinente après l'arrêt du médicament
Possible	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament Autres explications (maladie, autre médicament) possibles Évolution après l'arrêt du médicament, incertaine, voire inconnue
Improbable	Événement survenu dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible D'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles
Conditionnelle/inclassée	Événement déclaré comme effet indésirable Données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité
Non évaluable/inclassable	Effet indésirable potentiel Impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier

CHAPITRE II

Effets indésirables médicamenteux

II. Effets indésirables médicamenteux

Il ne fait aucun doute que la médecine a joué un rôle important dans l'augmentation de la moyenne de survie d'un être humain et dans l'amélioration de sa qualité de vie. Le médicament fait partie de l'arsenal thérapeutique qu'ont eu les médecins pour traiter et accompagner leurs patients. Cependant, ces molécules actives pharmacologiquement ne sont pas dénuées d'effets nocifs pour la santé ou indésirables (EI).

Avant sa mise sur le marché, le médicament a fait l'objet de plusieurs essais précliniques et cliniques pour déterminer sa toxicité et son efficacité clinique. Les EI les plus importants sont répertoriés lors de son développement.

Toutefois, de nombreux effets indésirables (EI) ne peuvent être détectés qu'en suivi post-clinique (Après l'AMM) car la recherche porte sur un nombre limité de sujets sans complications. L'explosion du nombre de spécialités pharmaceutiques à la disposition du corps médical, l'apparition de nouvelles classes pharmacologiques, le développement de stratégies thérapeutiques nouvelles (génétique immunogénétique...) ne font que renforcer la nécessité absolue de disposer d'outils de travail fiables, s'intégrant parfaitement dans le schéma général de la pharmacovigilance.

II.1 Définition de l'effet indésirable

D'une étude à l'autre, la définition des effets indésirables est très variable et l'ampleur des événements impliqués est plus ou moins grande. De nombreuses définitions ont été proposées, dont certaines ont été adoptées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

« L'EIM est une réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

Cependant, la définition est encore incomplète, car d'une part elle exclut les effets indésirables légers (par exemple sécheresse buccale, etc.), d'autre part, elle exclut les erreurs de médication, les contaminants, la surutilisation, le mésusage, le syndrome de sevrage et la toxicomanie.

La définition qui a regroupé un maximum de situations cliniques est dit que l'EIM est une réaction nocive se produisant aux posologies thérapeutiques ou résultant d'un mésusage d'un médicament, d'usage abusif, d'un syndrome de sevrage, de pharmacodépendance ou d'erreur médicamenteuse (20). Plusieurs termes existent pour désigner un EIM, comme : effet secondaire, effet latéral, effet toxique, effet accessoire ou effet nocif... Mais le terme le plus adapté est : « Effet indésirable médicamenteux », en Anglais « Adverse drug reaction ».

Il est à noter que les effets indésirables et les événements indésirables sont des termes différents. L'événement indésirable désigne les dommages qui surviennent au cours du traitement des patients, qu'ils soient liés aux activités infirmières dans les activités de soins de santé ou aux conditions de vie. Les événements indésirables liés aux soins sont le résultat de stratégies et de comportements de prévention, de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

II.2 Classification

II.2.1 Classification selon la fréquence de survenue

Une échelle a été établie par Gering-Souillet en 2006 (21), permettant de classer les EI selon la fréquence de leur apparition :

- Fréquent : entre 1 et 10%
- Peu fréquent : entre 0,1% et 1%
- Rare : entre 0,01 et 0,1%
- Très rare : <0,01%.

II.2.2 Classification selon la nature des EIM

Certains effets indésirables ne sont pas spécifiques à un organe et peuvent produire des symptômes multiples, se manifestant par des réactions aiguës, subaiguës ou chroniques. Ils peuvent être bénins ou, au contraire, graves. L'effet pouvant apparaître tôt ou tard.

II.2.3 Classification selon la gravité

Un effet indésirable est classé grave selon la définition de l'OMS s'il est à l'origine de :

- Décès ;

- Mise en jeu du pronostic vital ;
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- Séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante) ;
- Anomalie congénitale ou atteinte périnatale ;
- Toute autre situation jugée grave par le médecin traitant qui a déclaré le cas.

II.2.4 Classification selon le mécanisme de survenue

Cette classification permet une meilleure compréhension des EIM et préconise une conduite à tenir adaptée. En 1977, Rawlins et Thompson ont suggéré de classer les EIM en deux groupes (A et B) (22) . Yep In 2000, Hartigan-Go et Wong ont proposé une autre classification comportant d'autres catégories et complétant la précédente (C, D, E, F, G, et H) (23).

- **Type A (Augmented) :** Les effets indésirables de type A sont dose-dépendants et prévisibles ; ce sont des augmentations des effets pharmacologiques connus du médicament, tels que l'hypotension orthostatique avec des médicaments antihypertenseurs.
- **Type B (Bizarre) :** Les EIM de type B sont rares et imprévisibles, selon la pharmacologie du médicament ; ils sont indépendants de la dose et affectent une petite population, ce qui suggère que les facteurs individuels du patient sont importants. Les réactions d'hypersensibilité (allergiques) aux médicaments sont des exemples d'effets indésirables de type B.
- **Type C (Chronic) :** qui dépendent à la fois de la dose et du temps.
- **Type D (Delayed) :** Ces EIM se déclarent après une durée indéterminée (tardivement) et ils ne sont pas dose-dépendants.
- **Type E (End of use) :** Il s'agit de réactions témoignant d'un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt de médicament. Exemples de médicaments responsables d'un syndrome de sevrage : Opiacés, benzodiazépines, bêta bloquants...
- **Type F (Failure) :** Ils sont en rapport avec l'absence d'efficacité thérapeutique du produit.

- **Type G (Genetic/Genomic)** : Ils déterminent la sensibilité de l'individu (susceptibilité) au développement des effets indésirables.

Tableau 1. Classification des EIM selon le mécanisme de survenue (22-24)

<i>Caractéristiques</i>	<i>Type A</i>	<i>Type B</i>	<i>Type C</i>
<i>Mécanisme</i>	Pharmacologique	Immunoallergique Non immunoallergique	Inconnu
<i>Fréquence</i>	Elevée (0,5-30%)	Rare <1%	Rare <1%
<i>Délai de survenue</i>	Suggestif	Suggestif	Non suggestif Retardé
<i>Mortalité</i>	Faible	Importante	Faible
<i>Dose dépendant</i>	Oui	Non	Non
<i>Détection</i>	- Essais cliniques Reproductible lors études expérimentales - Notifications spontanées - Prescription Event monitoring	- Notifications spontanées - Etudes épidémiologiques	- Difficilement reproductible expérimentalement - Etudes de cohorte
<i>Mesures réglementaires</i>	Retrait rare Modification du RCP	Aboutit souvent au retrait du médicament	Aboutit souvent au retrait du médicament

Environ 80% des effets indésirables en milieu hospitalier ou causant les admissions à l'hôpital sont de type A (25) .Ces effets indésirables sont potentiellement évitables et souvent prévisibles.

II.2.5 Classification selon l'évitabilité

Une échelle de mesure validée proposant 4 items pertinents et représentatifs du concept d'évitabilité avec une cotation en 4 catégories (évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable) a été élaboré par une équipe de spécialistes Français (26). Les 4 items proposés portent sur :

- *Item A* : le respect des recommandations du médicament conformément aux informations contenues dans le Vidal de l'année de la dernière prescription, ou celles diffusées l'ANSM (ex AFSSAPS), ou celles rapportées dans la notice patiente en cas d'automédication.
- *Item B* : La présence d'autres facteurs de risques identifiés chez le patient, en dehors de ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal (RCP). Par exemple l'âge du patient.
- *Item C* : L'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (profession, présence d'un auxiliaire de vie pour le sujet, problème de vue du patient...)
- *Item D* : Le côté incontournable ou non de la prescription ou de l'automédication.

II.2.6 Classification selon la prévisibilité

Les EIM attendus ou prévisibles : Ils sont la conséquence du mécanisme d'action du médicament, les effets indésirables attendus, ce sont les effets qui sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Les effets indésirables inattendus ou imprévisibles : Ce sont des effets dont la nature, la gravité ou la fréquence ne concordent pas avec le résumé des caractéristiques du produit ou un effet qui ne peut être apparemment expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament.

II.3 Diagnostic des EIM

Le diagnostic de l'EIM est très vaste et comporte plusieurs étapes (TREND). Donc les étapes pour déterminer si un médicament est responsable d'un effet indésirable peuvent être classé ainsi (27) :

- **Relation temporelle (Temporel Relationship) :** Quel est le moment entre le début du traitement médicamenteux et la réaction ?

La plupart des réactions surviennent peu de temps après le début du traitement médicamenteux : les réactions anaphylactiques peuvent survenir en quelques heures, tandis que les réactions d'hypersensibilité prennent généralement de 2 à 6 semaines. D'autres réactions, telles que des changements de densité osseuse, peuvent être retardées de plusieurs années.

- **Rechallenge :** Que se passe-t-il lorsque médicament est réintroduit ?

La récurrence lors de la réintroduction fournit de bonnes preuves que le médicament est responsable de l'effet indésirable. Cependant, une réintroduction est rarement possible, en particulier pour des réactions graves, en raison du danger pour le patient. L'apparition rapide de l'EI après une nouvelle exposition au médicament que lors d'une exposition secondaire au médicament indique une pathogenèse à médiation immunitaire.

- **Exclusion :** Les médicaments concomitants et les autres causes non médicamenteuses ont-ils été exclus ?

Une réaction indésirable à un médicament est un diagnostic d'exclusion, car aucun test de laboratoire spécifique n'est disponible. Il est important d'exclure les causes non médicamenteuses à la fois sur le plan clinique et en procédant à des investigations pertinentes.

- **Nouveauté (Novelty) :** La réaction a-t-elle déjà été rapportée ?

Si la réaction est bien reconnue, elle peut être mentionnée dans la littérature du fabricant ou avoir été rapportée dans la littérature médicale. Il faut toujours saisir l'occasion de rechercher systématiquement des bases de données de référence telles que Medline ®.

- **Déchallenge « exclusion ou arrêt » :** La réaction s'améliore-t-elle lorsque le médicament est retiré ou la dose réduite ?

La plupart des réactions, mais pas toutes, s'améliorent lors du sevrage du médicament, bien que la phase de récupération puisse être prolongée. Dans de rares cas, un

phénomène auto-immun peut être mis en place et ainsi la réaction ne s'améliorera pas lors du retrait du médicament.

II.4 Facteurs contributifs aux EIM

II.4.1 Facteurs liés aux médicaments

II.4.1.1 La polymédication

Elle est définie par l'OMS comme : « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments. Il a été démontré que l'incidence des effets indésirables et des interactions augmente avec le nombre de médicaments pris (28).

II.4.1.2 Qualité du médicament

Ce risque se situe à plusieurs niveaux. Au stade de la fabrication du principe actif, lors de la préparation du médicament (erreurs dans les excipients ; pouvoir sensibilisant de certains colorants, édulcorants ou conservateurs ; contamination bactérienne dans la solution injectable) ou pendant le stockage (transformation en dérivés toxiques).

II.4.1.3 Médicaments de contrefaçon

L'expansion des médicaments contrefaits est un phénomène préoccupant, conduisant au développement de plusieurs effets indésirables. L'OMS avait défini un médicament de contrefaçon comme « un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable (29) (30) » .

II.4.1.4 Le circuit de distribution des médicaments

Il comprend l'ensemble des étapes du parcours du médicament de la prescription initiale à son administration : Dispensation, livraison, stockage, préparation, distribution et administration. Chaque étape est porteuse de risques potentiels, liés aux techniques des différents acteurs qui agissent tout au long de cette chaîne.

II.4.1.5 Activité intrinsèque

Indépendamment de la posologie ou de la pharmacocinétique, les effets pharmacologiques des médicaments peuvent varier d'une personne à une autre (interindividuels) et

intraindividuel. Cette variabilité pharmacodynamique implique à la fois des effets thérapeutiques et des effets indésirables. Elle est indiquée par l'apparition d'une réaction anormale ou spécifique au médicament. On peut observer des patients «hyperactifs» ou «hypoactifs», selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est inférieure ou supérieure à celle observée chez la plupart des individus (31).

II.4.1.6 La variabilité pharmacodynamique

La variabilité de l'effet pharmacodynamique peut être liée aux : interactions médicamenteuses, à l'état physiologique ou à la pathologie du patient, ou à la tolérance et à la dépendance au médicament ou à la sensibilité des récepteurs cibles des médicaments (32).

II.4.2 Facteurs liés aux modes d'utilisation

II.4.2.1 Pharmacodépendance

Selon l'OMS, elle est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage)» (32).

II.4.2.2 Erreur médicamenteuse

C'est l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Une erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse concerne une ou plusieurs étapes du circuit du médicament (33).

II.4.2.3 Mésusage

C'est l'un des principaux conflits sanitaires, sociaux, juridiques dans le monde moderne. Il est défini comme étant l'utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (34). C'est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (35).

II.4.3 Facteurs liés aux professionnels de santé

Ceux-ci incluent le manque d'expérience et de formation, la précipitation (par exemple en cas d'urgence), les tâches multiples, les interruptions au milieu d'une tâche, la fatigue, et le manque de vigilance. De nombreuses erreurs de médication peuvent survenir lorsque les collègues ont une mauvaise communication (36).

II.4.4 Facteurs liés à la conception du cadre de travail

Comme le manque de systèmes de notification, des équipes médicales inadéquates ou non formées. D'autres facteurs liés à la conception du lieu de travail (36).

II.4.5 Facteurs liés aux patients

II.4.5.1 L'âge

Les très vieux et les très jeunes sont plus sensibles aux effets indésirables. Les personnes âgées souffrent souvent de maladies chroniques multiples et consomment donc généralement de grandes quantités de médicaments. Ils sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables en raison des changements physiologiques qui accompagnent le vieillissement. Sans surprise, les patients malades qui ont plusieurs maladies, reçoivent de nombreux médicaments et restent à l'hôpital plus longtemps (37).

II.4.5.2 Le sexe

En général, les femmes semblent être plus à risque d'effets indésirables que les hommes. Les patientes semblent avoir un risque 1,5 à 1,7 fois plus élevé de développer un EIM que les hommes. Les raisons de cette situation ne sont pas tout à fait claires, mais incluent les différences liées au sexe dans les facteurs pharmacocinétiques, immunologiques et hormonaux, ainsi que les différences dans la modalité d'utilisation des médicaments. Parmi les différences anatomiques et physiologiques, il y a le poids corporel, le tractus gastro-intestinal, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale. De ce fait, le sexe joue un rôle extrêmement important dans la survenue des EIM (38).

II.4.5.3 La grossesse

Le médicament peut affecter les femmes enceintes et le fœtus. En effet, les changements physiologiques qui se produisent pendant la grossesse peuvent affecter la pharmacocinétique du médicament (39).

II.4.5.4 Facteurs génétiques

Les caractéristiques génétiques d'un individu peuvent être à l'origine de certains effets indésirables.

II.4.5.5 Facteurs pathologiques

La manipulation des médicaments peut être modifiée chez les patients atteints de maladies rénales, hépatiques et cardiaques, ce qui a des implications pour la thérapeutique pratique. Face à un éventuel effet indésirable, on peut avoir des difficultés à attribuer une causalité au vu d'autres maladies et des explications alternatives de l'événement observé. Il existe cependant des états pathologiques spécifiques qui peuvent prédisposer aux effets indésirables (déficience immunitaire par exemple) (39).

II.4.5.6 Facteurs liés au métabolisme

Il existe de grandes variations dans la manière dont le corps traite et métabolise les médicaments. La dose requise pour produire un effet pharmacologique donné varie selon les individus, tout comme la réponse à une dose définie. Les patients dont la fonction hépatique ou rénale est diminuée peuvent présenter des changements considérables dans la disposition du médicament, entraînant des effets indésirables à moins que des ajustements de dose ne soient effectués (39).

- Les différences ethniques peuvent affecter la manipulation des médicaments et rendre certains individus plus exposés au risque d'effets indésirables.

- Les facteurs génétiques sont souvent responsables. Par exemple, une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

II.4.5.7 Facteurs liés à la gestion de risque

Au début, la pharmacovigilance reposait sur la détection de signaux et d'alertes à posteriori de l'autorisation de mise sur le marché. Actuellement, la pharmacovigilance s'inscrit dans une démarche proactive et instaure des plans de gestion des risques (PGR). Ces plans sont

conçus comme une protection supplémentaire dans le but d'éviter la survenue des crises sanitaires (40). Les PGR constituent un prolongement de la PV et un véritable progrès dans la surveillance du rapport bénéfices/risques du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Les risques sont déterminés à partir de la période pré-AMM et tout au long de la vie du médicament (41). La gestion des risques est un processus continu, itératif et séquentiel qui comprend plusieurs étapes.

CHAPITRE III

Outils et supports d'aide à la décision en
pharmacovigilance

III. Outils et supports d'aide à la décision en pharmacovigilance

Des stratégies ont été mise en place par différents pays où la pharmacovigilance a une place importante dans la stratégie de sécurisation des soins afin d'améliorer la collecte, l'intégration et l'analyse des données liées à l'innocuité des médicaments après la commercialisation.

Le grand nombre de signalements d'événements indésirables provoqués par les médicaments commercialisés nécessite l'application d'algorithmes informatiques validés pour compléter les méthodes traditionnelles de détection des signaux d'événements indésirables. Les difficultés à estimer avec précision l'exposition des patients à un événement donné dans une population spécifique entrave l'estimation du risque sur les bases de données sur des événements indésirables (42).

III.1 Les bases de données en pharmacovigilance

Lorsqu'il y a une suspicion d'effet indésirable médicamenteux, on effectue une recherche dans des différentes bases : agences gouvernementales, sociétés savantes, monographies Françaises et internationales, littérature à partir de plusieurs bases, revues non indexées, base nationale de pharmacovigilance, on cite :

III.1.1 Vigibase® (Viglyze)

La croissance de la technologie informatique a considérablement augmenté la capacité de recueillir des informations relatives aux cas de pharmacovigilance. Il a permis d'extraire des données et générer des signaux de pharmacovigilance ayant un impact sur la santé publique et les stratégies thérapeutiques. Depuis 1967, des rapports spontanés sont transmis à **VigiBase®**, la base de données mondiale de l'OMS sur la sécurité des cas individuels (ICSR). Certains pays acceptent les rapports des entreprises pharmaceutiques. **VigiBase**, qui est géré depuis 1978 par **Uppsala Monitoring Center (UMC)**, détient plus de 21 millions de rapports à janvier 2020. Elles augmentent de façon exponentielle au fil des ans (2,177 en janvier 1969,> 1 millions en 1992,> 5 millions en 2010) (43).

Cette base de données comprend la plupart des informations référencées dans d'autres grandes bases de données telles que celles de l'Union Européenne, Chine et États-Unis. Les données assemblées et extraites dans VigiBase[®] sont présentées dans le tableau 2. D'autres données, y compris une description narrative des rapports de cas sont généralement rassemblés dans les bases de données nationales de pharmacovigilance dans la langue du pays déclarant, mais ne sont pas facilement disponible dans VigiBase[®] (44).

Tableau 2. Données disponibles dans Vigibase[®] ; base internationale des données de pharmacovigilance

- Nombre de rapports de sécurité des cas individuels (ICSR)
- Région déclarante (dans le monde)
- Déclarant (professionnels de la santé, non professionnels de la santé professionnel)
- Année et date de déclaration
- Sexe
- Âge d'apparition (années)
- Médicaments suspects (par classification ATC et par Ingrédients)
- Médicaments concomitants
- Réactions selon (MedDRA, dictionnaire médical pour activités réglementaires)
- Termes préférés co-déclarés (MedDRA)
- Gravité
- Fatalité

ATC: système de classification chimique thérapeutique anatomique;

MedDRA: dictionnaire médical des activités réglementaires.

III.1.2 EudraVigilance

EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) est un système de surveillance de la sécurité des médicaments dans l'Union Européenne, mis en place par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) en 2001.

Cet outil facilite la notification électronique des effets indésirables suspectés liés aux médicaments et l'analyse efficace des données. Cette base permet la détection précoce des

problèmes de sécurité potentiels. L'outil comporte différents composants qui exécutent des tâches spécifiques dans le processus de notification électronique des effets indésirables suspectés des médicaments.

Au niveau national, plusieurs pays dont la France ont également établi leur propre base de données de pharmacovigilance, tout comme aux États-Unis avec les effets indésirables de la Food and Drug (FDA) (45).

III.1.3 MedWatch ®

C'est une énorme base de données Américaine fondée en 1993 , MedWatch ® reçoit des rapports du public et, le cas échéant, publie des alertes de sécurité pour les produits réglementés par la FDA tels que: Médicaments sur ordonnance et en vente libre , les produits biologiques tels que les composants sanguins, les dérivés sanguins / plasmatiques et les thérapies géniques, les appareils médicaux tels que les prothèses auditives, les tire-lait et les stimulateurs cardiaques, les produits combinés et cosmétiques.

III.1.4 Vidal ®

En France, le dictionnaire Vidal ® est un ouvrage rassemblant l'ensemble des "résumés des caractéristiques du produit" des médicaments des laboratoires de pharmacie. Dans ce dictionnaire, les médicaments sont triés par ordre alphabétique. Il répertorie l'ensemble des médicaments commercialisés en France. Ce dictionnaire est renouvelé tous les ans. Ce n'est que l'une des sources d'informations, certainement la plus connue du grand public, concernant les effets secondaires, les contre-indications, etc.

L'e-Vidal ® donne également un accès à Tox'In (une base de conduite à tenir en cas d'intoxication, à associer à un appel au Centre Anti-Poison), et les Vidal Recos ® (une base claire et synthétique de conduite à tenir diagnostique et thérapeutique) (46).

III.1.5 Drugs ®

Drugs.com est une encyclopédie pharmaceutique en ligne qui fournit des informations sur les médicaments aux consommateurs et aux professionnels de la santé, principalement aux États-Unis.

III.1.6 Ouvrages de référence internationaux (Martindale , Meyler's)

Ces derniers permettent de compléter toujours les sources par des ouvrages de référence internationaux : Martindale : The Complete Drug References et Meyler's Side Effects of Drugs.

III.1.7 Littérature par journaux (Reactions Weekly, Drug Safety, Therapie, Prescrire ®)

Une Recherche dans la littérature est effectuée (cas cliniques, revue de littérature ...). Pour cela, ils ont divers revues à leurs disposition : Reactions Weekly (cas cliniques), Drug Safety, Thérapie (journaux de pharmacovigilance), Prescrire (revue indépendante sur les stratégies de soins et de thérapeutiques) (47).

III.2 Les méthodes statistiques utilisées

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur une procédure d'analyse statistique (screening) de détection des signaux de pharmacovigilance, le balayage des bases de données de rapports de cas spontanés d'effets indésirables possibles est une méthode utile pour identifier les effets indésirables inconnus de médicaments.

Plusieurs méthodes statistiques quantitatives se basent principalement sur deux approches différentes de l'inférence statistique avec des points de vue différents sur la prise de décision: bayésienne (comme la composante informationnelle dans VigiBase®) et fréquentiste (en utilisant le rapport de côtes de republication: ROR) ; chacune de ces méthodes a ses propres atouts et limites (48).

Le programme de l'OMS, sur l'extraction de données et la surveillance internationale des médicaments, a facilité l'implémentation de diverses approches informatiques pour encourager et mutualiser les notifications mondiales des effets indésirables.

III.2.1 La méthode Bayésienne

Un réseau de professionnels de santé facilite la recherche de dépendances en consultant l'ensemble de données de notifications d'EIM. Ce même réseau servira aussi à analyser l'ampleur et la signification des associations entre les médicaments et les effets indésirables. Il a une architecture très efficace en termes de calcul pour examiner

toutes les combinaisons possibles. Le réseau sert à comptabiliser tous les rapports dans la base de données.

III.2.2 La méthode Frequentiste

Le système d'analyse des données EudraVigilance (EVDAS) soutient les activités de surveillance de la sécurité de la pharmacovigilance dans l'UE en mettant l'accent principal sur la détection des signaux et l'évaluation des rapports de sécurité des cas individuels (ICSR). EVDAS comprend un approche fréquentiste de la mesure de disproportionnalité, qui est le rapport proportionnel (PRR) et les cotes des rapports (ROR). Ces techniques ont été utilisées pour dépister systématiquement l'énorme base de données MedWatch ® de la FDA (49) .

CHAPITRE IV

Toxidermies médicamenteuses

IV. Toxidermies médicamenteuses

Dans ce chapitre nous avons choisi volontairement de mettre l'accent sur des exemples de notifications les plus rencontrées dans les systèmes de pharmacovigilance dans le monde.

Ces cas fréquents sont représentés par les toxidermies médicamenteuses que nous abordons à la suite afin de montrer l'approche utilisée par la méthode Française, ainsi que d'autres méthodes, pour classer et stratifier les notifications qui y sont liées.

Les toxidermies médicamenteuses sont des effets indésirables très fréquents des médicaments, plusieurs classes pharmacologiques peuvent engendrer de telles réactions à dose thérapeutique ou toxique. Les toxidermies sont très variées et peuvent différer d'un patient à l'autre. Elles sont la cause la plus fréquente de notifications d'EI dans les pays développés.

IV.1 Définition des toxidermies médicamenteuses

La toxidermie est l'ensemble des lésions cutanées dues à des réactions à des médicaments appliqués sur la peau, ou ingérés, administrés de manière parentérale ou inhalés. Ces réactions, parfois allergiques, se manifestent par des formes très différentes de lésions, plus ou moins persistantes ou susceptibles de réapparaître périodiquement ou d'accompagner des problèmes respiratoire (œdème de Quincke).

La personne qui en est victime peut se sensibiliser et déclencher des réactions plus vives ou plus rapides en cas de nouvelle prescription du médicament (ou d'une molécule très proche).

Ce sont généralement les mêmes surfaces de peau qui sont touchées lors de chaque prise du médicament, mais d'autres sites peuvent apparaître au fur et à mesure des prises (50).

IV.2 Epidémiologie des toxidermies médicamenteuses

Les toxidermies sont responsables de 3% des hospitalisations, ainsi que 10 à 20 % des patients hospitalisés présentent des effets indésirables médicamenteux, contre 7 % pour la population générale. Parmi les notifications d'accidents médicamenteux, les toxidermies constituent 20 % de ces déclarations (51-53).

IV.3 Les toxidermies les plus courantes

IV.3.1 Urticaire et angioedèmes

IV.3.1.1 Allergie IgE

D'apparition rapide, dans les minutes suivant la prise du médicament chez les personnes sensibilisées, l'urticaire allergique peut aller de quelques maculopapules discrètes et fugaces à la grande anaphylaxie, l'augmentation transitoire de la tryptasémie apporte un élément important en faveur d'un mécanisme immunologique immunoglobuline E(IgE) – dépendant.

Il ne faut pas confondre entre l'urticaire où les lésions disparaissent en quelques minutes ou heures après chaque administration du médicament et l'exanthème maculopapuleux dans lequel les lésions persistent habituellement plusieurs jours et disparaissent progressivement suite à un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire. L'urticaire allergique ne peut pas apparaître ou se prolonger après l'élimination du médicament. Le diagnostic est confirmé à l'aide de tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests, intradermo-réactions (53)) complétés en cas de négativité d'une réintroduction réaliste à doses progressives en milieu hospitalier.



Figure 4. Erythème diffus



Figure 5. Erythème de l'avant-bras

IV.3.1.2 Intolérance aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Pouvant associer une urticaire et un angioedème, après la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et ce par un mécanisme non allergique mais plutôt un mécanisme

pharmacologique, lié à l'inhibition de l'enzyme Cox-1 entraînant un détournement du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes. Ce qui expliquerait que les AINS, tels les coxibs ou les oxicams, plus spécifiques de Cox-2, soient habituellement mieux tolérés (54).

IV.3.1.3 Angioedèmes bradykiniques

Là encore, ce n'est pas un mécanisme allergique, mais bien une interférence pharmacologique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les principaux responsables, Les symptômes apparaissent plusieurs années après le début du traitement et persister six mois après son arrêt. Ce sont des angioedèmes bradykiniques qui comparés à ceux de mécanisme histaminique sont d'installation plus lente, en quelques heures, et non influencés par les corticoïdes généraux. La plupart du temps, ils sont blancs sans urticaire associée, même si un érythème circiné discret peut précéder. Leur régression est lente, jusqu'à quelques jours. Un contrôle du complément ainsi que du C1 inhibiteur quantitatif et qualitatif doit être effectué, même si sa normalité n'exclut pas le diagnostic (55).



Figure 6. Angyoedème bradykinique de l'enfant

IV.3.2 Exanthème maculopapuleux

C'est la toxidermie d'hypersensibilité la plus fréquente, survient 4 à 14 jours après le début du traitement responsable. Apparaît sur le tronc et la racine des membres et peut s'étendre en quelques jours (56, 57). Il est composé de macules et/ou de papules érythémateuses, peu ou non prurigineuses. Il peut être accentué dans les grands plis (exanthème flexural). Il disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause, Une fébricule et une éosinophilie sanguine modérée peuvent être présentes. Le mécanisme mis en jeu serait une hypersensibilité cellulaire retardée à un médicament avec une réponse cellulaire T

polyclonale, le diagnostic de l'EMP n'est pas évident en raison du diagnostic différentiel avec une éruption virale ou une intolérance transitoire à un médicament au cours d'une infection virale qui présentent un tableau clinique assez similaire, Le diagnostic est confirmé par des tests cutanés à lecture retardée (IDR, épidermotests) complétés en cas de négativité et en l'absence de contre-indication par une réintroduction à doses progressives (58).



Figure 7. Exanthème maculopapuleux (Amoxicilline)

IV.3.2.1 Photosensibilité

Il existe deux types de tableaux cliniques impliquant la lumière dans l'apparition des symptômes :

- la photo-toxicité médicamenteuse : impliquant directement la molécule utilisée (dose dépendante) précédant une exposition au soleil, cliniquement elle se présente comme un coup de soleil même si l'exposition est de courte durée d'apparition rapide (heures suivant l'exposition), Les molécules en cause le plus souvent rapportées sont l'amiodarone, les cyclines (tétracyclines, doxycycline, minocycline), les fluoroquinolones (principalement acide nalidixique, loméfloxacin, sparfloxacin et pefloxacin).
- La photo-allergie : survenant habituellement après un délai de 7 à 21 jours après la prise médicamenteuse, se présentant sous forme de lésions polymorphes et prurigineuses, parfois eczémateuses, et débordent volontiers des zones photo-exposées, les molécules les plus incriminés dans ce tableau sont le kétoprofène et le piroxicam, le diagnostic est habituellement confirmé par les photoépidermo-tests.

Cependant certaines molécules comme la phénothiazine peuvent induire les deux tableaux à la fois compliquant ainsi le diagnostic différentiel.

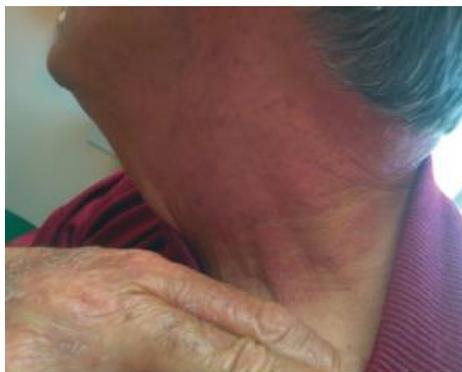


Figure 8. Photoallergie systémique

IV.3.2.2 *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* » (SDRIFE) ou syndrome babouin :

Caractérisé par sa distribution spécifique, composé d'un érythème bien limité de la région périanale et des fesses, ou d'un érythème en V des régions inguinales et périgénitales ainsi qu'au moins d'un autre grand pli de façon symétrique, survenant quelques heures à quelques jours après la prise médicamenteuse sans atteinte systémique avec un état général conservé, cette toxidermie, plus fréquente chez l'homme, survient quelques heures à quelques jours après la prise du médicament responsable.

Les molécules les plus souvent incriminés sont le mercure et les bêtalactamines, plus spécifiquement l'amoxicilline (59) .

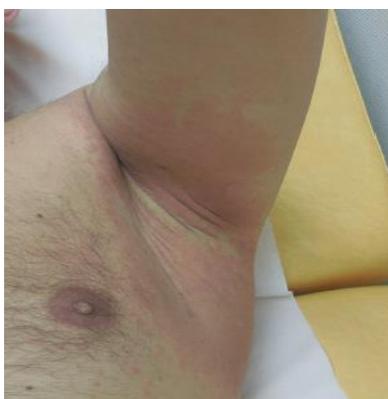


Figure 9. Syndrome babouin du pli axillaire

IV.3.2.3 Érythème pigmenté fixe

Il s'agit de macules érythémateuses ou rouge violacée, arrondies, à limites nettes parfois bulleuses au centre laissant une tache pigmentée à leur guérison, en cas de réintroduction du médicament en cause, les lésions réapparaissent dans 1 à 4 jours.

De très nombreux médicaments ont été incriminés : barbituriques, carbamazépine, sulfamides, cyclines, antalgiques (pyrazolés, aspirine, paracétamol) et même quelques aliments comme les asperges et les noix de cajou (60).



Figure 10. Erythème pigmenté fixe



Figure 11. Séquelles pigmentées

IV.3.2.4 Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Individualisée en 1980 par Beylot et al, la PEAG se présente comme une lésion érythémateuse avec de nombreuses pustules non folliculaires prédominantes sur les plis et/ou le visage accompagnée d'une fièvre et d'une hyperleucocytose, pouvant apparaître en quelques heures mais pouvant s'étendre jusqu'à trois semaines après l'administration du médicament et régresser en moins de 15 jours après son arrêt.

Les médicaments responsables sont souvent des antibiotiques comme l'amoxicilline et les quinolones (61, 62).



Figure 12. Pustulose aigüe généralisée

IV.3.2.5 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Toxidermie sévère mettant en jeu le pronostic vital (décès dans 10% des cas) en particulier du fait des atteintes viscérales graves qui peuvent être présentes, de survenue brutale 2 à 6 semaines après le début du traitement en cause (prise continu).

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les anticonvulsivants comme le phénobarbital et la carbamazépine ainsi que l'allopurinol et la minocycline, associant un érythème inconstant mais surtout un œdème ferme, persistant du visage, une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. Le patient présente une altération de l'état général et une fièvre élevée avec un bilan biologique perturbé, et pour ce qui est de l'atteinte viscérale le patient peut présenter une cytolysé hépatique. Une insuffisance rénale aiguë, une myocardite, une péricardite, une pneumopathie interstitielle, une neuropathie ou une myosite d'où la gravité de ce syndrome nécessitant un arrêt immédiat du médicament responsable et une prise en charge rapide avec surveillance régulière des organes atteints (63-65).



Figure 13. Eruption au cours d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



Figure 14. Syndrome d'hypersensibilité à la carbamazépine

IV.3.2.6 LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) ET LE SYNDROME DE LYELL (NET)

Ce sont des toxidermies rares mais sévères (30% de décès dues surtout aux surinfections) entraînant une nécrose des kératinocytes par apoptose (66). Elles surviennent plus souvent chez les sujets immunodéprimés, et surtout chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, 4 à 28 jours après le début du traitement inducteur surviennent les premiers symptômes commençant par une fièvre, des brûlures oculaires ou/et une douleur à la déglutition suivi de lésions maculo-papuleux généralisés parfois associés à des lésions en pseudo-coccardes avec une bordure externe mal limitée avec un centre grisâtre bulleux ou nécrotique, prédominant sur le tronc et la racine des membres souvent associées à d'autres lésions élémentaires comme des macules érythémateuses ou purpuriques et qui vont rapidement être le siège de bulles ou de décollements épidermiques, La nécrose cutanée superficielle est confirmée par le frottement de la peau en zone péri-lésionnelle qui entraîne un décollement cutané (signe de Nikolski) (67). En fonction de la surface de décollement on distingue :

- Jusqu'à 10 % : SSJ ;
- De 11 à 30 % : forme de transition entre le SSJ et la NET ;
- Plus de 30 % : NET.

Les molécules incriminées sont très diverses, on citera l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les AINS dérivés de l'oxicam (68).

Le traitement est surtout symptomatique avec l'arrêt du médicament en cause, et même en cas de guérison les séquelles cutanées ou muqueuses sont inévitables.



Figure 15. Syndrome de Stevens-Johnson due à un anti-mycosique



Figure 16. Décollement de la peau dans un syndrome de Stevens-Johnson

Tableau 3. Durée d'apparition des toxidermies (69)

	Vitesse d'apparition	Vitesse de guérison
Allergie IgE	Quelques minutes à heures	Inférieure à 24 heures
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines, voire mois
Érythème pigmenté fixe	6–24 heures mais possible jusqu'à 4 jours	3 à 5 jours, pigmentation plus persistante
Exanthème maculopapuleux	Dans les 24 heures à 10 jours	4 à 10 jours
NET et SSJ	48 heures à 15 jours	3 à 4 semaines
PEAG	Typiquement dans les 6–12 heures, jusqu'à une dizaine de jours	Moins de 15 jours
Photoallergie	Dans les 24–48 heures après l'exposition lumineuse	1 semaine
SDRIFE	Quelques heures ou jours	1 semaine
Vasculite	1 à 10 jours	2 à 3 semaines

Ig : immunoglobulines ; DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; SSJ : syndrome de Stevens-Johnson ; PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée ; SDRIFE : symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.

Partie

Pratique

I. Problématique

L'existence d'un système de pharmacovigilance au sein d'un hôpital, permet la réduction de la fréquence et de la gravité des effets indésirables des médicaments et améliorant leur efficacité, et contribue à une meilleure gestion des ressources. En Europe, ce système permet un gain de plusieurs centaines de millions voire de milliards d'euros (70).

Nos voisins marocains ont su l'importance capitale de la pharmacovigilance et par conséquent ils sont devenus très actifs en terme de notification d'EIM , avec près de 100 cas/an/million (71).

Malheureusement l'Algérie vient tout juste, depuis un peu plus de 06 mois, d'adhérer à Uppsala.

Nous avons voulu à travers cette étude, chercher les raisons pour lesquelles il y a eu ce retard d'implication des soignants dans la promotion et l'implémentation de la pharmacovigilance. Il n'y avait pas mieux qu'un CHU comme celui de Tlemcen pour connaître l'état d'esprit des soignants, les raisons de la sous-déclaration des EI et la meilleure méthodologie pour pouvoir déclarer.

II. Objectifs de l'étude

Notre étude a deux objectifs principaux et un objectif secondaire :

- ❖ Objectifs principaux
 - Etablir un état des lieux des déclarations de pharmacovigilance au sein des services cliniques du CHU Tlemcen.
 - Proposer un outil simple et motivant aux soignants du CHU Tlemcen , pour encourager les déclarations d'EI.
- ❖ Objectif secondaire
 - Calculer l'imputabilité des EI notifiés.

III. Type, lieu et population d'étude

III.1 Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, observationnelle, qui s'est étalé sur une durée de huit mois de janvier à août 2021.

Les services qui ont été visés pour les notifications d'EI sont :

- Urgences médicaux-chirurgicales (UMC).
- Service d'hématologie clinique.
- Service de néphrologie.
- Service de psychiatrie.

III.2 Critères de sélection

III.2.1 Critères de sélection des services

- Les services où passent beaucoup de patients avec des EI,
- Les services qui ont des affinités avec l'équipe du laboratoire de pharmacologie.

III.2.2 Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude toutes les notifications d'EI provenant des services suscités précédemment, chez des patients répondant aux critères suivants :

- Patients hospitalisés dans les services sélectionnés ;
- Patients ayant des EI lors d'une hospitalisation de jour (HDJ) ;
- Patients des deux sexes et de tout âge.

III.2.3 Critères de non inclusion

Ne sont pas inclus dans notre étude :

- Les patients non hospitalisés ;
- Les patients hospitalisés dans les services autres que ceux sélectionnés ;
- Les patients présentant un EI dû à un vaccin du fait que la vaccinovigilance a été pris en charge par le service de médecine de travail.

IV. Matériels et Méthode

IV.1 Matériels

IV.1.1 Humains

Les personnes ayant participé à la réalisation de notre travail sont :

- Personnel soignant comme les médecins, les pharmaciens et les infirmiers ;
- Patients ou familles de patients.

IV.1.2 Matériels

Le matériel ayant servi à la bonne tenue et l'organisation du travail a été constitué de :

- Dossier médical du patient.
- Bases de données médicamenteuses :
 - VIDAL 2016 ® version mobile et VIDAL 2016 ® interactions : Base de données médicamenteuses ;
 - Drugs® : Base de données, anglophone, d'informations sur les médicaments ;
 - Thériaque® : Base de données, francophone de l'assistance publique Française, d'informations sur les médicaments.
- La base de données du Rapport mondial sur la sécurité des cas individuels (ICSR) de l'OMS VigiBase™ : Cette base est disponible auprès du Centre de surveillance d'Uppsala (UMC), avec des données nationales de plus de 100 pays et des rapports de cas remontant à 1968. VigiBase™ contient aujourd'hui plus de sept millions d'ICSR avec plus de 100 000 nouveaux rapports ajoutés chaque trimestre.
- VigiAccess ® : base de données mondiales ICSR de l'OMS contenant 5 millions de notifications de réactions indésirables présumées soumises par presque 100 pays depuis 1968.
- Microsoft Word 2016 ®.
- Microsoft Excel 2016 ®.
- Microsoft PowerPoint 2016 ®.
- Fiche de déclaration d'effets indésirables élaborée par le laboratoire de pharmacologie du CHU Tlemcen (annexe III).
- Questionnaire destiné aux soignants (annexe I).

IV.2 Méthodes

La méthodologie de notre travail s'est articulée autour d'un processus qui permettait d'identifier et de faciliter la récolte des notifications d'EI après avoir fait un état des lieux quant à cette question de santé publique.

Pour cela, nous nous sommes organisés de manière à collecter, en première étape, toutes les informations auprès de certains services cliniques notificateurs répondant à des critères que nous citerons ci-dessous. Ensuite vient l'étape de collecte de données concernant les notifications d'EI auprès des services cliniques déclarants.

Enfin, l'étape de traitement des données est assurée afin de pouvoir établir des rapports d'imputabilité pour les services déclarants ainsi que pour le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM).

IV.2.1 Choix des services

Le choix des services notificateurs s'est basé sur des critères subjectifs et des critères objectifs.

Les critères objectifs ont été cités plus haut à savoir un choix basé sur une source de données importantes, appuyé par des données bibliographiques. Les services des urgences, dans les hôpitaux occidentaux, sont souvent le point d'entrée de patients présentant des iatrogénies médicamenteuses et donc une source très importante de notifications d'EI (72-75) d'où notre choix. Puis, en fonction du nombre des cas déclarés nous avons prévu de passer aux autres services cliniques afin d'augmenter le nombre de notifications.

Aussi, notre choix a été influencé par des éléments subjectifs que sont la nature des liens et la relation de confiance entre les services inclus à cette étude et l'équipe du laboratoire de pharmacologie.

IV.2.2 Collecte des données et enquête

Au début de l'étude, nous nous contentions d'une méthode passive en attendant l'apparition de potentiel EI qui pouvait en résulter à l'hospitalisation au sein des UMC. Ensuite, si les informations s'avéraient incomplètes, nous avons programmé de passer à la méthode active en allant vers les autres services déjà cités en présentant un questionnaire lié aux connaissances des soignants vis-à-vis de la pharmacovigilance.

Ce questionnaire, établi en 2 parties, était proposé aux soignants après avoir fait une présentation pour l'ensemble de ces services. Cette dernière reprenait les notions de base de la pharmacovigilance et son impact directe sur la sécurisation des thérapeutiques des patients. Cette présentation a été réalisée après des rendez-vous pris avec les chefs de service qui ont invité leurs équipes à cette séance d'échange et de partenariat pour ce travail.

En fonction des réponses et des souhaits des soignants, nous devions mettre en place la façon avec laquelle l'équipe médicale souhaitait notifier les EI.

IV.2.3 Traitement des données

Les données collectées au moyen du questionnaire ont été réunies dans un tableau Excel®, le logiciel Excel 2016®.

- Discussion avec le déclarant afin de compléter l'ensemble des informations mentionnées dans la fiche de déclaration.
- Discussion avec le patient était dans la mesure du possible interrogé pour compléter les informations.
- Etude d'imputabilité selon la méthode française actualisée.

IV.2.4 Etablissement de rapport

Suite aux déclarations par les soignants et les patients, des rapports devaient être établis pour les chefs de services et/ou le CNPM

IV.2.4.1 Au près des services

Après une enquête de pharmacovigilance, un calcul d'imputabilité est effectué afin d'établir un rapport détaillé sur l'évènement ou l'effet indésirable observé par l'équipe de pharmacologie. Ce rapport servant à prendre des mesures nécessaires afin d'empêcher qu'un EI similaire ne se reproduise.

IV.2.4.2 Au près du CNPM

Le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM) fait partie des destinataires du rapport établis par le laboratoire de pharmacologie, et cela selon la méthode préconisée par le site du centre.

V. Résultats

V.1 Etat des lieux sur la connaissance des soignants sur la pharmacovigilance

V.1.1 Service des UMC

Notre approche passive d'identification d'EI n'a pas porté ses fruits et ce malgré notre persévérance sur plusieurs semaines.

S'en ai suivi une démarche active nécessitant d'assister aux consultations afin de voir si certains signes cliniques correspondaient à des EI. Cette démarche a été aussi infructueuses.

Enfin, notre proposition de présenter notre support expliquant les notions et l'impact de la pharmacovigilance, le chef de service nous a gentiment refusé de le faire car les équipes soignantes n'étaient pas disponible pour remplir ou de prendre le temps de contacter l'équipe de pharmacologie pour notifier. Ils avaient à peine le temps de consulter et les dossiers médicaux obligatoires ne sont pas renseignés.

Donc, aucun questionnaire n'a été adressé aux personnels soignants de ce service.

V.1.2 Service de néphrologie

➤ Profil des déclarants :

Nous avons interrogé quinze (**15**) personnes dont treize (**13**) sont des médecins spécialistes en néphrologie (86.67%) et deux internes en médecine (13.33%).

➤ Expérience professionnelle :

La durée de l'expérience moyenne du personnel déclarant se situe à **6.1 ans**.

A la question : Durant vos années de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ?

Oui (100 %) (n=15)

Non (0 %) (n=0)

Cette question a permis de constater que tous les médecins ont rencontré au minimum une fois au cours de leurs années de travail un effet indésirable.

A la question : Si oui, de quel type étaient ces effets ?

La figure montre la répartition des EI rencontrés par les médecins, puisque la question était posée pour des néphrologue donc c'est évident que la néphrotoxicité sera l'EI le plus rencontré (43.75%), suivi de la chute de tension (25%) puis la toxidermie (12.50%), pour enfin arriver à l'hépatotoxicité qui est un EI moins rencontré par les médecins (9.38%). Aucun décès n'a été rapporté par les médecins recrutés 0%.

Trois (3) médecins ont donné des réponses autres de celles proposées (9.38%), ces réponses ont été classées dans la catégorie « autres » qui regroupe les réponses suivantes :

- ✓ Diarrhée sévère et rebelle.
- ✓ Convulsions.

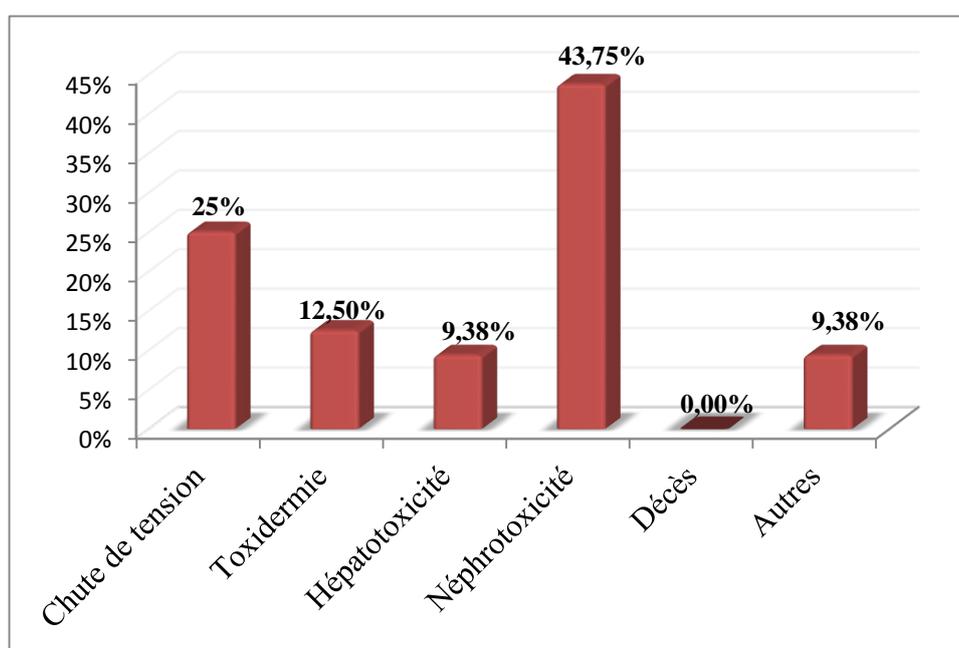


Figure 17. Effets indésirables les plus rencontrés au service de néphrologie

A la question : Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?

Oui (20 %)

Non (80 %)

80% (n=12) des médecins recrutés n'ont jamais déclaré un EI au cours de leur carrière. Ceci a été argumenté par le fait qu'il n'y a pas de procédure spécifique pour la déclaration

et les difficultés rencontrés. Alors que 20% (n=3) c'est-à-dire 1 médecin sur 5 seulement ont déclaré un EI.

A la question : Si oui, auprès de qui ?

Nous remarquons que le personnel soignant préfère déclarer auprès du pharmacien du service et le chef de service. Aucun médecin n'a fait une déclaration auprès du CNPM., la figure suivante montre la répartition des réponses :

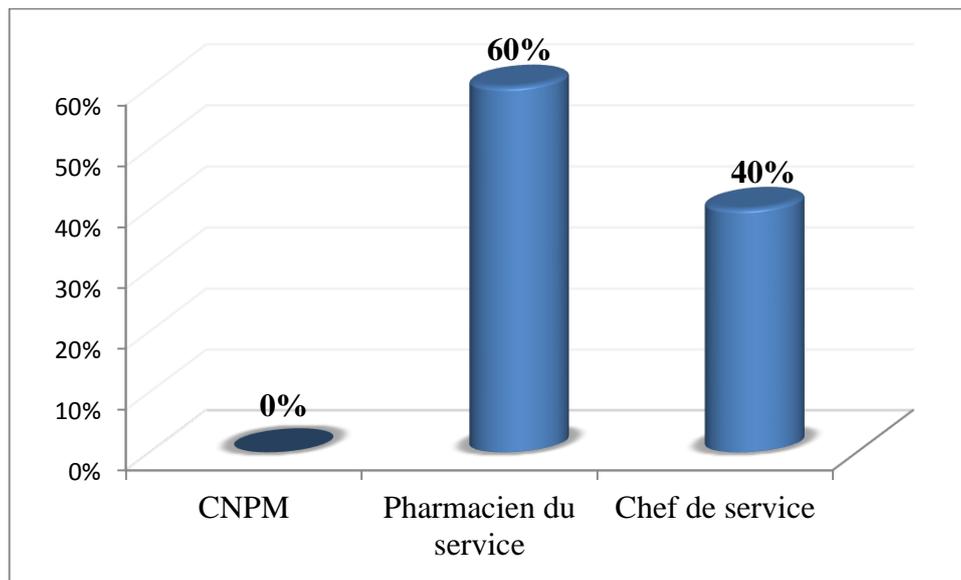


Figure 18. Destinataires des déclarations d’EI dans le service de néphrologie

A la question : Selon vous que faut-il déclarer ?

Nous remarquons dans la figure que les réponses sont dispersées. La réponse la plus fréquente est « uniquement un EI mentionné dans RCP » (30.43%) viens ensuite la réponse « tout EI » (21.74%) en égalité avec la réponse « erreur médicamenteuse », puis « évènement indésirable » (17.39%), enfin vient la réponse « mésusage » (8.67%).

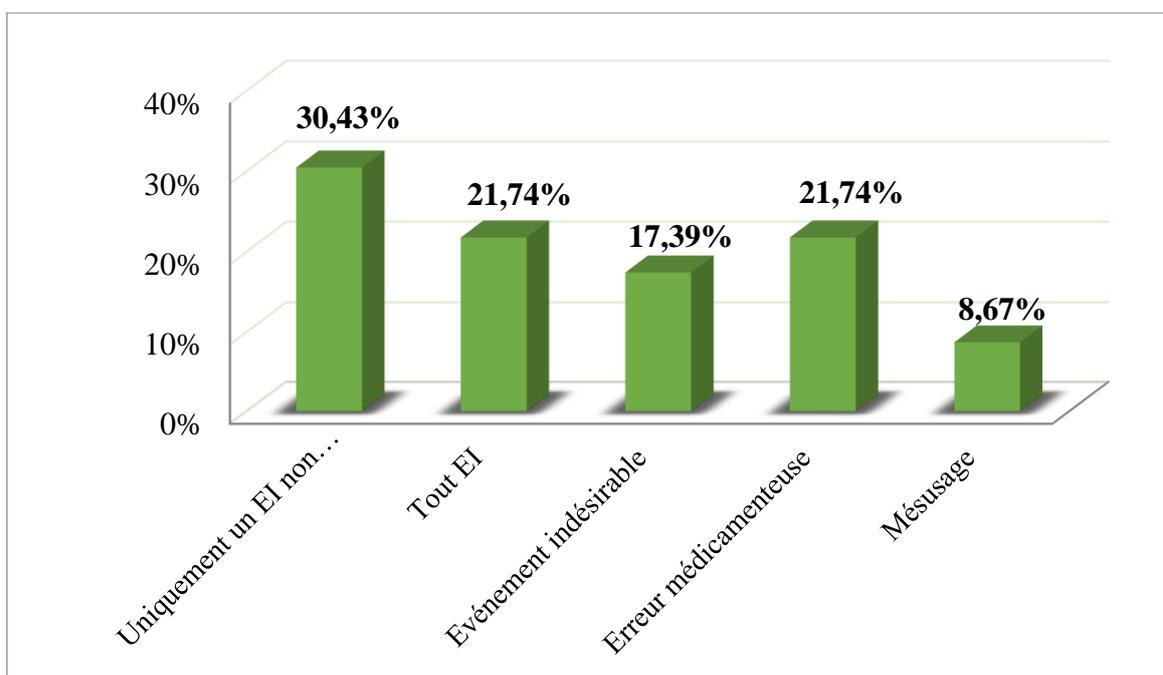


Figure 19. Réponses des néphrologues à la question « que faut-il déclarer ? »

A la question : Avez-vous appris des notions que vous ne connaissiez pas sur la pharmacovigilance ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Toutes les personnes présentes (n=15) ont admis qu'ils ont appris du nouveau concernant la pharmacovigilance.

A la question : Suite à notre présentation, êtes-vous plus motivé à déclarer ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

L'ensemble du personnel soignant présent a montré sa motivation à déclarer plus d'effets indésirables pour améliorer la qualité des soins au sein du service.

A la question : Etes-vous prêt à coopérer avec le laboratoire de pharmacologie afin d'instaurer un système de pharmacovigilance au niveau de notre hôpital ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Le personnel soignant a accepté à coopérer avec les pharmaciens du service pour instaurer un système de pharmacovigilance. L'idée était acceptée par la totalité des médecins (n=15).

A la question : Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?

La figure montre que 50 % (n=10) étaient pour la réponse « création d'un registre de notification d'EI » suivi de la proposition « avoir un correspondant au niveau de votre service » (40%) (n=8), ensuite 2 médecins (n=2) se sont exprimés dans la catégorie « Autres » pour proposer le développement d'une application pour le signalement des effets indésirables (10%), aucun néphrologue n'a choisi la proposition « contacter le laboratoire de pharmacologie par téléphone ».

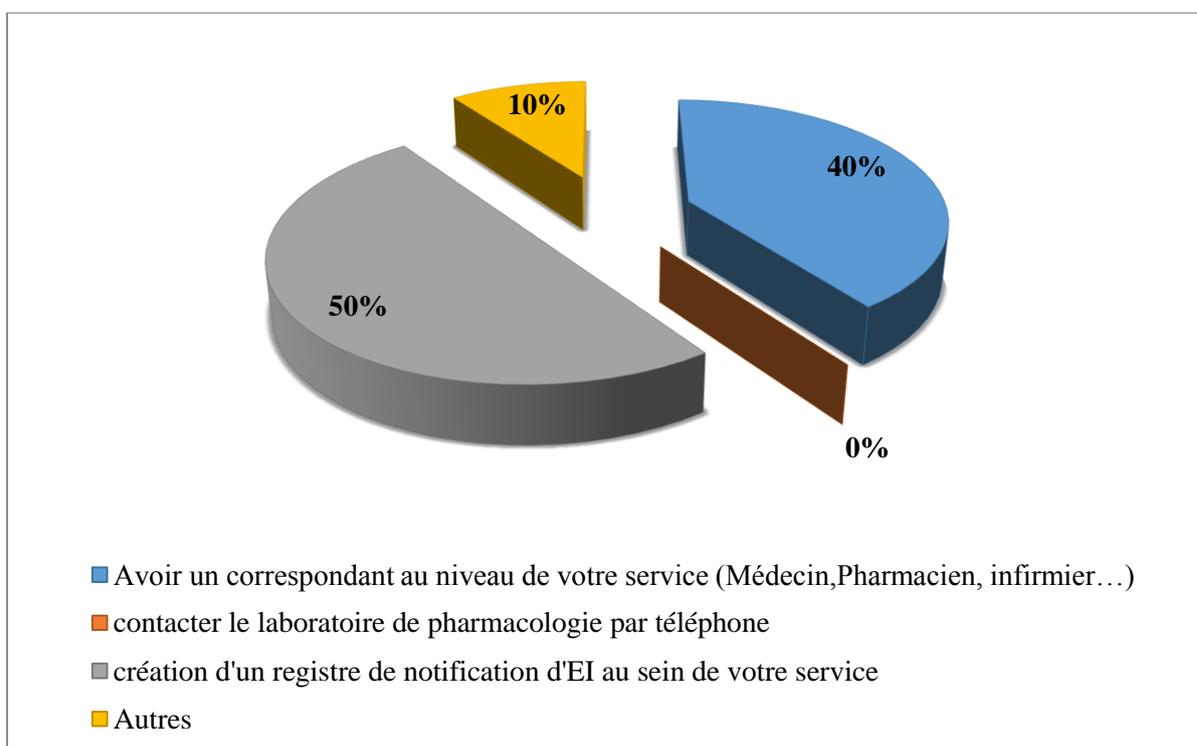


Figure 20. Réponses des néphrologues à la question « que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ? »

V.1.3 Service d'hématologie clinique

➤ Profil des déclarants :

Nous avons interrogé vingt (**20**) personnes dont dix-sept (**17**) sont des médecins spécialistes en hématologie (85%), deux internes en médecine (10%) et un pharmacien (5%).

➤ Expérience professionnelle :

La durée l'expérience moyenne des soignants déclarants est 8.3 ans.

A la question : Durant vos années de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ?

Oui (90 %)

Non (10 %)

Nous remarquons que 90% des professionnels de santé présents (n=18) ont été témoin d'un EI au cours de leurs carrières. Alors que seulement deux (2) n'ont jamais vécu un EI (10%).

A la question : Si oui, de quel type étaient ces effets ?

On distingue trois (**3**) réponses majoritaires « hépatotoxicité », « néphrotoxicité » et « toxidermies » avec un taux de 22.06 % (n=15). Ensuite vient la réponse « chute de tension » (14.70%). Alors que Dix (**10**) parmi les recrutés ont donné des réponses autres de celles proposées (14.70%), ces réponses ont été classé dans la catégorie « autres » qui regroupe les réponses suivantes :

- ✓ Neurotoxique ;
- ✓ Hématotoxicité ;
- ✓ Choc anaphylactique ;
- ✓ Eruption cutané ;
- ✓ Douleur musculaire diffuse ;
- ✓ Oedème de Quinke ;
- ✓ Hallucination visuelle et auditive ;

- ✓ Syndrome de Lyell.
- ✓ Accident ischémique transitoire (AIT).

Aussi nous remarquons que 3 médecins (4.41%) ont déjà vécu un décès comme EI d'un médicament.

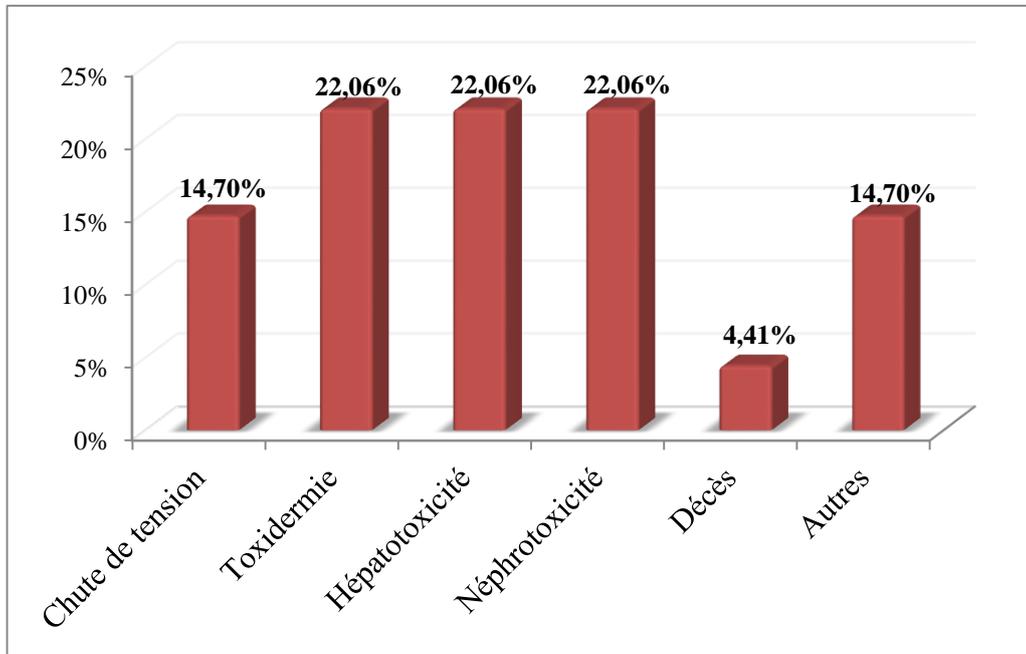


Figure 21. Effets indésirables les plus rencontrés au service d'hématologie clinique

A la question : Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?

Oui (85 %)

Non (15 %)

La majorité (85%) des professionnels de santé recrutés ont déjà déclaré un EI (n=17), alors que 15% n'ont jamais signalé un EI (n=3).

A la question : Si oui, auprès de qui ?

La figure montre que 40% préfèrent déclarer auprès de la pharmacie du service, 36% déclarent auprès du chef de service. Alors que seulement 4% déclarent auprès du CNPM. Cinq (5) médecins ont donné des réponses autres de celles proposées (20%), ces derniers ont déclaré auprès du « laboratoire fabricant du médicament incriminé »

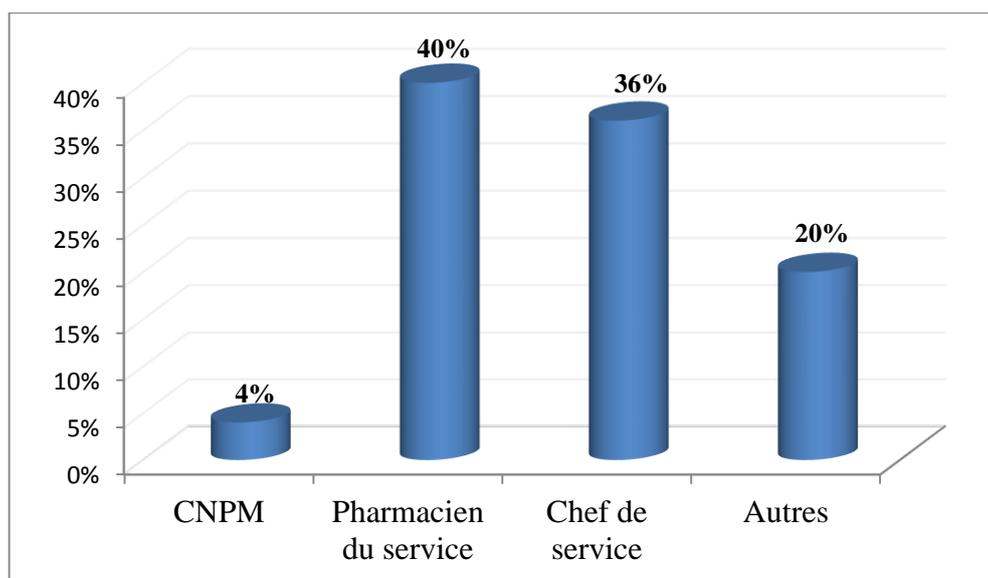


Figure 22. Destinataires des notifications d'EI au service d'hématologie clinique

A la question : Selon vous que faut-il déclarer ?

Nous remarquons sur la figure qu'on a deux (2) réponses majoritaires : (40.48%) des réponses ont été pour la déclaration de « évènement indésirable », (33.33%) pour la réponse « Tout EI » puis vient la réponse « erreur médicamenteuse » (14.29%). Ensuite les deux réponses minoritaires : « uniquement un EI non mentionné sur RCP » (7.14%) et « mésusage » (4.76%).

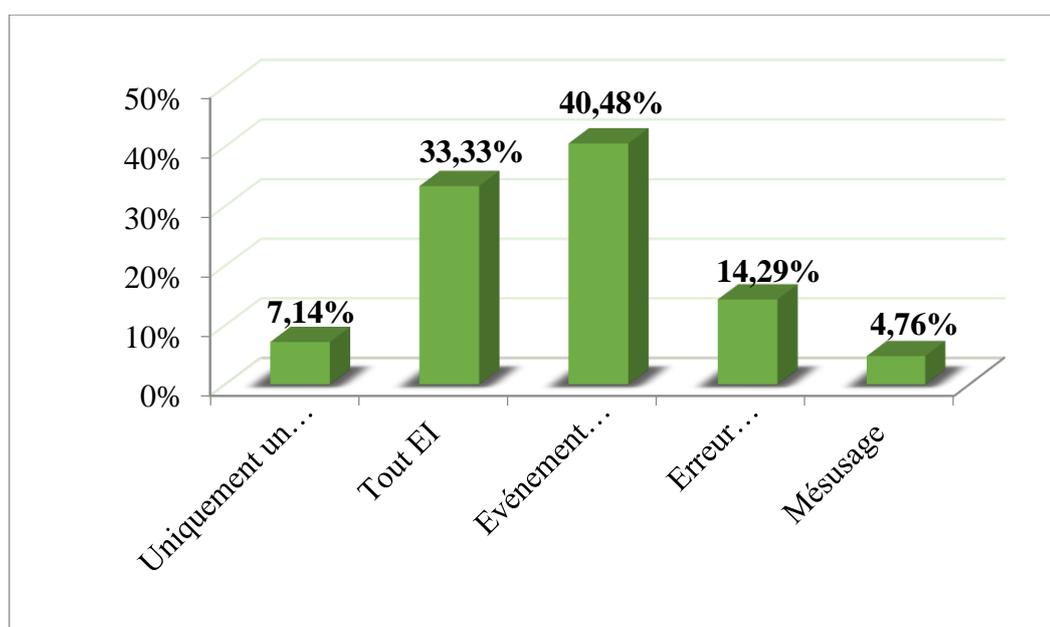


Figure 23. Réponses du personnel soignant du service d'hématologie clinique à la question « que faut-il déclarer ? »

A la question : Avez-vous appris des notions que vous ne connaissiez pas sur la pharmacovigilance ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Toutes les personnes présentes (n=20) ont admis qu'ils ont appris du nouveau concernant la pharmacovigilance.

A la question : Suite à notre présentation, êtes-vous plus motivé à déclarer ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Les professionnels de santé présents ont montré leur motivation à déclarer plus d'effets indésirables pour améliorer la qualité des soins au sein du service.

Deux (2) médecins ont donné la réponse suivante : « Pour améliorer la qualité de prise en charge et éviter le maximum des effets indésirables, on a pris conscience de l'importance de la pharmacovigilance ».

A la question : Etes-vous prêt à coopérer avec le laboratoire de pharmacologie afin d'instaurer un système de pharmacovigilance au niveau de notre hôpital ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Les médecins ont accepté à coopérer avec les pharmaciens du service pour instaurer un système de pharmacovigilance. L'idée était acceptée par la totalité des médecins présents (n=20).

A la question : Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?

La figure montre que (52%) des réponses étaient pour « création d'un registre de notification d'EI au sein de votre service », puis (28%) du personnel de santé recruté ont choisi l'option « avoir un correspondant au sein de votre service », seulement un médecin a choisi la réponse « contacter le laboratoire de pharmacologie par téléphone » (4%).

4 médecins se sont exprimés et ont demandé le développement d'une application pour la notification des EI du CHU, la mise à leurs disposition d'une fiche type d'une déclaration d'un EI, ces réponses été prise en considération dans la catégorie « Autres » (16%).

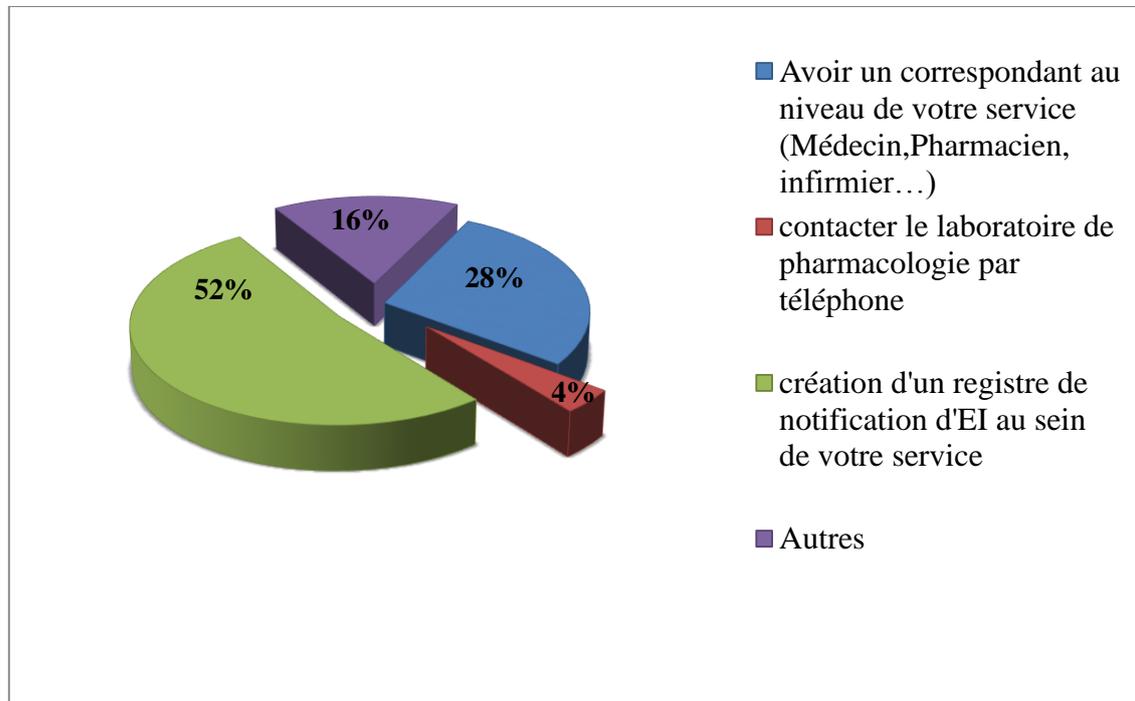


Figure 24. Réponses du personnel soignant du service d'hématologie clinique à la question « *que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?* »

V.1.4 Service de psychiatrie

- Profil des déclarants :

Nous avons interrogé dix (**10**) médecins spécialistes en psychiatrie.

- Expérience professionnelle :

La durée de l'expérience moyenne du personnel présent est de **5.6 ans**.

A la question : Durant vos années de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ?

Oui (100 %) (n=10)

Non (0 %) (n=0)

Cette question a permis de constater que tous les médecins ont rencontré au minimum une fois au cours de leurs années de travail un effet indésirable.

A la question : Si oui, de quel type étaient ces effets ?

La classe « hépatotoxicité » représente la majorité avec (28%) des réponses (n=7), suivi de la classe « chute de tension » (20%) (n=5) puis viennent « néphrotoxicité » (16%) (n=4) et « toxidermies » (12%) (n=3). Un (**1**) seul médecin a vécu un cas de décès comme EI.

Cinq (**5**) médecins ont donné des réponses autres de celles proposées (20 %), ces réponses ont été classées dans la catégorie « autres » qui regroupe les réponses suivantes :

- ✓ Convulsions ;
- ✓ Hématotoxicité ;
- ✓ Cardiotoxicité ;
- ✓ Rhabdomyolyse ;
- ✓ Inversion d'humeur ;
- ✓ Syndrome malin des neuroleptiques.

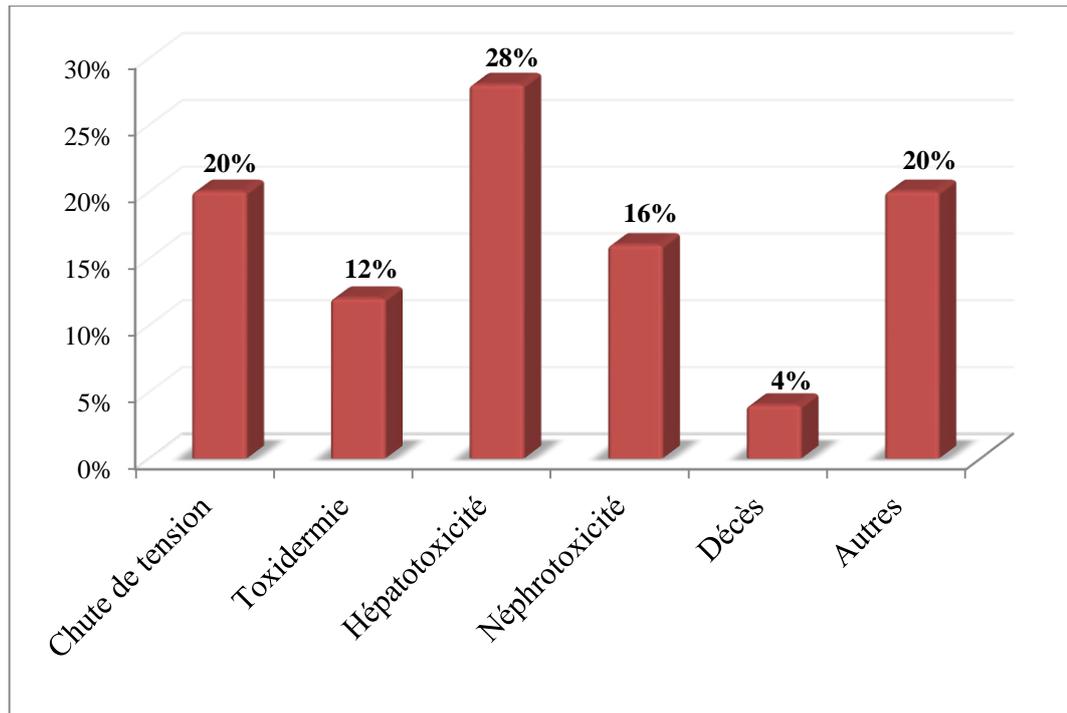


Figure 25. Effets indésirables les plus rencontrés au service de psychiatrie

A la question : Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?

Oui (70 %)

Non (30 %)

70% des médecins spécialistes en psychiatrie ont déjà déclaré un EI, alors que 30% n'ont jamais signalé un EI cela est dû à la méconnaissance de la procédure du signalement.

A la question : Si oui, auprès de qui ?

Nous remarquons que les médecins préfèrent déclarer auprès du chef de service (75 %) (n=6). Aussi 25% (n=2) déclarent au pharmacien pour une raison de facilité de contact. Aucun médecin n'a fait une déclaration auprès du CNPM., la figure suivante montre la répartition des réponses :

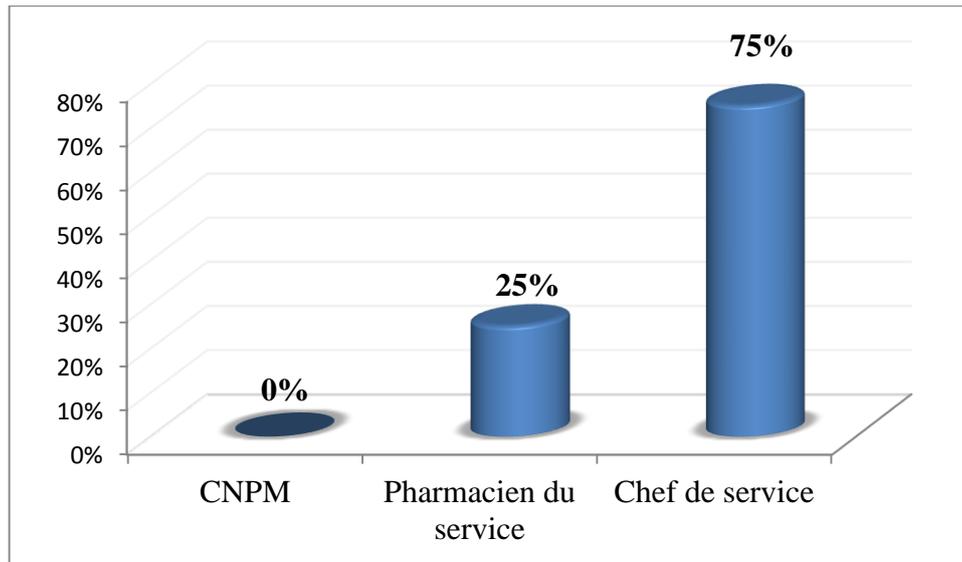


Figure 26. Destinataires des notifications d'EI au service de psychiatrie

A la question : Selon vous que faut-il déclarer ?

On remarque dans la figure que les réponses sont dispersées. La figure montre que la moitié (50%) des médecins préfèrent déclarer « Tout EI » (n=7), puis viennent trois (3) réponses avec un même pourcentage (14,29%) « uniquement un effet indésirable non mentionné sur RCP », « Erreur médicamenteuse » et « mésusage ». Enfin seulement un (1) médecin (7,14%) a choisi la réponse « Evènement indésirable ».

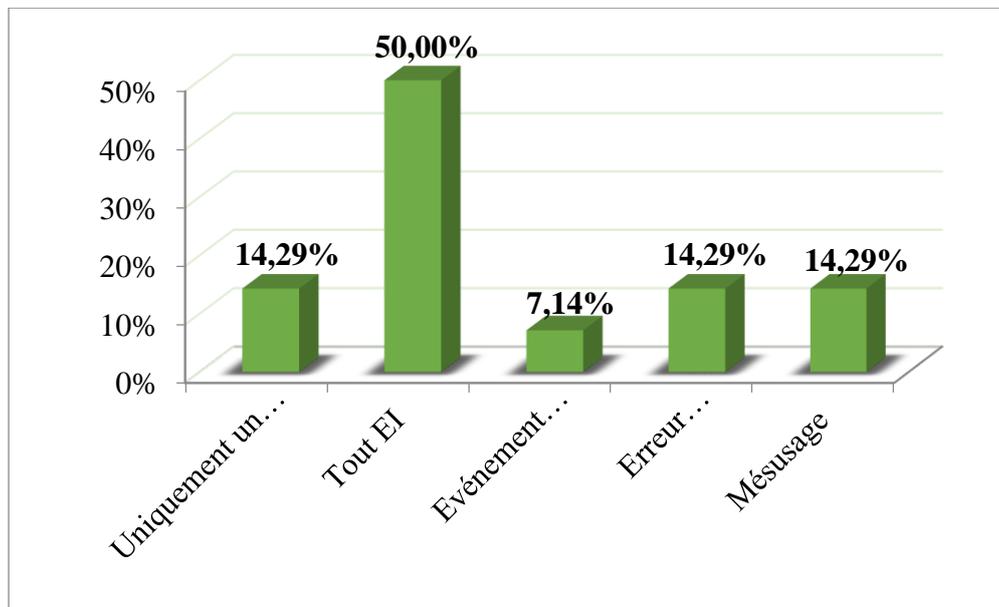


Figure 27. Réponses des médecins psychiatres à la question « que faut-il déclarer ?

A la question : Avez-vous appris des notions que vous ne connaissiez pas sur la pharmacovigilance ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Toutes les personnes présentes (n=10) ont admis qu'ils ont appris du nouveau concernant la pharmacovigilance suite à notre présentation.

A la question : Suite à notre présentation, êtes-vous plus motivé à déclarer ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

L'ensemble des psychiatres présents ont montré leur motivation à déclarer plus d'effets indésirables pour améliorer la qualité des soins au sein du service.

A la question : Etes-vous prêt à coopérer avec le laboratoire de pharmacologie afin d'instaurer un système de pharmacovigilance au niveau de notre hôpital ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Les médecins ont accepté à coopérer avec les pharmaciens du service pour instaurer un système de pharmacovigilance. L'idée était acceptée par la totalité des médecins (n=10)

A la question : Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?

La figure montre que 70 % (n=7) des réponses étaient pour la réponse « création d'un registre de notification d'EI », un médecin a choisi la réponse « avoir un correspondant » (10%). Ensuite 2 médecins se sont exprimés dans la catégorie « Autres » pour proposer le développement d'une application pour le signalement des effets indésirables (20%), aucun psychiatre n'a choisi la proposition « contacter le laboratoire de pharmacologie par téléphone ».

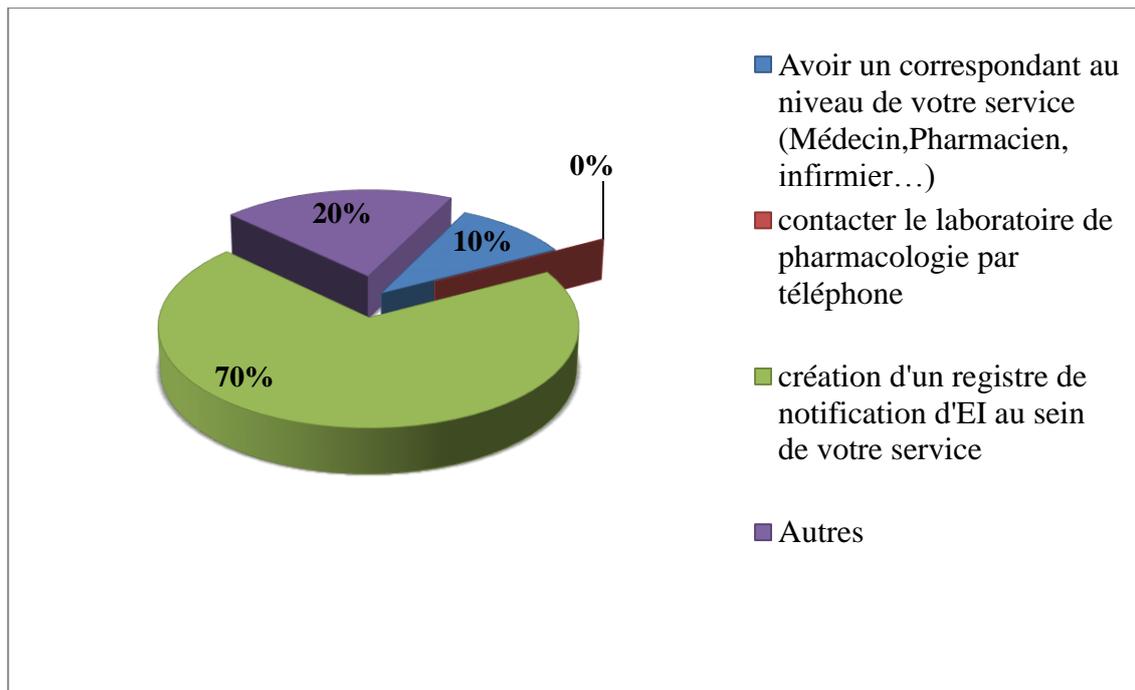


Figure 28. Réponses des médecins psychiatres à la question « *que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?* »

V.1.5 Moyennes des différences de réponses de tous les services

➤ Profil des déclarants :

Nous avons interrogé quarante-cinq (**45**) personnes dont quarante (**40**) sont des médecins spécialistes (88.89%), quatre internes en médecine (8.89%) et un pharmacien (2.22%).

➤ Expérience professionnelle :

La durée de l'expérience moyenne du personnel soignant présent se situe à **6.7 ans**.

A la question : Durant vos années de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ?

Oui (95.56%)

Non (4.44 %)

95.56% (n=43) du personnel soignant durant notre présentation, ont déjà rencontré un EI durant leurs carrières, alors que 4.44% (n=2) n'ont jamais vécu un EI.

A la question : Si oui, de quel type étaient ces effets ?

La « néphrotoxicité » représente l'EI le plus observé par le personnel soignant avec un taux de 26.61% (n=33). Ensuite vient la réponse « hépatotoxicité » avec un taux de 20.16% (n=25) puis la « chute de tension » (18.55%) (n=23) et « toxidermies » (17.74%) (n=22). Enfin la réponse « décès » avec un taux de 3.23%.

Le personnel s'est exprimé dans la partie libre. Ces réponses ont été pris en considération dans la réponse « Autres », leurs réponses représentent (13.70%) (n=17).

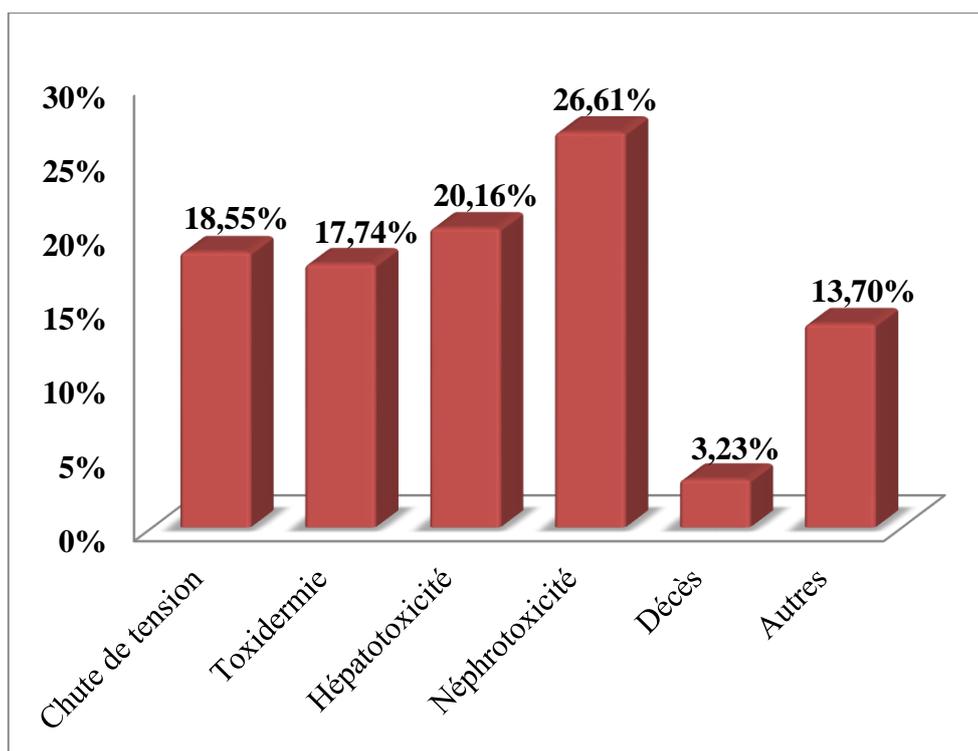


Figure 29. Effets indésirables les plus rencontrés

A la question : Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?

Oui (60%)

Non (40 %)

60% (n=27) du personnel soignant a déjà déclaré un effet indésirable, alors que 40% (n=18) n'ont jamais notifié un EI au cours de leurs années de travail.

A la question : Si oui, auprès de qui ?

Nous remarquons que le personnel soignant préfère déclarer auprès du chef de service (44.74%) (n=17) et au pharmacien du service (39.47%) (n=15). Seulement un médecin a déjà déclaré un EI auprès du CNPM directement, 13.15% des réponses ont été pris en considération dans la partie « Autres ».

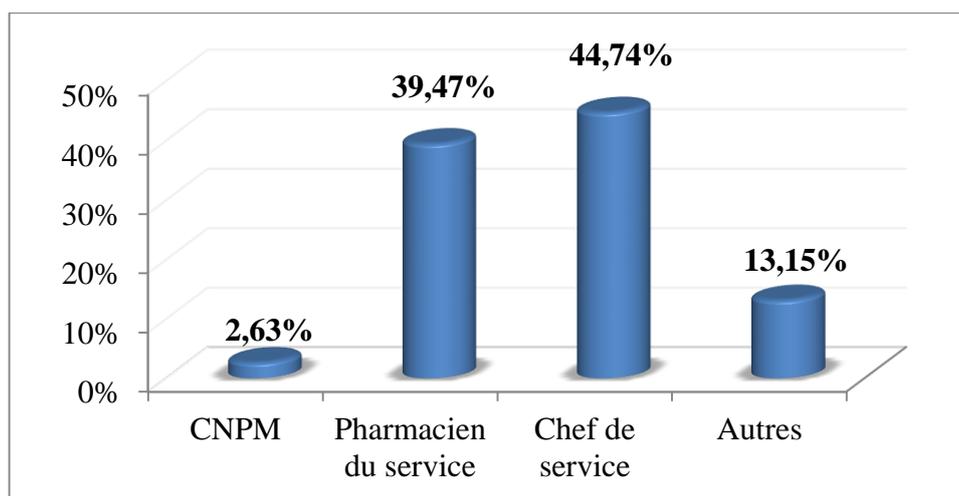


Figure 30. Destinataire des notifications d'EI pour l'ensemble des services

A la question : Selon vous que faut-il déclarer ?

La réponse majoritaire dans cette question est « Tout EI » avec un taux de (32.91%), puis vient la réponse « évènement indésirable » (27.85%). Ensuite, vient la réponse « erreur médicamenteuse » (16.46%) suivie de la réponse « uniquement un EI non mentionné sur RCP » (15.19%). Enfin vient la réponse « mésusage » avec un taux de (7.59%).

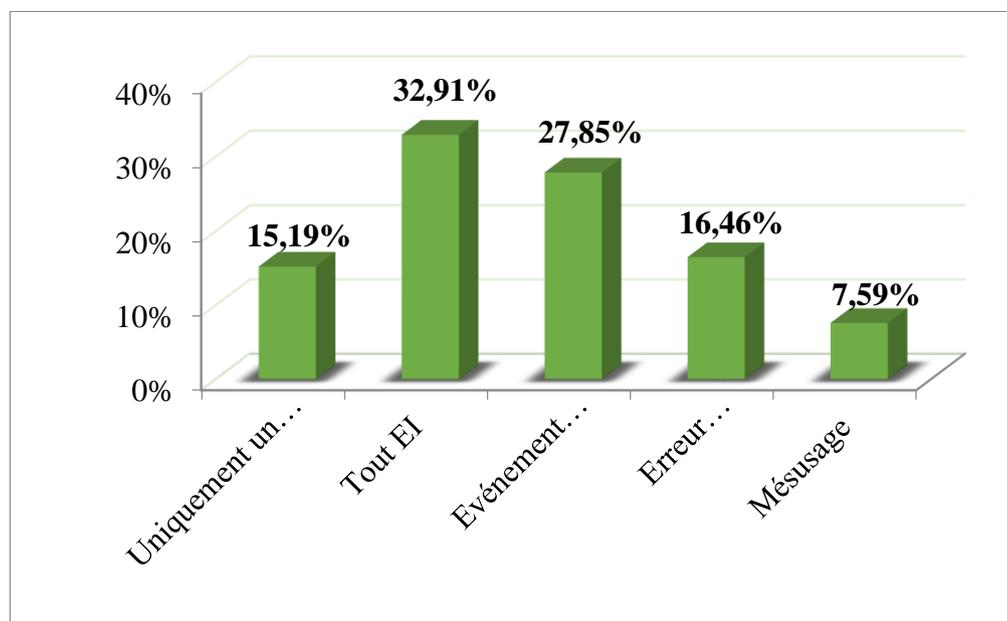


Figure 31. Réponses de l'ensemble du personnel soignant à la question « que faut-il déclarer ? »

A la question : Avez-vous appris des notions que vous ne connaissiez pas sur la pharmacovigilance ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Tout le personnel soignant a appris des notions méconnus sur la pharmacovigilance suite à notre présentation.

A la question : Suite à notre présentation, êtes-vous plus motivé à déclarer ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

La totalité du personnel (n=45) est motivée à déclarer plus de cas d'EI pour améliorer la qualité des soins.

A la question : Etes-vous prêt à coopérer avec le laboratoire de pharmacologie afin d'instaurer un système de pharmacovigilance au niveau de notre hôpital ?

Oui (100 %)

Non (0 %)

Le personnel recruté a confirmé son intention à déclarer plus de cas d'EI observés au cours de leur travail.

A la question : Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?

La majorité (54.55%) (n=30) du personnel a choisi la réponse « création d'un registre de notifications d'EI au sein de votre service », suivie de la réponse « avoir un correspondant au niveau de votre service » avec un taux de 29.09% (n=16). Seulement un médecin a choisi la réponse « contacter le laboratoire de pharmacologie par téléphone » (1.82%).

La réponse « Autres » (14.55%) (n=8) regroupe les réponses du personnel autres que celles proposés dans la question, représenté en majorité par la demande de développement d'une application dédié à la déclaration des EI.

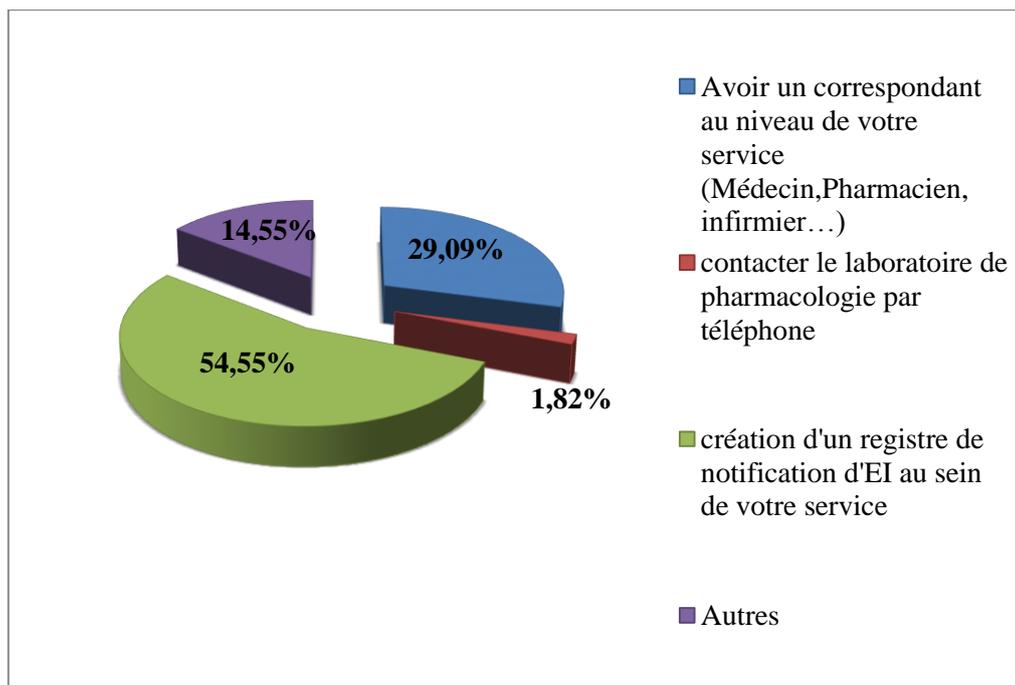


Figure 32. Méthodes de notifications des EI choisis par le personnel soignant

V.2 Dépôt du registre

Suite aux réponses du personnel soignant, nous avons laissé trois (3) registres de déclarations des effets indésirables (annexe II) pour faciliter la déclaration. Ces registres ont été déposés au niveau de la pharmacie de chaque service et dans lesquels le déclarant introduit les renseignements du patient, le médicament suspecté et l'effet observé.

V.3 Déclarations réalisées auprès du laboratoire de pharmacologie

Pendant la période de l'étude, nous avons réussi à récolter cinq (5) déclarations d'EI, trois (3) signalé par le service d'hématologie clinique, une (1) déclaration par le service de psychiatrie et une (1) par le service de néphrologie.

Malheureusement aucun rapport (0) n'a pu être établie, ni pour les chefs de services ni pour le CNPM, vu l'absence d'informations nécessaires à ces déclarations.

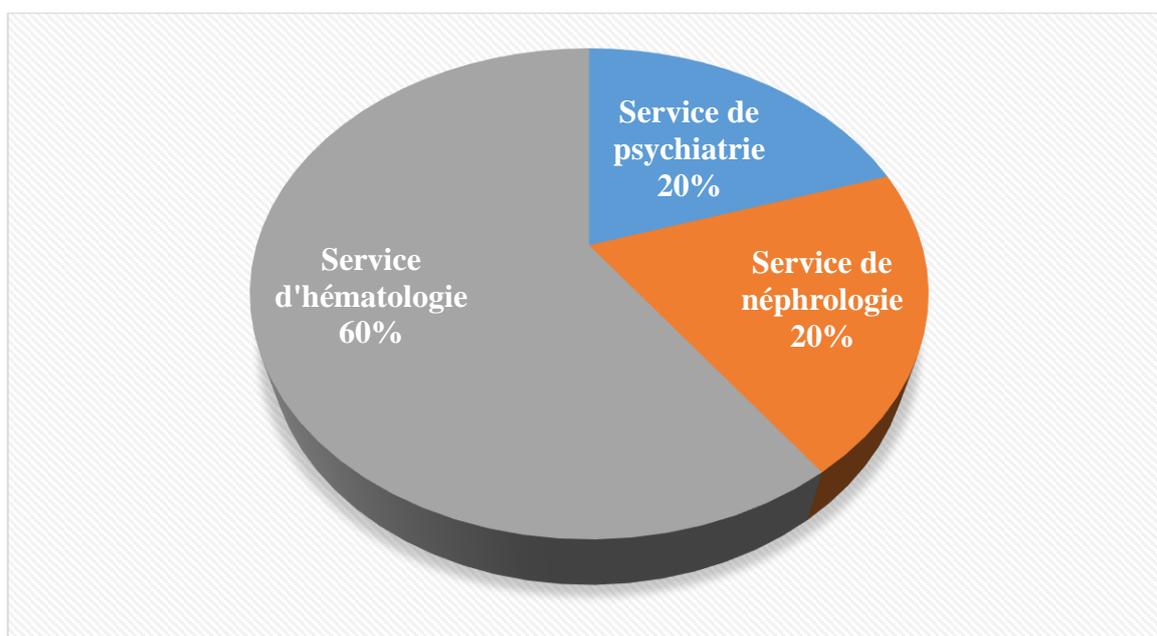


Figure 33. Répartition des cas déclarés par service

V.3.1 Répartition des médicaments incriminés selon les classes ATC

Les médicaments prescrits sont classés selon le système de classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique). Cette classification est recommandée par l'OMS.

Les anti-infectieux systémiques représentent 40% (n=2) des médicaments pour lesquels un EI a été déclaré. Les médicaments du système nerveux, les antinéoplasiques et agents immunomodulateurs et les médicaments du sang et organes hématopoïétiques se classent tous en 2ème position avec un taux de 20% (n=1).

La figure suivante démontre les proportions des classes thérapeutiques pour lesquels il y a eu des déclarations.

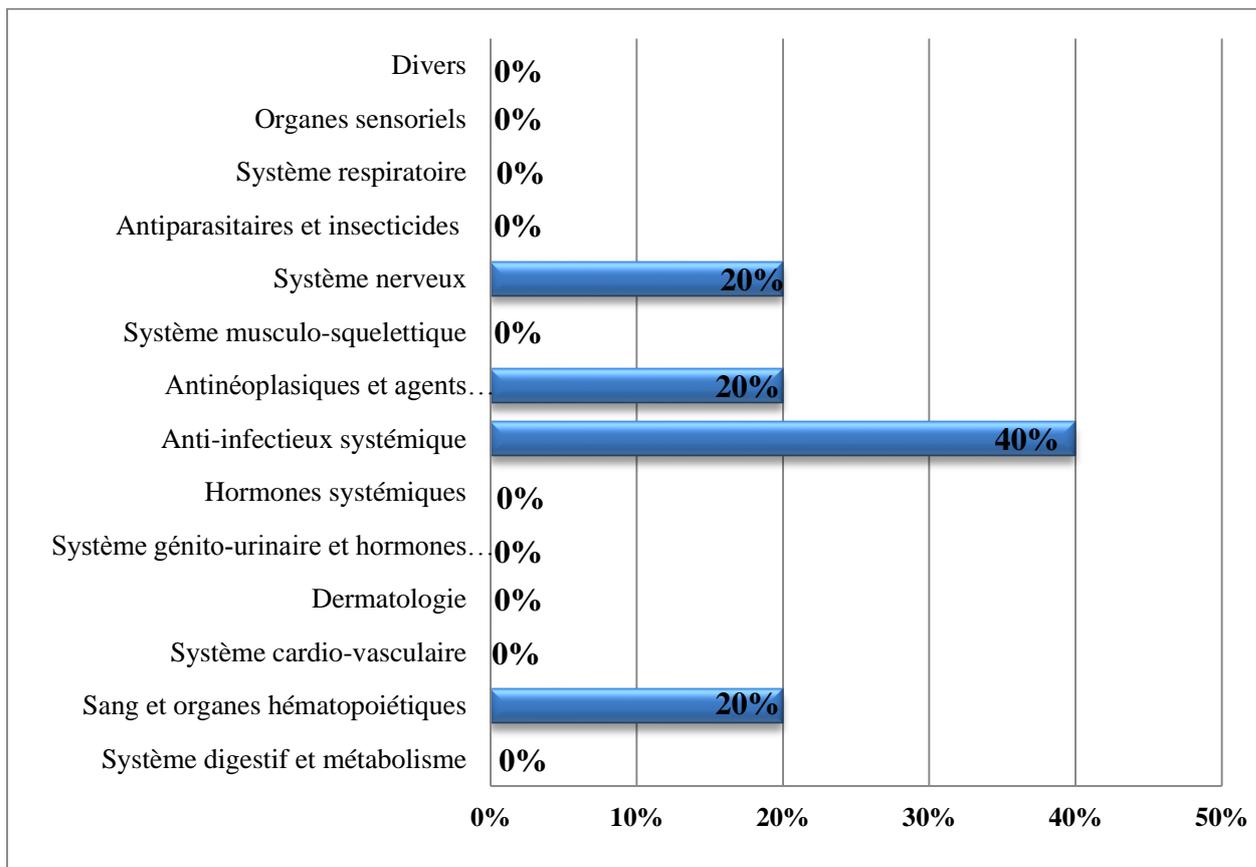


Figure 34. Répartition des médicaments incriminés selon la classification ATC

V.3.2 Présentation des cas déclarés

Tableau 4. Nature des EI déclarés en fonction des services et les médicaments impliqués.

Service	EI observé	Médicament(s) Incriminé(s)	Classification ATC
Hématologie clinique	Toxidermie	Bortezomib (Velcade ®)	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
	Toxidermie	Phénoxy-méthyl- pénicilline (Orapen ®)	Anti-infectieux systémique
	Asthénie, syncope et toxidermie	Complexe d'hydroxyde ferrique- saccharose (Razifer ®)	Sang et organes hématopoïétiques
Psychiatrie	Rhabdomyolyse Perte de conscience	Palipéridone (Xéplion ®)	Système nerveux
Néphrologie	Toxidermie + néphrite interstitielle	Pyrazinamide (association avec rifampicine isoniazide)	Anti-infectieux systémique

V.3.2.1 Notifications du service d'hématologie clinique

V.3.2.1.1 Toxidermie suite à une injection sous cutanée du VELCADE ®

Un patient âgé de 65 ans, présentant un myélome multiple, sans antécédents particuliers, et qui a l'historique médicamenteux suivant :

- Velcade ®
- Bactrim ®
- Aciclovir
- Aspegic ®

- Thalidomide ®
- Dexméthasone
- Denosumab

Tableau 5. Effet indésirable suite à une injection du Bortezomib et scores d'imputabilités selon la méthode Française actualisée (2011)

Effet indésirable		Toxidermie
Médicament(s) incriminé(s)		Bortezomib (Velcade ®)
Imputabilité intrinsèque	<i>Chronologie</i>	Absence de données
	<i>Sémiologie</i>	
	<i>Score</i>	Non calculée
Imputabilité extrinsèque		Non calculée

L'imputabilité n'a pas été calculé à cause du manque du délai exact de l'apparition de l'EI après injection du Velcade®.

V.3.2.1.2 *Toxidermie suite à un traitement par Orapen®*

Un patient allergique à l'extencilline, admis au service d'hématologie pour une angine érythémateuse accompagnée d'une fièvre. Pour la prise en charge de cette angine il a reçu :

- Orapen ®
- Fucidine ®

Il avait plusieurs pathologies associés traités auparavant : HTA traités par Lopressor ® 200 mg et CoAprovel ®, un érysipèle et une thrombopénie traitée par des corticoïdes.

Le lendemain de la prise en charge, il y a eu l'apparition d'une éruption accompagnée d'un purpura pétéchial au niveau du visage, des avant-bras et des chevilles. L'arrêt du traitement et une antibiothérapie, corticothérapie ont permis la régression de la toxidermie et l'amélioration de l'état clinique.

Tableau 6. Effet indésirable après prise du Phénoxyethyl-pénicilline et scores d'imputabilités selon la méthode Française actualisée (2011)

Effet indésirable		Toxidermie (éruption + purpura pétéchial)
Médicament(s) incriminé(s)		Phénoxyethyl-pénicilline (Orapen ®)
Imputabilité intrinsèque	<i>Chronologique</i>	Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec un traitement symptomatique (corticothérapie).
	<i>Sémiologique</i>	Evocatrice du rôle de ce médicament
	<i>Score</i>	I5
Imputabilité extrinsèque		B3 : Effet indésirable référencé.

Le rapport de ce cas n'a pu être établi.

V.3.2.1.3 Urticaire et asthénie après injection du Razifer

Pour la prise en charge de sa carence en fer d'un patient, il a reçu le Razifer®. Ce patient traité avant un mois par Xarelto® présentait des antécédents de drépanocytose et d'une embolie pulmonaire.

L'injection du Razifer® a été suivi par l'apparition d'une asthénie, urticaire, syncope et une hypertension. L'arrêt du médicament et un traitement à base d'hydrocortisone a permis l'amélioration de l'état clinique.

Tableau 7. Effet indésirable après injection du complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose et scores d'imputabilités selon la méthode Française actualisée (2011)

Effets indésirables		Asthénie, syncope et urticaire
Médicament(s) incriminé(s)		Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose (Razifer ®)
Imputabilité intrinsèque	<i>Chronologique</i>	Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec un traitement symptomatique (corticothérapie).
	<i>Sémiologique</i>	Evocatrice du rôle de ce médicament.
	<i>Score</i>	I3
Imputabilité extrinsèque		B3 : Effets indésirables référencés.

Le rapport n'a pas pu être établi à cause de quelques informations nécessaires.

V.3.2.2 *Notifications du service de psychiatrie*

V.3.2.2.1 *Rhabdomyolyse*

Un patient admis au service de psychiatrie a présenté une rhabdomyolyse avec CPK élevés à 1200, une hyponatrémie et une altération de l'état de conscience. Le médecin déclarant a confirmé que le patient présentait une potomanie les jours précédant l'apparition de l'EI déclaré. Son historique médicamenteux est le suivant :

- Xéplion ®
- Nozinan ®
- Parkinane ®

Le médecin déclarant a considéré que la potomanie était à l'origine de l'EI. Alors que l'arrêt du Xéplion® a permis l'amélioration de l'état clinique et que les scores d'imputabilités pourraient incriminer le médicament.

Le rapport n'a pas pu être établi à cause d'un manque d'informations tel que le numéro de lot du Xéplion®.

Tableau 8. Effet secondaire à un traitement par le Palipéridone et scores d'imputabilités selon la méthode Française actualisée (2011)

Effet indésirable		Rhabdomyolyse
Médicament(s) incriminé(s)		Xéplion ®
Imputabilité intrinsèque	<i>Chronologie</i>	Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec un traitement symptomatique (corticothérapie).
	<i>Sémiologie</i>	Evocatrice du rôle de ce médicament + cause non médicamenteuse présente (potomanie)
	<i>Score</i>	I2
Imputabilité extrinsèque		B3 : Effet indésirable référencé.

V.3.2.3 Notifications du service de néphrologie

Un patient admis au service de néphrologie, présente une lésion érythémateuse au niveau du torse, bras, cuisses et dos avec une dégradation de la fonction rénale (néphrite interstitielle).

Le patient prenait comme traitement :

- Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Solupred ®
- } Forme associé (RHZ ®)

L'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique : Telfast ® 180 mg a permis l'amélioration de l'état clinique.

Le rapport n'a pas pu être établi à cause du manque du numéro de lot.

Tableau 9. Effet secondaire à un traitement antituberculeux et scores d'imputabilités selon la méthode Française actualisée (2011)

Effet indésirable		Toxidermie (lésions érythémateuses) + néphrite interstitielle
Médicament(s) incriminé(s)		Pyrazinamide
Imputabilité intrinsèque	<i>Chronologie</i>	Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec un traitement symptomatique (antihistaminique).
	<i>Sémiologie</i>	Evocatrice du rôle de ce médicament.
	<i>Score</i>	I4
Imputabilité extrinsèque		B3 : Effet indésirable publié.

VI. Discussion

Après avoir exposé nos résultats nous pouvons faire le constat suivant c'est que c'était un travail ardu et pas de tout repos. En effet, notre approche de cibler en premier lieu le service des UMC pour collecter et observer les EI qui se présenteraient n'a donné aucun résultat.

Ce service ayant été totalement chamboulé dans ses activités quotidiennes, durant cette période COVID-19, a vu ses équipes changées et son rythme de travail modifié. Le personnel soignant n'avait ni les moyens ni l'envie de s'impliquer dans la collecte d'informations sur les éventuels EI qui se présenteraient au service. Ils n'avaient même pas le temps de remplir les dossiers patients.

Par conséquent, nous sommes passé à la seconde option qui est de se mettre en posture proactive afin d'aller à la pêche à l'information sur les EI et ce vers d'autres services qui conservaient, durant cette pandémie COVID-19, un semblant d'activité quotidienne.

La sensibilisation et l'implication des soignants dans notre démarche d'activation des déclarations de PV nous apprennent les points suivants :

- Une majorité de soignants que nous avons questionné, soit 95,6% d'entre eux, ont eu au moins une fois, dans leur vie professionnelle, à observer et à gérer un effet indésirable médicamenteux.

Ce résultat est totalement différent de ce qui a été observé en Turquie par M. Guner et P.Ekmekçi en 2017, respectivement membres des départements de pharmacologie et de l'histoire et l'éthique médicale au niveau de l'université de médecine d'Ankara (76) , En effet, cette étude qui s'est faite via un questionnaire en ligne destiné aux médecins, pharmaciens et infirmiers, parmi les 372 soignants ayant répondu 69,6 % ont déjà rencontré un effet indésirable médicamenteux.

Ce taux de déclarants plus bas qu'en Algérie pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a plus d'iatrogénie médicamenteuse dans notre pays comparativement à la Turquie.

- 60% des soignants Algérien ont fait la démarche de le déclarer alors qu'en Turquie ils ont été 40% à le faire. Mais le « rendement » de ces notifications est beaucoup plus important en Turquie. Nous allons expliquer les raisons de cette différence.

Dans l'étude Turque, la majorité des déclarations étaient faites auprès des laboratoires pharmaceutiques dans 37,4% des cas puis 21,2% au centre national de pharmacovigilance et 15,2% auprès du PCP (pharmacovigilance contact person). Des partenaires qui ont l'obligation de suivre ces déclarations et de les gérer.

Alors qu'en Algérie, presque la totalité des déclarations (84.2%) sont faites auprès du médecin chef et au pharmacien du service, quand il existe. Seulement 2,6% des déclarants ont réalisé leurs notifications à travers le CNPM. Il y a une dilution d'information qui fait que la déclaration est rarement gérée et suivie par des professionnels dédiés à cette activité.

Ce taux très faible de déclarations en Algérie auprès des autorités compétentes pour la PV sont peut-être une des explications des sous notifications d'EI dans les établissements de santé.

L'organisation des déclarations en Turquie pourrait servir d'exemple en Algérie pour être efficace dans les notifications. En effet, les autorités sanitaires de ce pays ont imposé un responsable de la promotion de la pharmacovigilance et de collecte des déclarations au sein de l'institution dans laquelle il exerce. Ce poste est obligatoire dans tous les hôpitaux de plus de 50 lits.

Aussi, l'exemple Français pourrait nous servir de modèle pour implémenter définitivement la PV dans nos établissements de santé. Le cas de l'hôpital de la croix-rousse à Lyon, la pharmacovigilance fait partie des tâches journalière du pharmacien clinicien. Les internes en pharmacie (équivalents de nos résidents) et les étudiants en 5ème année pharmacie participent à la collecte de données et l'élaboration de rapports de PV.

Cette organisation de la PV au sein de cet hôpital a permis en 9 ans, entre 2002 et 2010, d'augmenter le nombre de déclarations de 26 déclarations en 2001 puis 50 en 2002 (première année après l'application des nouvelles directives) pour atteindre un total de 250 à 350 déclarations en 2010 ; soit une augmentation d'un facteur variant entre 9,6 et 13,4 (77).

Donc la formalisation et l'obligation de l'acte de notification, par notre tutelle, pourrait être un des éléments impliquant définitivement les soignants dans cette démarche de sécurisation des soins des patients.

Une équipe du département de pharmacie de Dammam en Arabie saoudite en 2018, ainsi qu'une autre équipe du département de pharmacie de Pune en Inde en 2013 ont montré que la méconnaissance des soignants de la méthodologie et des notions de base de la PV constituent un frein au développement du nombre des déclarations d'EI (78, 79).

- En effet, dans notre étude **32,9% des soignants savaient qu'il fallait déclarer tous les effets indésirables** qu'ils soient décrits ou non sur les RCP. Plus des deux tiers des soignants enquêtés ne connaissaient pas ce qu'il fallait déclarer.

Cette proportion est inférieure à celle observée dans une étude publiée en 2016 par Rochoy et al sur le site du CRPV du Nord-Pas-de-Calais en France et qui était de 45% (80). Cette différence serait due au fait que la pharmacovigilance est bien installée en France contrairement à l'Algérie où elle est encore considérée comme une nouvelle discipline.

La deuxième partie de notre travail étant de trouver une méthode de déclaration simplifiée et rapide afin de ne pas rater des notifications d'EI au CHU Tlemcen, a abouti à l'établissement d'un registre de déclarations au niveau de la pharmacie de chaque service.

Cette méthode s'est avérée peu efficace vu le nombre de déclarations que nous avons reçu et qui étaient au nombre de 5 durant 05 mois, s'ajoute à cela des informations incomplètes et des patients sortis trop rapidement du service qui nous n'ont pas permis d'établir des rapports d'imputabilités pour les chefs de services et/ou le CNPM.

Notre présence et notre implication dans la collecte des données relatifs aux notifications d'EI a permis quand même d'accélérer sensiblement les déclarations de PV au CHU Tlemcen. En effet, le laboratoire de pharmacologie a entre 06 et 10 déclarations par an durant des périodes plus calmes et plus organisées hors COVID-19 que la nôtre.

Donc on pourrait être optimiste par cette méthode de déclaration à la condition que la direction et notre tutelle reconnaissent l'importance et l'obligation de leurs présences comme référents pour consolider le réflexe de déclarations d'EI par les soignants.

VII. Limites de l'étude

Nous avons rencontré un certain nombre de limites qui nous ont empêché de collecter plus de déclarations et nous ont privé d'établir des rapports d'imputabilité.

- Non implication et manque de motivation des médecins, des pharmaciens et des autres professionnels de santé La mauvaise connaissance de l'interlocuteur adéquat, de la procédure de déclaration, des effets indésirables à déclarer.
- La mauvaise connaissance de l'interlocuteur adéquat, de la procédure de déclaration, des effets indésirables à déclarer.
- Le manque de formation en terme de pharmacovigilance chez les soignants.
- Le stage à temps partiel a entraîné une collecte d'informations incomplète sur la nature et l'évolution de l'EI. Les patients sortaient assez rapidement du service pour raison de risque de contamination au COVID-19.

VIII. Perspectives

Après une expérience de 8 mois au sein du CHU Tlemcen dans laquelle nous avons essayé de trouver une méthode efficace de déclaration d'effets indésirables sans y parvenir et ayant effectué plusieurs recherches sur les différents systèmes de pharmacovigilance dans le monde nous avons pensé aux alternatives suivantes :

- Ajouter une prime de déclarations pour motiver le personnel à signaler.
- Mettre en place une application pour faciliter le signalement et éviter au personnel toute la paperasse qui va avec la déclaration sur papier. En France, il existe une application nommée « MyeReport », application nationale de pharmacovigilance mise en place par l'ANSM. Cette application nationale de pharmacovigilance a été développée avec l'appui du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) (81).
- Introduire la pharmacie clinique au niveau de l'hôpital et faire de la déclaration d'effets indésirables l'une des tâches journalières du pharmacien clinicien, en prenant l'approche française comme exemple (77).
- Créer un service de pharmacologie pour effectuer les différents calculs et analyses pour l'établissement des rapports de pharmacovigilance et assurer une bonne formation à cette discipline aux internes en pharmacie.

Conclusion

Conclusion

Notre travail a montré qu'une majorité de soignants ont eu au moins une fois à observer un effet indésirable (92%) durant leur carrière professionnelle mais il n'y a que 60% d'entre eux qui les déclare. La méconnaissance de quoi et à qui déclarer font que les notifications au CHU Tlemcen soient faibles et nécessitent une sensibilisation fréquente des soignants par des référents en PV au sein du CHU.

L'implémentation d'un registre de déclaration de PV au sein des services cliniques, démarche proactive, a sensiblement augmenté le nombre de déclarations d'EI auprès du laboratoire de pharmacologie.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2013;947:575-86.
2. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet* (London, England). 2011;377(9769):890-2.
3. Viard D, Parassol-Girard N, Romani S, Van Obberghen E, Rocher F, Berriri S, et al. Spontaneous adverse event notifications by patients subsequent to the marketing of a new formulation of Levothyrox(®) amidst a drug media crisis: atypical profile as compared with other drugs. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2019;33(4):463-70.
4. DERRAJI A. Algérie : le complément alimentaire RHB interdit à la vente...

Jeune Afrique

5. Khalil H. "Rahmat Rabi" : les preuves qui accablent le ministre de la Santé [27/09/2021]. Available from: <https://www.lematindz.net/news/22693-rahmat-rabi-les-preuves-qui-accablent-le-ministre-de-la-sante-video.html>.
6. 9789242508253-fre.pdf [07/09/2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311240/9789242508253-fre.pdf?ua=1>.
7. *Radiologia clinica et biologica*. Karger 1963. 588 p.
8. R F. Du Chloroforme... et mécanisme de la mort pendant l'anesthésie. 48 p.
9. P E. La thalidomide. Lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir.
10. Bohuon C MC. La thalidomide EDP Sciences; 2021 [21/08/2021]. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-7598-0336-1.c033/html>
11. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Thérapie*. 2016;71(2):129-34.
12. La pharmacovigilance [27/03/2021]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/30-suivi-apres-la-mise-sur-le-marche-la-pharmacovigilance/111-pharmacovigilance>
13. Professionnels de santé et patients (Article R5121-161) Légifrance; [08/07/2021]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000026595427?init=true&page=1&query=Article+R5121-

[161&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000026596852#LEGIARTI000026596852.](#)

14. Site officiel du CNPM [28/03/2021]. Available from: <https://www.cnpm.org.dz/#>.
15. pharmacovigilance Bpd. [29/03/2021]. Available from: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf.
16. Miremont-Salamé G TH, Haramburu F, Bégau B Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*. 2016;71(2):1718.
17. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 2011;66(6):517-25.
18. B B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2010;77(2):1735.
19. M L. Méthode(s) d'imputabilité d'un effet Indésirable à un médicament.17.
20. Montastruc JL SA, Lacroix I, Oliviera P, Durrieu G, DamaseMichel C, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes. *Revue du Rhumatisme*2006.
21. Gering-Souillet A. Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble 2006.
22. Bégau B, Chaslerie, A., Haramburu, F., winterstein, AG., Saner, BC., Hepler, CD et al. Preventable drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1238-48.
23. ANSM. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005 [21/03/2021]. Available from: www.anism.sante.fr
24. Rieu C. Incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux dans les services de médecine du centre hospitalier de Mont-de-Marsan. [Thèse d'exercice en Thèses]: Pharmacie, Université Toulouse III - Paul Sabatier.; 2017.
25. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug safety*. 1994;11(2):114-44.
26. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(7-8):1238-48.
27. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(5):481-5.

28. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug safety*. 2012;35 Suppl 1:29-45.
29. Growing threat from counterfeit medicines. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(4):247-8.
30. Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tomizu N, Endo J, Miyu O, et al. The health consequences of falsified medicines- A study of the published literature. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2018;23(12):1294-303.
31. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in genetics : TIG*. 2003;19(11):660-6.
32. Mohammed H, Youssef K, Afaf A, Mohammed El H, Karim O. Pharmacogénétique et prédiction des effets indésirables des médicaments. *Annales de Biologie Clinique*. 2014;72(4):405-12.
33. Société française de l'erreur médicamenteuse. 2006.
34. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9566):1047-53.
35. [15/08/2021]. Société française de pharmacie clinique]. Available from: <https://sfpc.eu/>.
36. OMS. Améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients 2012.
37. Castleden CM, Pickles H. Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the Committee on Safety of Medicines. *British journal of clinical pharmacology*. 1988;26(4):347-53.
38. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug safety*. 2001;24(8):575-85.
39. Lee A. *Adverse Drug Reactions* Second ed.
40. Batz A. De vos déclarations de pharmacovigilance à une décision européenne. 2015.
41. Bacrot M. Les plans de gestion des risques. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie.: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2016.
42. Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug safety*. 2007;30(7):635-7.
43. <https://vigilyze.who-umc.org/> [cited 27/07/2021. Uppsala Monitoring Center].

44. Marchenko O, Russek-Cohen E, Levenson M, Zink RC, Krukas-Hampel MR, Jiang Q. Sources of Safety Data and Statistical Strategies for Design and Analysis: Real World Insights. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018;52(2):170-86.
45. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2001;10(6):483-6.
46. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019;74(2):225-32.
47. [21/03/2021]. Available from: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/nos-outils-en-pharmacovigilance/>
48. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug safety*. 2003;26(3):159-86.
49. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of Statistical Signal Detection Methods Within and Across Spontaneous Reporting Databases. *Drug safety*. 2015;38(6):577-87.
50. Desmeules A-MTLT-TJ. Les toxidermies médicamenteuses. 16 juillet 2008.
51. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug safety*. 2007;30(11):1011-30.
52. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(5):684-700.
53. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(4):309-16.
54. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
55. Nosbaum A BL, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Prise en charge des angioœdèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angioœdèmes. 01/04/2013 ed. *Rev Médecine Interne*. p. 34(4):20913. .
56. A. B. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Vénérologie*.
57. Item 181 - Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénérologie* 1 oct 2012.

58. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
59. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310.
60. Tattersall I, Reddy BY. Fixed Drug Eruption due to Achiote Dye. *Case reports in dermatology*. 2016;8(1):14-8.
61. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *The British journal of dermatology*. 2007;157(5):989-96.
62. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *Journal of cutaneous pathology*. 2001;28(3):113-9.
63. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
64. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):709.e1-9; quiz 18-20.
65. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatology online journal*. 2002;8(1):5.
66. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *The Journal of investigative dermatology*. 2000;115(2):149-53.
67. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Archives of dermatology*. 1997;133(7):845-9.
68. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1600-7.
69. J-L B. Toxidermies. *Ann Dermatol Vénérologie* 1 nov 2019.
70. A W. The Impact of Personalized Medicine on pharmacovigilance. *J Pharmacovigilance* 2015;3: e133.

71. ICSRs received in VigiBase 2015-2020 [28/08/2021]. Available from: <https://www.who-umc.org/>.
72. Roulet L, Asseray N, Dary M, Chiffolleau A, Potel G, Ballereau F. Implementing a clinical pharmacy survey of adverse drug events in a French emergency department. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(6):902-10.
73. Atiqi R, Cleophas TJ, Van Bommel E, Zwinderman AH. Meta-analysis of recent studies on patients admitted to hospital due to adverse drug effects. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;47(9):549-55.
74. Meier F, Maas R, Sonst A, Patapovas A, Müller F, Plank-Kiegele B, et al. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015;24(2):176-86.
75. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Annals of internal medicine*. 2007;147(11):755-65.
76. Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *Journal of drug assessment*. 2019;8(1):13-20.
77. Guédat M-G GA, Ramiah T, Demazière J, Delanoy B, Vial T, et al. Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. *Thérapie*.67(3):24350.
78. Sanghavi DR, Dhande PP, Pandit VA. Perception of pharmacovigilance among doctors in a tertiary care hospital: influence of an interventional lecture. *The International journal of risk & safety in medicine*. 2013;25(4):197-204.
79. Ali MD, Hassan YA, Ahmad A, Alaqel O, Al-Harbi H, Al-Suhaimi NM. Knowledge, Practice and Attitudes Toward Pharmacovigilance and Adverse Drug Reactions Reporting Process Among Health Care Providers in Dammam, Saudi Arabia. *Current drug safety*. 2018;13(1):21-5.
80. Rochoy M BJ, Messaadi N, Auffret M, Gautier S. . Évaluation du site internet du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. *Thérapies*.71(3):32933.
81. [21/09/2021]. Site web officiel de l'application MyeReport]. Available from: <https://www.myereport.eu/>

Annexes

Annexe I. Questionnaire élaboré pour établir l'état des lieux sur la connaissance des soignants sur la pharmacovigilance



LABORATOIRE
DE
PHARMACOLOGIE



Questionnaire sur
la pharmacovigilance

Partie -1-

- Service :
- Identité :
 - Initiales (Nom, Prénom(s)) :
 - Sexe : H F
 - Age : 20-30 30-40 40-50 > 50 ans
- Profil : Médecin Pharmacien(ne) Infirmier(re)
- Expérience professionnelle (nombre d'années) : ans

- Durant vos années de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ?
 - Oui Non

 - Si oui, de quels types étaient-ils ?
 - Chute de tension Toxidermie Hépatotoxicité
 - Néphrotoxicité Décès
 - Autres :
- Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?
 - Oui Non : Raisons : -

 - Si oui, auprès de qui ?
 - CNPM Pharmacie de votre service Chef de service
 - Autres :
- Selon vous, que faut-il déclarer à la pharmacovigilance(PV) ? (Possibilité de cocher plusieurs réponses)
 - Uniquement un EI non mentionné sur le RCP Tout EI
 - Événement indésirable Erreur médicamenteuse
 - Mésusage

Mail : saighi.med36@gmail.com
realfou5@gmail.com

Numéro de téléphone : 06 72 60 66 08
05 59 15 42 32

Poste : 23 46

1



**LABORATOIRE
DE
PHARMACOLOGIE**

جامعة أبو بكر بلقايد
UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN



*Questionnaire sur
la pharmacovigilance*

Partie - 2 -

- Avez-vous appris des notions que vous ne connaissiez pas sur la pharmacovigilance ?

Oui Non

- Etes-vous plus motivé à déclarer les EI des médicaments ?

Oui Non : Raisons :

.....

- Etes-vous prêt à coopérer avec le laboratoire de pharmacologie afin d'instaurer un système de pharmacovigilance au niveau de notre hôpital ?

Oui Non : Raisons :

.....

- Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail au sein de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacologie pour déclarer les effets indésirables ?

- Avoir un correspondant au niveau de votre service (médecin, infirmier, pharmacien...)

- Contacter le laboratoire de pharmacologie par téléphone

- Création d'un registre de notifications d'EI au sein de votre service

- Autres :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Mail : saighi.med36@gmail.com
realfou5@gmail.com

Numéro de téléphone : 06 72 60 66 08
05 59 15 42 32

Poste : 23 46



Laboratoire de pharmacologie

Registre de déclaration d'effets et d'évènements indésirables



Poste : 23 46 / 21 32

Adresse mail : pv-chutlm@outlook.fr

Préambule :

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.

La pharmacovigilance prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré,

La surveillance mise en œuvre par la pharmacovigilance s'exerce notamment vis-à-vis des éventuels effets indésirables graves et/ou non identifiés avant la mise sur le marché des médicaments. La mise en évidence de tels effets indésirables peut faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament en fonction de leur fréquence et de leur gravité.

La pharmacovigilance s'attache également à identifier les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables et propose des mesures à prendre pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables, prévenir ce risque et/ou en diminuer la gravité.

Art. 177. — Le professionnel de santé, praticien médical, **est tenu**, outre ses obligations statutaires et réglementaires : — **de déclarer**, aux autorités sanitaires, les effets indésirables secondaires à l'administration des médicaments —.

Selon les Bonnes Pratiques de pharmacovigilance de l'Algérie «Tout effet indésirable grave doit faire l'objet d'une notification immédiate dans les 24 heures au centre National de Pharmacovigilance»

La pharmacovigilance permet même de **reconsidérer les effets indésirables figurants dans le RCP** .

Objectifs :

- Ce registre est réalisé dans le but de déclarer :
 - Tout effet indésirable qu'ils soient graves ou non, attendus ou inattendus.
 - Tout évènement indésirable .
 - Mésusage .
 - Toute erreur médicamenteuse.

- Suite à une réunion avec les médecins du service ce registre de déclarations d'effets indésirables a été conçu, et a été approuvé par le chef de service.

Signature :

-
- Date : / /
 - Nom et prénom du patient :
 - Numéro de téléphone du patient :
 - Médicament(s) suspecté(s) :
.....
 - Description de l'effet indésirable :
.....
.....
 - Médecin déclarant :
 - Etat d'avancement de l'enquête :
En cours : Rapport établi :

-
- Date : / /
 - Nom et prénom du patient :
 - Numéro de téléphone du patient :
 - Médicament(s) suspecté(s) :
.....
 - Description de l'effet indésirable :
.....
.....
 - Médecin déclarant :
 - Etat d'avancement de l'enquête :
En cours : Rapport établi :
-

Annexe III. Fiche de déclarations d'effets et d'évènements indésirables.

	Centre Hospitalier Universitaire Tlemcen	Contacts :
	Laboratoire de pharmacologie	Poste pharmacologie : 2346
	Unité de pharmacovigilance	Poste pharmacie centrale : 2132

Fiche de déclaration d'effet et d'évènement indésirable

Toutes les données notifiées par cette fiche sont traitées de façon **confidentielle**

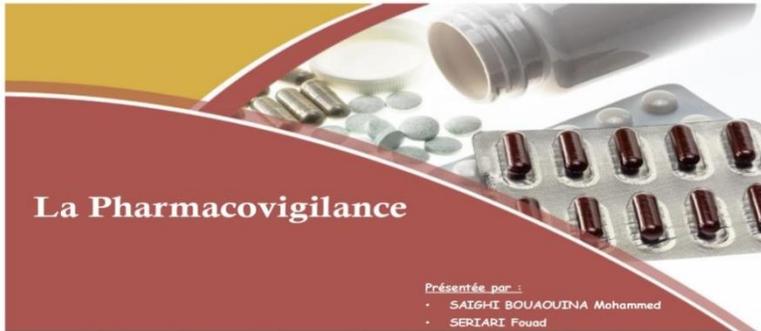
1. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT :						
Nom et prénom:.....				ID :.....		
Age :.....		Poids :.....		Taille (cm) :.....		
Numéro de téléphone :						
Date d'hospitalisation ou de consultation :						
Antécédents médicaux et autres renseignements pertinents : <input type="checkbox"/> Allergie :.....						
<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Allaitement <input type="checkbox"/> Consommation de tabac <input type="checkbox"/> Consommation d'alcool <input type="checkbox"/> Dysfonctionnement hépatique						
<input type="checkbox"/> Dysfonctionnement rénal <input type="checkbox"/> Pathologie (s) associée (s) :.....						
<input type="checkbox"/> Autres :.....						
2. HISTORIQUE MEDICAMENTEUX :						
A. Médicament (s) :						
DCI/nom commercial	Cocher le médicament suspect	N° de lot/ Fabricant	Poso / jr et voie d'administrati on	Chronologie du traitement		Indications ou autres informations
				Début	Fin	
B. Autres traitements:						
	Cocher la thérapie administrée	Chronologie du traitement		Préciser : Nom, fabricant, numéro de lot et indications		
		Début	Fin			
Transfusion						
Vaccins						
Phytothérapie / Complément alimentaire						
Autres						

E-mail : pharmacie.chutlemcen@gmail.com
 Pharmacovigilance.chutlemcen@gmail.com

Tél/Fax : 043.41.74.69

Annexe IV. Présentation faite pour les soignants concernant la pharmacovigilance.

06/09/2021



La Pharmacovigilance

Présentée par :

- SAIGHI BOUAOUINA Mohammed
- SERIARI Fouad

I-atrogénie Médicamenteuse

Iatrogénie médicamenteuse \approx effet indésirable

Exemples : chute de tension , hémorragies , décès ...

- IMPACTE CLINIQUE
- IMPACTE ECONOMIQUE



2



- **IMPACTE CLINIQUE**
- France 2003 : **+3 / 10 patients** dans les urgences.
- USA : **17 millions** au UMC / an
+1 million/an dues à une iatrogénie médicamenteuse **intra-hospitalière**.
- Irlande (2016) :
 - **10,3%** des hospitalisations
 - **72,7%** sont évitables
 - **6,7%** de décès

3



IMPACTE ECONOMIQUE

- Amérique du Nord
 - 1 939 à 4 685 \$/patient/an
 - Entre 1995 et 2000 : **76.6 à 177.4 Md \$**
 - Ces dernières années **1.5 à 4 Md \$/an**
- France :
 - 3 475 à 5 456 €/patient
 - **636 millions €/an**
 - **1.8 %** du budget d'hospitalisation

4

1

Ce que peut détecter la pharmacovigilance

- Décès d'un nouveau né 5 jours après un traitement par la vancomycine .

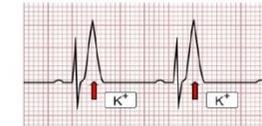


Pharmacovigilance

IRA

Une adaptation posologique et une surveillance étroite des fonctions rénales et quand cela est possible de la fonction auditive, ainsi que des taux sériques de vancomycine doivent être effectués chez les nouveau-nés (à terme et prématurés), chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez le sujet âgé et chez ceux recevant un autre médicament potentiellement néphrotoxique.

5



- Décès d'un patient 10 jours après un traitement par un énoxaparine (LOVENOX).



P V



Hyperkaliémie

Rares : hyperkaliémie, baisse des plaquettes sanguines justifiant des analyses de sang avant et pendant le traitement, réaction allergique sévère.

6

Choc anaphylactique chez un patient suite à un traitement par le levofloxacine.



Nombre d'EI dus au levofloxacine signalés depuis l'année 2015 (vigilances)

Year	Count	Percentage
2021	3380	2
2020	32690	20
2019	19975	12
2018	13170	8
2017	17320	11
2016	15241	10
2015	15444	10

Des fréquences indéterminées : inflammation de l'œil, troubles de la vision nécessitant un avis spécialisé en ophtalmologie, diarrhées sanguinolentes, troubles des tendons, baisse d'audition, hyperpression intra-oculaire, ostéite des os, troubles périphériques (paresthésies, engourdissement ou perte de sensibilité), troubles du rythme cardiaque, éruption d'un tendon, choc d'un ligament, sécheresse oculaire, photosensibilisation, hypokaliémie, diabète sucré, douleur grave (voir Attention), réaction allergique (œdème de Quincke), choc anaphylactique.

7

Décès d'un patient traité chroniquement par le furosémide .



Pharmacovigilance



Hypokaliémie

Nombre d'EI dus au furosémide signalés depuis l'année 2016 : (vigilances)

Year	Count	Percentage
2021	594	1
2020	4832	8
2019	6408	11
2018	5945	10
2017	6455	11
2016	5127	8

8

II- C'est quoi la pharmacovigilance

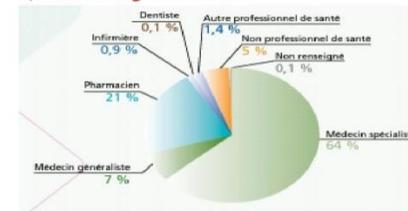
OMS :

«la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments» .

9

Pharmacovigilance France VS Algérie

- France (2016) : **55 761 signalements.**



- Algérie (2018) : **72 déclarations.**

10

Pharmacovigilance France VS Algérie :

- France : **31 centres régionaux** sous la direction de l'ANSM.
- Algérie : le **CNPM** est **le seul centre sur le territoire nationale.**

11

Nombre de notifications d'effet indésirable dans le monde par millions d'habitants :



Source : rapport du Centre d'Uppsala de l'année 2019 (Vigibase)

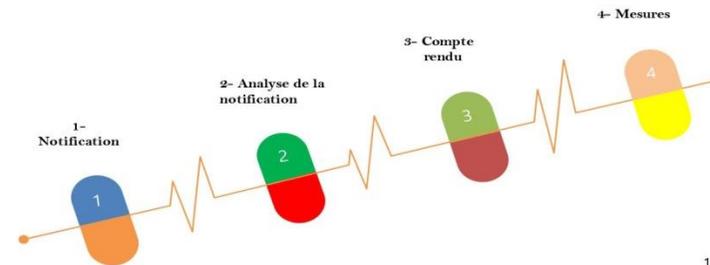
12

III- Objectif

Instaurer la pharmacovigilance au sein de votre service.

13

IV- Méthodologie employée en pharmacovigilance



14

Ce que nous attendons de vous ?

- Questionnaire :

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
 Département de pharmacovigilance
 Partie 1

• Service : _____
 • Médecin : _____
 - Sexe : M F
 - Age : 0-20 20-40 40-60 > 60 ans
 • Profil : Médecin Pharmacien Infirmier
 • Représentez votre établissement (nombre d'années) : _____ ans

• Décrivez vos modes de travail, avez-vous été témoin d'un effet indésirable (EI) chez vos patients ? Oui Non
 - Si oui, de quelle nature s'agit-il ?
 - Type de réaction : Toxicité Allergique
 - Déclenchement : Incid Réaction

• Avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ?
 - Oui Non Pas
 - Si oui, depuis de quel ?
 - Où ? Pharmacie de votre service Chef de service
 - Autre : _____

• Existe-t-il, dans votre établissement, une pharmacovigilance (PV) ? (possibilité de recueillir l'avis des patients)
 - Oui Non
 - Si oui, comment est-elle organisée ?
 - Responsable : _____
 - Moyens : _____

Mail : pharmaco@spah.gov.tn Numéro de téléphone : 98 72 69 69 69
spah.gov.tn Fax : 98 89 89 89 89

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
 Département de pharmacovigilance
 Partie 2

• Avez-vous rapporté des effets que vous ne savez pas sur la pharmacovigilance ?
 - Oui Non
 • Si oui, vous êtes capable de déclarer au SI des médicaments ?
 - Oui Non Pas
 • Si oui, vous êtes prêt à compléter avec le laboratoire de pharmacovigilance afin d'insérer un cas dans le système de pharmacovigilance ou autres de votre hôpital ?
 - Oui Non Pas

Si oui, que proposez-vous comme méthode de travail en cas de votre service afin de collaborer avec le laboratoire de pharmacovigilance pour déclarer les effets indésirables ?
 - Avez-vous communiqué au service de votre service (médecin, infirmier, pharmacien) ?
 - Commentaire : _____
 - Commentaire de pharmacovigilance par téléphone :
 - Création d'un registre de notification d'EI au sein de votre service :
 - Autre : _____

Mail : pharmaco@spah.gov.tn Numéro de téléphone : 98 72 69 69 69
spah.gov.tn Fax : 98 89 89 89 89

15

- Vos réponses vont nous aider à :

- **Mettre en place** une **méthode de notification** la plus simple pour vous.
- **Eviter** que le patient subit un EI, pouvant prolonger la durée d'hospitalisation ou mettant en jeu le pronostic vital.

16

Résumé

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique qui peut être prévenue, en bonne partie, par un système de pharmacovigilance efficace et performant avec l'implication de l'ensemble du personnel soignant. L'Algérie fait partie des pays du Maghreb qui déclare le peu de cas d'EI auprès d'UPSALA, et notre étude a voulu faire le point pour comprendre les raisons de ces faits et identifier les points d'améliorations des déclarations d'effets indésirables par des professionnels de santé sans qui la pharmacovigilance ne peut pas exister. Notre étude a un double objectif, le premier est de faire un état des lieux sur les effets indésirables et leur notification et le second est de trouver une méthode propre aux personnels soignants du CHU Tlemcen pour augmenter le nombre de notifications. Les services des UMC, d'hématologie clinique, de néphrologie et de psychiatrie ont été les lieux de notre travail de janvier à août 2021. Nous avons commencé par exposer une présentation dans laquelle nous avons expliqué les tenants et les aboutissants de la PV vis-à-vis de la sécurisation du parcours de soins des patients. Puis un questionnaire a été soumis aux soignants afin de faire un état des lieux sur leurs connaissances théoriques et pratiques de la PV et qu'ils proposent une méthode de notification simple à implémenter dans leur service. Une majorité des soignants enquêtés, soit 95.56 %, ont rencontré au minimum une fois au cours de leur carrière un effet indésirable médicamenteux alors que 40% d'entre eux n'ont jamais déclaré l'EI observé. Et parmi ceux qui déclaraient il n'y avait que 2.63% qui faisaient des notifications complètes transmises au CNPM et ce que pour les EI connus. Aussi, une minorité de ces soignants, soit 15.19 %, savaient qu'il fallait déclarer tous les EI, connus et inconnus comme le stipule la définition de la PV. Pour la plupart des soignants, le manque de temps et de motivations empêchent l'implication et le développement de la PV au CHU. Plus de la moitié (54.55 %) des soignants ont choisi la méthode classique de dépôt d'un registre de déclarations simplifiés d'effets et d'événements indésirables déposé auprès de leur pharmacie. En conclusion, il va falloir former et sensibiliser le personnel soignant sur la PV et sa méthodologie ainsi qu'une réglementation plus claire qui créerait des référents qui ne s'occupent que de cette activité médicale au sein d'un CHU pour gérer le registre des déclarations mis en place lors de notre étude.

Mots clés : pharmacovigilance, iatrogénie médicamenteuse, effets indésirables, notifications, événements indésirables.

Abstract

Medication error is a major public health problem that can be prevented, in large part, by an effective and efficient pharmacovigilance system with the involvement of all health care personnel. Algeria is one of the Maghreb countries that reports the fewest cases of AEs to UPSALA, and our study aimed to understand the reasons for these facts and to identify points for improvement in the reporting of adverse reactions by health professionals without whom pharmacovigilance cannot exist. Our study has a double objective, the first one is to make an inventory of adverse reactions and their notification and the second one is to find a method specific to the medical staff of the CHU Tlemcen to increase the number of notifications. The services of emergency, clinical hematology, nephrology and psychiatry were the places of our work from January to August 2021. We began by giving a presentation in which we explained the ins and outs of the PV regarding the securing of the care path of the patients. Then a questionnaire was submitted to the caregivers in order to assess their theoretical and practical knowledge of PV and to propose a simple notification method to implement in their department. A majority of the caregivers surveyed (95.56%) had encountered an adverse drug reaction at least once in their career, while 40% had never reported the observed ADR. Of those who did report, only 2.63% made full reports to the CNPM, and only for known ARs. Also, a minority of these caregivers, 15.19%, knew to report all ARs, known and unknown, as required by the definition of PV. For most caregivers, lack of time and motivation prevented the involvement and development of PV at UHC. More than half (54.55%) of the caregivers chose the traditional method of filing a simplified adverse reaction and event report with their pharmacy. In conclusion, it will be necessary to train and sensitize the nursing staff on PV and its methodology as well as a clearer regulation that would create referents who are only in charge of this medical activity within a university hospital to manage the register of declarations set up during our study.

Key words : pharmacovigilance, drug iatrogeny, adverse reactions, notifications, adverse events.

المخلص

تعد الحوادث العلاجية مشكلة صحية عامة رئيسية يمكن منعها، إلى حد كبير، من خلال نظام فعال للتبليغ الدوائي بمشاركة جميع العاملين في مجال الرعاية الصحية. الجزائر هي واحدة من البلدان المغاربية التي أبلغت عن أقل عدد من الحالات من الأعراض الجانبية، وتهدف دراستنا إلى فهم أسباب هذه الحقائق وتحديد نقاط التحسين في الإبلاغ عن الأعراض الثانوية من قبل المهنيين الصحيين الذين بدونهم لا يمكن تطبيق التبليغ الدوائي. دراستنا لها هدف مزدوج، الأول هو إجراء جرد للتفاعلات السلبية وإخطارها والثاني هو إيجاد طريقة خاصة بالطاقم الطبي في المركز الجامعي الاستشفائي تلمسان لزيادة عدد الإخطارات. كانت خدمات الطوارئ وأمراض الدم وأمراض الكلى والطب النفسي أماكن عملنا من يناير إلى أغسطس 2021. بدأنا بتقديم عرض شرحنا فيه خصوصيات وعموميات نظام اليقظة الدوائية فيما يتعلق بتأمين مسار رعاية المرضى. ثم تم تقديم استبيان إلى مقدمي الرعاية الصحية من أجل تقييم معرفتهم النظرية والعملية عن نظام اليقظة الدوائية واقتراح طريقة إخطار بسيطة لتطبيقها في مصلحتهم. واجه غالبية مقدمي الرعاية الذين شملهم الاستطلاع (95.56 %) تفاعلاً دوائياً ضاراً مرة واحدة على الأقل في حياتهم المهنية، في حين أن 40% لم يبلغوا أبداً عن الأعراض الجانبية الملحوظة. من بين أولئك الذين أبلغوا، قدم 2.63 % فقط تقارير كاملة إلى المركز الوطني لليقظة الدوائية، و فقط للأعراض الجانبية المعروفة. أيضاً، عرفت أقلية من مقدمي الرعاية هؤلاء، 15.19 %، الإبلاغ عن جميع الأعراض الجانبية، المعروفة وغير المعروفة، على النحو المطلوب من طرف النظام. بالنسبة لمعظم مقدمي الرعاية الصحية، منع ضيق الوقت والحافز ومشاركة وتطوير اليقظة الدوائية في التغطية الصحية الشاملة. اختار أكثر من نصف مقدمي الرعاية (54.55 %) الطريقة التقليدية لتقديم رد فعل جانبي وتقرير عن الأحداث في الصيدليات الخاصة بمصلحتهم. في الختام، سيكون من الضروري تدريب طاقم التمريض وتوعيتهم بشأن نظام اليقظة الدوائية ومنهجيتها بالإضافة إلى لائحة أوضح من شأنها أن تنشئ محالين مسؤولين فقط عن هذا النشاط الطبي داخل مستشفى جامعي لإدارة سجل الإعلانات المعدة خلال دراستنا.

الكلمات المفتاحية : التبليغ الدوائي، الحوادث العلاجية، الأعراض الجانبية، الإخطارات، الأحداث الجانبية.