

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignements Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine
Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études

N°d'ordre : 020

Présenté et soutenu publiquement le : 09 Juillet 2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Contribution à l'évaluation de la
pharmacovigilance en Algérie**

Réalisé par :

M^{elle} Abdelli Thilleli & M^{elle} Attouche Chafiaa

Encadrées par : D^r LOUADJ .L

Co-Encadrées par :

P^r LOUMI.N & D^r AIT HAMMOU.K

Membres du jury:

Présidente du jury : D^r IBOUKHOULAF.S

Maitre assistante en hydro-bromatologie

Examinatrice : D^r ASSALAH.N

Assistante en pharmacognosie

2016-2017

Remerciements

Nous adressons nos sincères remerciements à toute personne qui, de près ou de loin, a contribué à l'élaboration de ce modeste travail, nous voudrions remercier en particulier :

Notre promoteur Dr Louadj, pour nous avoir honoré par la direction et le suivi de notre mémoire jusqu'aux derniers moments.

Professeur Loumi N, directrice du centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance de nous avoir accepté au sein de son établissement.

Docteur Ait Hammou K, pharmacologue au CNPM, qui a consacré de son temps pour nous aider et nous orienter.

On remercie vivement, le personnel de la pharmacie hospitalière du CHU Neddir mohammed pour sa disponibilité et le partage de ses nombreuses connaissances.

Docteur Saidi, épidémiologue au service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou pour son aide précieuse à l'élaboration de la partie pratique.

Docteur Terki S, qui nous a accueillies au sein de son officine et qui nous a permis d'améliorer le déroulement de notre travail.

Tous les professionnels de la santé de la région Tizi-Ouzou, qui ont contribué à la réalisation de l'enquête.

Docteur Iboukhoulaf S, maitre assistante en hydro-bromatologie, d'avoir accepté d'assurer la présidence de jury de notre soutenance.

Docteur Assalah N, assistante en pharmacognosie, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous tenons aujourd'hui à vous exprimer notre profonde gratitude et notre grande estime.

Dédicaces

Ce modeste travail est dédié :

A mon père :

Papa, je te remercie parce que si je peux exercer ce beau métier qu'est la pharmacie c'est grâce à toi. Merci de m'avoir donné les moyens de suivre ces longues études, merci pour ta présence, ton soutien et ton encouragement tout au long de mes études, particulièrement dans mes moments de doute et de stress.

Que Dieu te bénisse Papa.

A ma mère :

Maman, tu m'appris à balbutier mes premiers paroles, à faire mes premiers pas dans la vie. Je ne t'ai pas véritablement connue mais j'ai entendu de la bouche de mon père que tu avais pour moi un amour sans pareil, tu es toujours présente parmi nous.

Que ton âme repose en paix.

A mes sœurs et mon frère Rayane :

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Vous êtes pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A mes meilleurs amis :

Ma chère binôme Thilleli avec qui j'aime toujours travailler, ma meilleure Sabrina qui a été toujours à mes côtés et particulièrement Nacer qui ma soutenu et encouragé depuis notre connaissance. En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié.

Chafiaa

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes très chers parents, sans eux je n'aurai jamais pu être ce que je suis.

A ma chère sœur Tinhinane et mon cher frère Yazid, qui, par leurs encouragements et leurs conseils, m'ont permise d'aller loin et de dépasser les obstacles.

A ma chère grand-mère.

A toute ma famille de plus petit au plus grand membre.

A ma binôme et copine : Chafiaa avec qui j'aime toujours travailler

A mes copines.

A tous mes amis de la promotion pharmacie 2017.

A tous ceux, qui, à un moment ou un autre, par leur travail, un conseil, un encouragement, une aide, ont permis la réalisation de ce projet.

Thilleli

Glossaire

Acides gras oméga-3 : notés également ω_3 , sont des acides gras polyinsaturés que l'on trouve en grandes quantités dans certains poissons gras (comme le saumon), le lin, la noix, la cameline, et le soja. Ils sont classés acides gras essentiels car l'organisme humain en a absolument besoin et ne peut les produire lui-même.

Agénésie : est l'arrêt partiel ou total du développement d'un tissu (ensemble de cellules), d'un organe, d'une structure ou d'un membre pendant la vie intra-utérine, ceci durant la vie embryonnaire, entraînant des malformations ou des monstruosités.

Agranulocytose : est un état anormal se caractérisant par la disparition aiguë et sélective de la lignée des granulocytes (l'un des types de globules blancs) dans le sang.

Ageusie : absence du sens du goût. Il s'agit d'un trouble quantitatif de la perception du goût.

Alopécie : chute générale (diffuse) ou partielle des cheveux et/ou des poils, définitive ou temporaire selon sa cause.

AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : autorisation administrative délivrée par le Directeur de la Pharmacie et des Equipements à l'établissement pharmaceutique qui souhaite mettre un médicament sur le marché algériens. Le Directeur de la Pharmacie et des Equipements prend sa décision en suivant les avis du comité des experts cliniciens.

Amphétamine : sympathomimétique aux effets anorexigènes et psychoanaleptiques.

Anamnèse : Ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade ou par son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédée.

Androgènes : hormones provoquant l'apparition des caractères sexuels masculins tels que la pilosité, naturellement sécrétées par les glandes surrénales, les testicules, mais aussi les ovaires chez la femme. La plus connue est la testostérone.

Angio-œdème : (œdème de Quincke) : est le gonflement rapide de la peau, des muqueuses et des tissus sous-muqueux.

Anosmie : trouble de l'odorat qui se traduit par une perte totale de l'odorat.

Anthracyclines : une famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle.

ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) : procédure française créée en 1986 et permettant à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore été mis sur le marché.

Balance bénéfico-risque : la comparaison du risque d'un traitement avec ses éventuels bénéfices.

Bonne Pratique Clinique (BPC) : ensemble de dispositions qui garantissent en recherche clinique la qualité et l'authenticité des informations recueillies et le respect de la loi et des règlements garantissant les droits des personnes dans la recherche clinique.

Brochure de l'investigateur : document détaillé qui résume toutes les données cliniques et non cliniques pertinentes chez le médicament étudié chez l'homme, elle contient le résumé des données et recommandations pour l'investigateur afin de les aider à comprendre les réactions indésirables possibles ainsi que les analyses, les observations et les précautions particulières pouvant être associées à un essai clinique.

Calvitie : alopecie diffuse, progressive, existant chez les individus du sexe masculin.

Cataracte : trouble de la vision qui survient lorsque le cristallin, cette petite lentille ovale située derrière la pupille, perd de sa transparence.

Chimiothèque : une banque de données de molécules, peut contenir de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques.

Choc anaphylactique : réaction allergique exacerbée, entraînant dans la plupart des cas de graves conséquences et pouvant engager le pronostic vital.

Cirrhose hépatique : maladie chronique, irréversible et diffuse du foie au cours de laquelle l'architecture hépatique est désorganisée et accompagnée d'une dégénérescence des tissus du foie. Le foie est augmenté de volume et devient dur et prend un aspect granuleux.

Clastogène : substance susceptible de provoquer des ruptures dans une molécule d'ADN, c'est-à-dire une aberration chromosomique.

Consentement éclairé : Acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à une recherche clinique. Le consentement est dit « éclairé » lorsque la personne a reçu de la part du médecin investigateur (ou d'un médecin qui le remplace) toutes les informations concernant : les objectifs de l'essai, les bénéfices, les risques et les contraintes.

Cryptorchidie : état de l'organisme qui se caractérise par l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum, par suite de leur arrêt dans l'abdomen.

Délégué médical : est qualifié de délégué médical, toute personne qui, possédant les qualifications requises et déclarée à cet effet, effectue la publicité des produits pharmaceutiques auprès des praticiens et des personnels de santé en vue de promouvoir la prescription ou la délivrance à des fins commerciales.

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement médical, matière, produit destiné à être utilisé à des fins :

- De diagnostic, de prévention, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- De contrôle, traitement, atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
- D'étude, remplacement ou modification de l'anomalie ou d'un processus physiologique ;
- De maîtrise de la conception.

Dyscrasie sanguine : Anomalie hématologique : anomalie de l'analyse des éléments figurés du sang (globules rouges ou blancs, plaquettes) ou de sa teneur en hémoglobine, en fer...

Dysgueusie : altération du goût

Erythème pigmenté fixe : éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle.

Etude clinique : investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier des effets cliniques et pharmacologiques d'un produit pharmaceutique, d'identifier toutes réactions indésirables afin d'en évaluer l'efficacité et la sécurité.

Etude pré clinique : étude menée sur l'animal avant l'administration à l'homme du produit pharmaceutique testé.

Fenfluramine : substance active médicamenteuse aux propriétés anorexigènes qui agit directement sur les structures nerveuses centrales régulant le comportement alimentaire par le biais de la sérotonine.

Fibrose pulmonaire : formation anormale de tissu cicatriciel empêchant le passage de l'oxygène dans le sang.

Glaucome par fermeture de l'angle : pathologie du globe oculaire, caractérisée par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, susceptible d'entraîner une lésion du nerf optique à son origine sur la rétine.

Hirsutisme : prolifération anormale de poils chez la femme à des endroits normalement peu pileux.

Hypospadias : malformation du petit tuyau (urètre) qui conduit l'urine de la vessie à l'extérieur, se caractérisant par la division d'une plus ou moins grande partie associée à la présence d'un orifice urétral (méat urétral), anormalement situé par rapport à l'extrémité du gland, sur la face inférieure de la verge.

Idiosyncrasie : Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance.

Incident : tout dommage causé au patient, à l'utilisateur ou à un tiers, tandis que le risque d'incident est tout événement susceptible d'entraîner des dommages au sujet.

Indice de Pearl : outil statistique utilisé dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité des méthodes de contraception.

Insuffisance rénale aigue fonctionnelle: baisse de la perfusion rénale, entraînant une baisse de la filtration des reins.

Investigateur : c'est le ou les médecins, inscrits au conseil de l'ordre qui dirigent et surveillent la réalisation d'un essai clinique.

Lèpre : maladie infectieuse chronique provoquée par la bactérie *Mycobacterium leprae*. La bactérie détruit les tissus de la peau et des muqueuses ainsi que les cellules nerveuses avoisinantes, ce qui entraîne des déformations et des mutilations.

Lupus érythémateux disséminé : maladie auto-immune chronique touchant de nombreux organes, caractérisée par des atteintes des articulations et de la peau.

Lymphome anaplasique à grande cellule (LAGC) : forme de lymphome T cutané se caractérisant par la présence de cellules tumorales anaplasiques.

Néphropathie tubulaire : variété de néphropathie dont les lésions rénales prédominent sur les tubules rénaux.

Néphropathie vasculaire : regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux.

Œil sec : type d'affection touchant le système lacrymal de l'homme, et qui se traduit par la pénible sensation d'yeux secs.

Ototoxicité : lésion des structures de l'oreille interne ou du nerf auditif.

Phlébite : manifestation de la maladie thrombo-embolique, elle est due à la formation d'un caillot dans le réseau veineux profond des membres inférieurs.

Phocomélie : malformation par phénocopie (une anomalie du développement) durant la grossesse aboutissant à un individu ectromélien (arrêt de développement d'un ou de plusieurs membres).

Promoteur : c'est la personne (physique ou morale) qui est à l'initiative et qui est responsable de la recherche impliquant la personne humaine.

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : ensemble d'informations plus particulièrement destiné au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM.

Substances psychoactives : substances agissant directement sur le cerveau en modifiant le comportement, les humeurs, les perceptions et l'activité mentale des utilisateurs.

Syncope : perte de connaissance soudaine d'origine cardiaque, due à une diminution de l'apport en oxygène au cerveau.

Syndactylie : malformation congénitale caractérisée par l'accolement et une fusion plus ou moins complète de deux ou plusieurs doigts ou orteils entre eux. La fusion peut se situer au niveau de la peau ou simultanément des os et de la peau.

Syndrome de Lyell et de Steven-Johnson : maladies dermatologiques aiguës et très graves, dues à une « allergie médicamenteuse » et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses.

Syndrome de Raynaud : trouble de la circulation du sang affectant les extrémités comme les doigts, les orteils, le nez, les oreilles ou les mamelons.

Syndrome malin des neuroleptiques : réaction grave secondaire à la prise de neuroleptiques (ou antipsychotiques), pouvant engager le pronostic vital caractérisée par une rigidité musculaire, une hyperthermie, une perturbation du système nerveux autonome, des troubles délirants.

Test d'Ames : test biologique permettant de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique. Les cancers étant souvent liés à des dommages causés dans l'ADN, ce test rapide et peu onéreux est donc utilisé afin d'estimer le potentiel cancérigène d'une substance.

Torsades de pointes : type particulier de tachycardie ventriculaire, un trouble excessif du rythme des ventricules cardiaques se traduisant par des accélérations du rythme cardiaque à type de tachycardie.

Visa de publicité : autorisation préalable à la diffusion du message publicitaire.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

Introduction	1
1 Historique	3
2 La vie du médicament	4
2.1 Définitions	4
2.1.1 Médicament	4
2.1.2 Produits assimilés à un médicament	4
2.2 Les étapes du développement d'un médicament	5
2.2.1 La recherche fondamentale	5
2.2.1 Etude pré-clinique	5
2.2.2 Etude clinique	8
2.3 Le circuit administratif du médicament	10
3 La publicité sur les produits pharmaceutiques	11
3.1 Définition	11
3.2 Publicité auprès des professionnels de santé	11
3.3 Publicité auprès du grand public	12
3.4 Les différents supports de la publicité sur les produits pharmaceutiques	13
3.5 Contrôle de la publicité	15
4 Définitions	15
4.1 Pharmacovigilance	15
4.2 Matériovigilance	16
5 Les effets indésirables	16

5.1	Définitions	16
5.2	Causes d'effets indésirables	16
5.3	Classification des EI.....	18
5.4	Imputabilité d'effets indésirables	21
5.5	Grands types d'effets indésirables.....	21
6	Champ d'application de la pharmacovigilance	25
7	Missions de pharmacovigilance	25
7.1	Mission de détection.....	25
7.2	Mission d'alerte.....	25
7.3	Mission de recherche et d'étude	25
7.4	Mission d'information et de recherche.....	26
8	Rôle des professionnels de santé.....	26
9	Méthodes de pharmacovigilance	26
10	Cas de pharmacovigilance.....	30
10.1	Thalidomide	30
10.2	Minoxidil.....	31
10.3	Le diéthylstilbestrol (Distilbène®).....	32
10.4	Rosiglitazone.....	33
10.5	Cérvastatine.....	34
10.6	Sitaxentan	35
10.7	Médiator	36
10.8	Diane 35	36
10.9	Rahmet rabbi (RHB)	37
10.10	Rhmafed	38
10.11	Poly implant prothèse (PIP)	38

Partie pratique

1	Enquête auprès des professionnels de la santé	
1.1	Matériels et méthodes	41
1.1.2	Choix du thème	41
1.1.3	Objectif	41
1.1.4	Description de l'étude	41
1.1.4.1	Type de l'étude	41
1.1.4.2	Outils	41
1.1.4.3	Lieu et population d'étude	41
1.1.4.4	Méthodes de recueil des données	42
1.2	Résultats	42
1.2.1	Taux de réponse	42
1.2.2	Profession	43
1.2.3	Secteur d'activité	43
1.2.4	Expériences professionnelles	45
1.2.5	Connaissance de pharmacovigilance	49
1.2.6	Comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ?	53
1.2.7	Différents types d'EI rencontrés en pratique	56
1.2.8	Qualification des effets indésirables	58
1.2.9	Pratique devant des EI	59
1.2.10	Taux de déclaration des effets indésirables	61
1.2.10	Pourquoi ne pas déclarer les EI ?	65
1.2.11	Idée d'un logiciel automatique pour la déclaration des EI par les professionnels de la santé	70
1.2.11	Mesures correctives proposées par les personnels interrogés	74

1.3 Discussion	79
1.3.1 Contraintes et biais	79
1.3.2 Résultats et interprétation.....	79
1.3.2.1 Population d'étude.....	79
1.3.2.2 Connaissance de pharmacovigilance.....	79
1.3.2.3 Définition de pharmacovigilance	80
1.3.2.4 Notion de « pharmacovigilance », par quel moyen ?.....	81
1.3.2.5 Les effets indésirables	81
1.3.2.6 Pratiques devant les EIM.....	82
1.3.2.7 Déclaration au CNPM	83
1.3.2.8 Pourquoi ne pas déclarer	85
1.3.2.9 Logiciel informatique pour la déclaration automatique des EI	86
1.3.2.10 Propositions pour l'amélioration de mécanismes de pharmacovigilance	86
2 Visite au centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance	
2.1 Présentation et organisation du centre.....	88
2.2 Les collaborateurs techniques régionaux (CTR).....	90
2.3 Procédures de déclaration.....	90
2.3.1 Fiche jaune	90
2.3.2 Fiche bleue	91
2.3.3 Fiche de déclaration par le patient d'évènements indésirables liés aux médicaments ou aux produits de santé	91
2.3.4 Autres fiches.....	91
2.4 Bilans d'activité du CNPM	92
Conclusion.....	99

Références bibliographiques

Annexes

Abréviations

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits pharmaceutiques

ANTI H1 : Antihistaminique H1

ANTI HTA : Antihypertenseur

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC: Bonne Pratique Clinique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNNPP : Centre National de la Nomenclature des Produits Pharmaceutiques

CNPM : Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance

CTD : Commun Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

DE50: Dose Efficace 50

DES : Diethylstilbestrol

DL50: Dose Létale 50

DM : Dispositif médical

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

EI : Effet Indésirable

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMA : Agence Européenne des Médicaments

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine

IM : Interaction Médicamenteuse

IMC : Infirmités Motrices Cérébrales

INCa : Institut National de Cancer

INPS : Institut National de Santé Publique

IPA : Institut Pasteur d'Algérie

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IV : Intraveineuse

LED : Lupus Erythémateux Disséminés

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCO: Potassium Channel Openers

PIP: Poly Implant Prothèse

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RHB: Rahmat Rabbi

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue	21
Tableau II : Evaluation finale de l'imputabilité intrinsèque.....	28
Tableau III: Taux de réponse au questionnaire	42
Tableau IV: Type de profession des praticiens interrogés	43
Tableau V: Secteur d'exercice de l'activité	43
Tableau VI: Secteur d'activité de médecins interrogés.....	44
Tableau VII: Secteur d'activité de pharmaciens interrogés	45
Tableau VIII: Expériences professionnelles des praticiens interrogés.....	45
Tableau IX: Expériences professionnelles des médecins interrogés	46
Tableau X : Expériences professionnelles de pharmaciens interrogés	47
Tableau XI: Expérience professionnelle des praticiens du secteur privé	48
Tableau XII : Expérience professionnelle des praticiens du secteur public	48
Tableau XIII: Avez-vous entendu parler de la pharmacovigilance ?.....	49
Tableau XIV: Avez-vous entendu parler de la pharmacovigilance ? (médecins)	50
Tableau XV: Avez-vous entendu parler de la pharmacovigilance ? (pharmaciens).....	51
Tableau XVI: Avez-vous entendu parler de la pharmacovigilance ?(secteur privé).....	52
Tableau XVII: Avez-vous entendu parler de la pharmacovigilance ? (secteur public).....	52
Tableau XVIII : Comment avez- vous entendu parler de pharmacovigilance ?	53
Tableau XIX : Comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (médecins).....	54
Tableau XX : Comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (pharmaciens)....	55
Tableau XXI : Différents types d'EI rencontrés	56
Tableau XXII : Comment qualifiez-vous les EI souvent rencontrés ?.....	58
Tableau XXIII : Pratique des praticiens devant les EIM	59
Tableau XXIV: Pratique des médecins devant des EIM	60
Tableau XXV: Pratique des pharmaciens devant des EIM.....	60
Tableau XXVI: Taux de déclaration des EI	61

Tableau XXVII: Taux de déclaration des EI par les médecins interrogés	62
Tableau XXVIII: Taux de déclaration d'EI par les pharmaciens interrogés	63
Tableau XXIX: Taux de déclaration des EI dans le secteur privé.....	64
Tableau XXX: Taux de déclaration des EI dans le secteur public	65
Tableau XXXI: Pourquoi les praticiens interrogés ne déclarent pas les EI ?.....	65
Tableau XXXII: Pourquoi les médecins interrogés ne déclarent pas les EI ?.....	66
Tableau XXXIII: Pourquoi les pharmaciens interrogés ne déclarent pas les EI ?.....	67
Tableau XXXIV: Pourquoi les praticiens du secteur privé ne déclarent pas les EI ?.....	68
Tableau XXXV: Pourquoi les praticiens du secteur public ne déclarent pas les EI ?.....	69
Tableau XXXVI: Idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les praticiens de la santé	70
Tableau XXXVII: Idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les médecins interrogés	71
Tableau XXXVIII: Idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les pharmaciens interrogés.....	72
Tableau XXXIX: Idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI dans le secteur privé.....	72
Tableau XL: Idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI dans le secteur public	73
Tableau XLI: Mesures correctives proposées par les praticiens interrogés	74
Tableau XLII: Mesures correctives proposées par les médecins interrogés	76
Tableau XLIII: Mesures correctives proposées par les pharmaciens interrogés	77

Liste des figures

Figure 01 : taux de réponse au questionnaire.....	42
Figure 02 : type de profession de praticiens interrogés.....	43
Figure 03 : secteur d'exercice d'activité	44
Figure 04 : secteur d'activité de médecins interrogés.....	44
Figure 05 : secteur d'activité de pharmaciens interrogés	45
Figure 06 : expériences professionnelles de praticiens interrogés	46
Figure 07 : expériences professionnelles de médecins interrogés	46
Figure 08 : expériences professionnelles de pharmaciens interrogés	47
Figure 09 : expériences professionnelles des praticiens en secteur privé.....	48
Figure 10 : expériences professionnelles de praticiens en secteur public.....	49
Figure 11 : avez-vous entendu parler de pharmacovigilance?	50
Figure 12 : avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (médecins)	50
Figure 13 : avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (pharmaciens).....	51
Figure 14 : avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (secteur privé).....	52
Figure 15 : avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (secteur public).....	53
Figure 16 : comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (population générale). 54	
Figure 17 : comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (médecins)	55
Figure 18 : comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance (pharmaciens).....	56
Figure 19 : différents types d'EI rencontrés.....	57
Figure 20 : comment qualifiez-vous les EI souvent rencontrés ?	58
Figure 21 : pratique des praticiens interrogés devant les EIM.....	59
Figure 22 : pratique des médecins devant les EIM	60

Figure 23 : pratique de pharmaciens devant les EIM.....	61
Figure 24 : taux de déclaration des EI.....	62
Figure 25 : taux de déclaration des EI par les médecins interrogés	62
Figure 26 : taux de déclaration des EI par les pharmaciens interrogés	63
Figure 27 : taux de déclaration des EI dans le secteur privé.....	64
Figure 28 : taux de déclaration des EI dans le secteur public	65
Figure 29 : pourquoi les praticiens interrogés ne déclarent pas les EI ?.....	66
Figure 30 : pourquoi les médecins interrogés ne déclarent pas les EI ?	67
Figure 31 : pourquoi les pharmaciens interrogés ne déclarent pas les EI ?	68
Figure 32 : pourquoi les praticiens du secteur privé ne déclarent pas les EI ?.....	69
Figure 33 : pourquoi les praticiens du secteur public ne déclarent pas les EI ?.....	70
Figure 34 : idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les praticiens de la santé.....	71
Figure 35 : idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI pour les médecins interrogés.....	71
Figure 36 : idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI pour les pharmaciens interrogés.....	72
Figure 37 : idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI pour les praticiens du secteur privé.....	73
Figure 38 : idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI pour les praticiens du secteur public.....	74
Figure 39 : mesures préventives proposées par les praticiens interrogés.....	75
Figure 40 : mesures correctives proposées par les médecins interrogés	76
Figure 41 : mesures correctives proposées par les pharmaciens interrogés	77
Figure 42 : organigramme et présentation du CNPM	89

Liste des annexes

Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Annexe II : Informations sur le médicament (destinées au public).

Annexe III : Autorisation d'exercice de l'activité de délégué médical.

Annexe IV : Questionnaire.

Annexe V : Fiche jaune pour déclaration des effets indésirables dus aux médicaments.

Annexe VI : Dossier malade.

Annexe VII : Fiche bleue pour la déclaration des effets indésirables dus au matériel médical.

Annexe VIII : Fiche de déclaration par le patient d'évènements indésirables liés aux médicaments ou aux produits de santé (en langue française).

Annexe IX : Fiche de déclaration par le patient d'évènements indésirables liés aux médicaments ou aux produits de santé (en langue arabe).

Annexe X : Fiche de déclaration de problèmes thérapeutiques posés par les réactifs.

Annexe XI : Fiche de déclaration de problèmes thérapeutiques posés par les plantes médicinales.

Annexe XII : Fiche de déclaration de problèmes thérapeutiques posés par les vaccins.

Annexe XIII : Fiche de déclaration de problèmes thérapeutiques posés par les produits cosmétiques.

Introduction

La pharmacovigilance est née dans les années 70 après le scandale du Thalidomide. C'est un sujet d'actualité qui prend de plus en plus de l'importance suite aux polémiques liées aux médicaments et qui ont fait l'évènement ces dernières années.

Le médicament n'est pas un produit anodin, à la fois remède et poison, .Il a certes permis de réduire la morbi-mortalité de plusieurs maladies voire d'en éradiquer certaines, mais il peut également être à l'origine de préjudices sanitaires, économiques et sociaux par l'induction d'effets indésirables, de gravité variable, attendus ou inattendus, définitifs ou transitoires [1].

Si communément, on considère l'effet indésirable comme celui directement lié au médicament, aujourd'hui on inclut tous les effets résultant, entre autres, d'abus d'utilisation, de dépendance, d'erreurs médicamenteuses, d'automédication voire de l'usage de médicaments hors du circuit réglementaire.

Le médicament, avant d'obtenir son AMM, est soumis durant plusieurs années à des essais notamment sur l'animal (précliniques) et sur l'homme (cliniques), ces études pré AMM ne permettent pas de connaître définitivement et totalement les effets indésirables des nouveaux médicaments car elles sont limitées en temps, et en nombre de cas recevant le traitement. On ne peut donc distinguer ni les effets tardifs, ni les effets rares d'où la nécessité d'une surveillance post AMM de ces produits destinés à être consommés par des millions de personnes, celle-ci implique la **pharmacovigilance**. [2]

La publicité sur les produits pharmaceutiques constitue un support important pour la connaissance du produit. Sa réglementation offre des moyens qui permettent de rapporter correctement toute information ou effet.

La pharmacovigilance comporte : le signalement des effets indésirables, le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations par différentes méthodes, la réalisation de toute étude et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et la mise en place de toute mesure corrective nécessaire soit par modification ou retrait d'AMM temporaire ou définitive soit par modification des RCP (annexe I)

L'objectif de notre travail est de contribuer à évaluer globalement la pharmacovigilance en Algérie notamment dans la région de Tizi-Ouzou où nous avons réalisé une enquête auprès des professionnels de la santé dans le but de relever leur contribution aux déclarations des effets indésirables ou leur méconnaissance de cette procédure. L'enquête nous permet aussi de

révéler les différents obstacles et de recueillir les propositions pour l'amélioration des mécanismes de la pharmacovigilance dans notre pays.

Par ailleurs, nous avons visité le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance dans le but de mieux connaître son fonctionnement et ses méthodes ainsi que de récolter ses bilans d'activité durant les dernières années.

Partie théorique

1 Historique

L'histoire de la pharmacovigilance, contrairement à celle de la médecine, est récente, l'explosion du nombre de médicaments, les progrès de la pharmacologie et la médiatisation donnée à quelques « grandes affaires » ont entraîné une prise de conscience des professionnels de santé, des décideurs et du grand public et ont conduit à la mise en place de structures de surveillance des effets indésirables de médicaments .[3]

La première illustration d'un problème de sécurité ayant amené à une réflexion coordonnée et rationnelle de pharmacovigilance est apportée par le chloroforme : en 1846, le dentiste William Morton employa l'éther pour la première anesthésie publique de l'histoire, l'année suivante, l'obstétricien James Y Simpson découvrit les propriétés anesthésiques du chloroforme, ce dernier fut mis en vedette quelques années plus tard quand la reine Victoria fut anesthésiée avec ce produit lors de son accouchement en 1853 ; cependant, dès les premières années qui suivirent son utilisation, l'attention fut attirée par des accidents mortels entrants le plus souvent dans le cadre de syncopes dits chloroformés.

Dans les années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme, ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther. [4]

En 1937, plus de 100 personnes décédèrent après l'ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide commercialisé aux Etats-Unis, le scandale amena au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » en 1938, par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur des animaux.

En 1956, la thalidomide fut commercialisée comme antitussif puis antiémétique après des tests sur les rongeurs, des cas de phocomélie et d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau-nés et plus de 10000 malformations furent enregistrées à partir de 1961, principalement en Europe, en Australie et au Canada.

En 1962, la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » fut amendée par la loi Kefauver Harris : les fabricants de médicaments devaient maintenant prouver l'efficacité et la sécurité avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte. [5]

Dès janvier 1963, l'OMS enjoignait ses Etats-membres à faire remonter des informations sur des médicaments ayant provoqués des réactions fâcheuses, et en 1965, elle lance un projet

Partie théorique

expérimental d'un centre mondial qui fut installé en 1968 à Washington DC, puis transféré en 1970 à Genève et enfin installé dans la ville d'Uppsala en Suède. [6]

En 1973, le scandale de diéthylstilbestrol (Distilbène®) apporta un nouveau regard sur le risque médicamenteux au cours de la grossesse, il illustre une toxicité médicamenteuse inconnue : une toxicité héréditaire, il a été responsable de la survenue anormalement fréquente de cancers du tractus génital chez les jeunes filles des patientes traitées. [3]

Les conséquences médicales dues à l'administration de Distilbène ont contribué à renforcer les conditions d'obtention de l'AMM et les précautions d'emploi recommandées chez la femme enceinte. La médiatisation des « affaires » contribue aussi, pour une part, à renforcer l'évaluation des médicaments, notamment après leur mise sur le marché. [6]

1972 : définition de pharmacovigilance par l'OMS : « toute activité tendant à obtenir des indications systémiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ». [7]

Les derniers rebondissements de l'affaire dite de benfluorex (Médiator) ont incité les autorités à renforcer encore la pharmacovigilance, et l'histoire de la pharmacovigilance continue à s'écrire jour après jour.

2 La vie du médicament

2.1 Définitions

2.1.1 Médicament

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger, modifier leur fonctions organiques. **Art 1 [8]**

2.1.2 Produits assimilés à des médicaments

Sont également assimilés à des médicaments :

- Les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.
- Les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine. **Art 171 [8]**

2.2 Les étapes du développement d'un médicament

2.2.1 Recherche fondamentale

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

- des cibles biologiques nouvellement découvertes ;
- la révélation d'effets inattendus ou qui étaient encore inconnus de molécules anciennes ;
- la découverte de nouvelles substances élaborées dans le monde végétal ou animal ;
- l'exploration d'importantes chimiothèques issues de la prodigalité de la chimie. [9]

2.2.2 Etudes précliniques

2.2.2.1 Etude analytique

Avant de commencer les études pré-cliniques animales, les compagnies pharmaceutiques doivent s'assurer de la pureté de la molécule. De plus, on doit évaluer plusieurs caractéristiques physico-chimiques de la formulation, telles que l'uniformité du contenu, la stabilité, la solubilité, la présence d'impuretés et le choix des excipients, afin de garantir la bonne qualité du produit qui sera administré à l'homme. [10]

2.2.2.2 Etudes de toxicologie

❖ Toxicité aiguë

L'étude de la mortalité après une administration unique d'un produit permet de déterminer la DL 50. L'étude est faite sur des lots d'animaux, souris, rats... que l'on traite avec différentes doses du produit étudié, administré dans des conditions bien déterminées. On note la mortalité mais aussi toutes les modifications comportementales ou autres qui apparaissent. Il existe des méthodes simplifiées donnant avec un faible nombre d'animaux une valeur approchée de la DL 50. La DL 50 d'un même produit dépend de l'espèce et de la voie d'administration; elle est généralement plus basse (c'est-à-dire que la toxicité est plus grande) par voie parentérale que par voie buccale. [11], [12]

Partie théorique

❖ Toxicité chronique

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

Les signes de toxicité sont recherchés :

- sur le plan clinique : aspect, poids, prise de nourriture, de boisson, etc.
- sur le plan biologique : paramètres hématologiques, biochimiques, anatomopathologiques. . [11], [12]

❖ Fonctions de reproduction

Le but de ces études est de détecter des effets latents chez des animaux nés de parents traités.

- effets sur la fertilité: réalisée sur une espèce de rongeur, en général le rat. Administration du produit plusieurs semaines avant l'accouplement. 3 niveaux de doses sont utilisés.
- tératogénèse : menée sur deux espèces, un rongeur et un non-rongeur, généralement rat et lapin. Cette étude est réalisée chez des femelles en gestation, toujours avec 3 niveaux de doses. Administration du produit depuis l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogénèse.
- étude pré et post-natal : réalisée sur une espèce de rongeur. Administration du produit de la fin de l'organogénèse jusqu'au sevrage des petits, toujours 3 niveaux de doses. La génération de petits peut être suivie sur du long terme et sa descendance également. . [13]

❖ Mutagénèse / Génotoxicité

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

Partie théorique

Généralement les tests réalisés sont les suivants :

- 1 test de mutation génique (test d'Ames) ;
- 1 test d'aberration chromosomique in vitro sur cellules de mammifères ;
- 1 test d'aberration chromosomique in vivo sur cellules hématopoïétiques de rongeur. [13]

❖ Cancérogénèse

Cette étape permet de détecter un éventuel pouvoir cancérigène du produit. Administration au long cours du produit (2 ans ou plus), chez 2 espèces (généralement rat et souris) avec 3 niveaux de doses.

La voie d'administration sera identique à celle utilisée en clinique. Il est nécessaire d'apporter la preuve de l'exposition au produit par des mesures répétées de concentration plasmatique.

[13]

2.2.2.3 Etude de pharmacologie [12], [13]

❖ Pharmacodynamie

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

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

❖ Pharmacocinétique

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

2.2.2.4 Etude galénique [14]

❖ Préformulation

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

❖ Formulation

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

2.2.3 Etudes cliniques

2.2.3.1 Les phases d'un essai clinique [15]

🚩 Phase I

- objectifs : déterminer la dose maximale tolérée ;
- spécificité : première administration à l'Homme ;
- population : volontaires sains, souvent de sexe masculin ;
- effectif : limité, quelques dizaines de patients maximum ;
- traitement : dose faible, unique ou escalade progressive de doses ;
- durée : court terme (quelques semaines au plus).

🚩 Phase II

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

🚩 Phase III

- objectifs : tester le médicament en conditions réelles, définir l'efficacité thérapeutique, déterminer le rapport bénéfice/ risque du traitement ;
- spécificité : administration au patient porteur de la pathologie visée ;

Partie théorique

- population : patient atteint de l'affection visée, population très hétérogène (âge, pathologies et traitements associés) ;
- effectif : important, milliers de patients ;
- traitement : administration réitérées de longue durée ;
- durée : long terme (6 à 12 mois en moyenne).

Phase IV

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

2.2.3.2 Méthodologie de l'essai [16], [17]

- ✓ **essai contrôlé** : essai clinique comparatif comprenant un groupe témoin et un groupe traité ;
- ✓ **randomisation** : attribution aléatoire (par tirage au sort) d'un traitement pour un patient ;
- ✓ **double aveugle** : essai dans lequel ni le sujet de l'essai ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré ;
- ✓ **simple aveugle** : essai dans lequel seul le sujet de l'essai ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur le connaît ;
- ✓ **cross-over (essais croisés)** : chaque personne reçoit successivement l'intervention à évaluer puis l'intervention de référence (ou un placebo).

2.2.3.3 Les bonnes pratiques cliniques

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

- s'il ne se fonde pas sur le dernier état de la recherche clinique, des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante ;
- si le rapport bénéfice / risque prévisible n'est pas au profit du sujet inclus à la recherche. **Art 9 [18]**

Les essais cliniques ne peuvent être effectués que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

Partie théorique

- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai clinique et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à cet essai ; **Art 10 [18]**

Le promoteur de l'essai clinique désigne un investigateur pour diriger et surveiller la réalisation de l'essai clinique. **Art 6 [18]**

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

- l'objectif de l'essai, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de l'essai avant son terme. **Art 21 [18]**

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

Dans le cas où cet événement entraîne une modification significative du protocole d'essai clinique, celle-ci doit être notifiée au comité d'éthique pour les essais cliniques. **Art 8 [18]**

Tout effet grave susceptible d'être du à une recherche sur un produit pharmaceutique doit être déclaré par le promoteur, au Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. **Art 11 [18]**

Le comité donne son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes notamment leur information avant et pendant la durée de la recherche et sur les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. **Art 27 [18]**

2.3 Le circuit administratif du médicament

L'AMM est demandée auprès des autorités compétentes par une entreprise pharmaceutique, pour commercialiser sa spécialité sur le marché. Cette demande est formulée par un dossier sous un format standardisé (CTD), renfermant des informations sur le cycle de développement, la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que ses indications revendiquées.

Les informations sur la qualité regroupent toutes les données relatives à l'origine et au mode d'obtention des matières premières rentrant dans la composition du médicament, au procédé de fabrication et à l'évaluation de la stabilité dans le temps de ces matières premières. Elles

Partie théorique

comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale, et la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer.

Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites chez l'animal pour la toxicité et chez l'homme pour l'efficacité, selon des normes internationales et standardisées.

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

Une ATU est délivrée pour certaines spécialités ne possédant pas encore d'AMM pour une raison ou une autre. Ces ATU sont généralement destinées à traiter des maladies rares ou graves, en l'absence de traitement adéquat, et lorsque la mise en place du traitement est urgente et indispensable. [19]

3 La publicité sur les produits pharmaceutiques

3.1 Définition

La publicité sur les produits pharmaceutiques est l'ensemble des informations relatives à leur composition, à leurs effets thérapeutiques, aux indications, contre-indications, précautions et modalités d'emploi, aux résultats des études cliniques vérifiés relatifs à l'efficacité, et à la toxicité immédiate ou lointaine, ce à l'intention des médecins, des pharmaciens, du personnel de santé et des usagers, dans le but d'assurer l'utilisation correcte des produits pharmaceutiques. **Art 1 [20]**

3.2 La publicité auprès des professionnels de santé

Toute information ou promotion d'un produit auprès des personnes habilitées à prescrire ou dispenser des produits pharmaceutiques doit comporter au moins les informations suivantes :

- la dénomination du médicament ;
- le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- la composition qualitative et quantitative en principe actif et en constituant de l'excipient ;
- les indications thérapeutiques et les contre-indications ;
- la voie d'administration, la posologie et les effets indésirables ;
- les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi ;
- les interactions médicamenteuses et autres ;
- les numéros d'AMM ou d'enregistrement ;

Partie théorique

- la mention indiquant si le produit ne peut être délivré que sur prescription médicale (substances vénéneuses) ;
- le prix public des présentations ;
- l'indication de l'admission au remboursement du produit. **Art 18 [20], [20]**

3.3 Publicité au près du grand public

➤ les obligations

Tout message publicitaire destiné au public doit :

- être conçu de telle manière qu'il apparait clairement que le message est destiné à des fins publicitaires ;
- identifier clairement le ou les produits visés comme étant des produits pharmaceutiques ;
- contenir notamment d'information suivante :
 - le nom du ou des produits, suivi de la DCI telle que recommandée par l'OMS, lorsqu'elle existe, ou à défaut la dénomination usuelle ou dénomination scientifique ;
 - Les indications thérapeutiques et les précautions d'utilisation nécessaires au bon usage du ou des produits. **Art 14 [20]** (Annexe II)

➤ Les interdictions

Est interdite, l'information ou la promotion auprès du public des produits :

- Ne pouvant être obtenus que sur prescription médicale (substances vénéneuses) ;
- Qui contiennent des stupéfiants ou des substances psychotropes même à doses exonérées ;
- Qui sont destinés à traiter :
 - le cancer ;
 - la tuberculose ;
 - les maladies sexuellement transmissibles et le SIDA ;
 - les autres maladies infectieuses graves ;
 - l'insomnie ;
 - le diabète et les autres maladies métaboliques ;
 - l'impuissance, la stérilité ;
 - la cécité. **Art 13 [20]**

Partie théorique

Tout message publicitaire destiné au public ne peut comporter aucun élément qui:

- ferait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par correspondance ;
- suggérerait que l'effet du médicament est assuré, sans effets indésirables, supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou d'un autre médicament ;
- suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être affectée en cas de non utilisation du médicament ;
- suggérerait que la bonne santé normale du sujet puisse être améliorée par l'utilisation du médicament ;
- s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants ;
- se référerait à une recommandation émanant des scientifiques, de professionnels de la santé ou de personnes qui, bien que n'était ni des scientifiques ni des professionnels de la santé, peuvent, de par leur notoriété, inciter à la consommation de médicament ;
- assimilerait le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation ;
- suggérerait que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance naturelle ;
- pourrait induire, par une description ou une figuration détaillée de l'anamnèse à un faux autodiagnostic ;
- se référerait de manière abusive, effrayante ou trompeuse à des attestations de guérison ;
- utiliserait de manière abusive, effrayante ou trompeuse des représentations visuelles des altérations du corps humain dues à des maladies ou à des lésions, ou l'action d'un médicament dans le corps humain ou des parties de celui-ci
- mentionnerait que le médicament a reçu une AMM. **Art 16 [20], [22]**

3.4 Les différents supports de la publicité sur les produits pharmaceutique

➤ La visite médicale

- C'est l'ensemble des activités grâce aux quelles les entreprises du médicament apportent aux corps médical les informations les aidants à utiliser les médicaments dans l'exercice de leur art. **[21]**

Partie théorique

C'est donc le rôle des visiteurs médicaux (délégués médicaux), qui exercent pour les laboratoires qui les emploient cette activité d'information du corps médical. (Annexe III)

Le délégué médical a plusieurs missions :

- il délivre une information claire, objective et de qualité sur les produits bénéficiant d'une AMM dans l'indication donnée ;
- il facilite l'accès à la connaissance des pathologies et participe ainsi à l'amélioration de la qualité des soins ;
- il valorise le médicament dans le cadre de l'évaluation de son rapport bénéfice/risque et au travers des analyses pharmaco-économiques ;
- il participe à la vie et à l'amélioration de la connaissance du médicament notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance ; [23]

« Les délégués médicaux et leurs employeurs doivent communiquer au ministre chargé de la santé toute information au sujet de l'utilisation des médicaments dont ils assurent la promotion, notamment les effets secondaires qui leur sont communiqués par les professionnels de santé qu'ils visitent. » **Art 26 [24]**

➤ **les congrès médicaux**

Les congrès sont des événements majeurs de formation et de mise à jour des connaissances pour les professionnels de santé. Lors de ces congrès, les spécialistes d'un domaine thérapeutique présentent les résultats de leurs études ou de leurs pratiques.

Les laboratoires pharmaceutiques sont largement présent, soit à titre d'organiseurs, soit à titre sponsors, pour tisser les liens privilégiés avec les professionnels de santé. L'objectif de cette présence est principalement de renforcer l'image du laboratoire, plus que la vente de ses produits. [21]

➤ **Les revues scientifiques**

Les revues scientifiques sont un outil de publication et de transmission de l'information mis à disposition de la communauté scientifique. Non seulement la publicité pharmaceutique dans les revues scientifiques sont efficaces pour augmenter la vente de médicaments, et par conséquent les prescriptions, mais il y a aussi des données qui montrent que les médecins

utilisant les publicités dans les revues comme sources d'information prescrivent de façon moins appropriée. [25]

3.5 Contrôle de la publicité

« Aucune action de publicité concernant les produits pharmaceutiques ne peut être faite sans avoir reçu préalablement un visa de publicité, délivré par le ministre chargé de la santé, après avis conforme de la commission de contrôle de l'information médicale et scientifique sur les produits pharmaceutiques. » **Art 6 [20]**

La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament a d'abord pour mission d'exercer un contrôle à priori sur les publicités destinées au grand public et a posteriori sur les publicités destinées aux professionnels de santé. Sa vigilance et sa rapidité d'action peuvent être à l'origine d'interdictions efficaces de publicités considérées comme non conformes à la vérité démontrée. Elle est d'autre part chargée de la diffusion des recommandations sur le bon usage, indépendamment de l'information par les firmes pharmaceutiques. [26]

Cette commission est amenée donc à formuler des avis sur :

- les pratiques promotionnelles risquant de détourner l'usage d'un médicament des caractéristiques fixées dans l'AMM ou risquant d'inciter à une consommation dans les conditions non conformes au bon usage du médicament ;
- le déroulement de campagnes publicitaires ;
- l'utilisation promotionnelle des différents médias. [27]

4 Définitions

4.1 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments disponibles sur le marché. Elle a donc deux pôles d'activité : d'une part, les produits en cours de développement (essais cliniques) et, d'autre part, les médicaments commercialisés.

Selon l'OMS : la pharmacovigilance est la science ou activité relative à la déclaration, l'évaluation, la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments. [28], [29]

4.2 Matériovigilance

La matériovigilance est la surveillance des incidents ou risque d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. [30]

5 Les effets indésirables

5.1 Définition

Effet indésirable: il s'agit d'un effet nocif, autrement dit qui est nuisible à la santé et qui n'est pas voulu, à la différence de l'effet thérapeutique, qui lui, est souhaité.

Autrefois, la notion d'effet indésirable était enfermée dans le carcan d'une survenue dans le cadre d'une utilisation conforme à l'AMM, désormais, l'effet indésirable concerne aussi les réactions résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage et l'abus des médicament [16]

5.2 Causes d'effets indésirables

5.2.1 Mésusage

Le mésusage s'entend comme :

- l'usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif ex : erreur de posologies, erreur de la voie d'administration ...
- l'usage dans des indications normales d'utilisation en dehors des utilisations autorisées ; ex : utilisation de corticoïdes pour la prise de poids ... [31]

5.2.2 Abus

Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

L'abus de médicaments est une donnée dont le système de pharmacovigilance doit tenir compte dans la mesure où il y a une incidence sur l'évaluation des bénéfices et des risques de médicaments [32]

5.2.3 Interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse existe lorsque l'association de médicament est susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements [33]

Certains IM ont des conséquences cliniques graves et sont responsables d'effets non souhaitables

Exemple : l'administration concomitante de Prograf® (tacrolimus) qui est un immunosuppresseur et de l'antiémétique Primperam® (métoclopramide) provoque une hépatotoxicité par augmentation des concentrations plasmatiques en tacrolimus au-delà de la zone thérapeutique [34]

5.2.4 Erreur médicamenteuse

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation intentionnelle d'un acte survenue au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient [35]

5.2.5 Pharmacodépendance

Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels une substance psychoactive devient prioritaire, cet état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances produisant des manifestations indésirables [36]

5.2.6 Automédication

Elle se définit par l'emploi spontané d'agents thérapeutiques pour répondre à une indication déterminée, destiné à traiter une situation pathologique réelle ou imaginaire par des médicaments choisis sans avis médical

L'automédication peut être responsable de complications, d'effets indésirables parfois sévères, d'interactions médicamenteuses qui imposent des mesures préventives et une information des malades [12]

5.2.7 Médicament de mauvaise qualité

La circulation de médicaments de mauvaise qualité, mal fabriqués ou contrefaits, représente une menace permanente pour la santé publique

5.3 Classification des EI

La classification des effets indésirables s'effectue selon :

- Leur gravité (bénigne ou sévère)
- Leur fréquence (rare ou fréquente)
- Leur prévisibilité (attendu ou inattendu)
- Leur mécanisme de survenue (type A, B, C ou D)

5.3.1 Gravité des effets indésirables

La gravité des effets indésirables est très variable, et l'évaluation de celle-ci selon une échelle de gravité reste a priori, subjective, on peut ainsi distinguer :

- Un simple inconfort (exprimé diversement d'un malade à l'autre) tels que les troubles digestifs et les démangeaisons
- une altération organique ou fonctionnelle réversible (soit spontanément soit au prix de soins particuliers et parfois d'une hospitalisation) comme les troubles tensionnels, IRA ...
- Une atteinte organique ou fonctionnelle laissant des séquelles permanentes (stabilisées ou évolutives) exemple : tumeurs hépatocellulaires
- Un décès [3]

5.3.2 Fréquence des effets indésirables

Une terminologie officielle pour l'estimation de la fréquence des effets indésirables, a été adoptée par l'OMS en 1999, elle donne les équivalences suivantes (en % de sujets exposés au médicament) :

- Très fréquent $\geq 10\%$
- Fréquent $\geq 1\%$ et $\leq 10\%$
- Non fréquent $\geq 0.1\%$ et $< 1\%$
- Rares $< 10^{-3}\%$
- Très rare $< 10^{-4}\%$

-Les accidents exceptionnels n'ont pas été cotés ($< 10^{-5}$ ou $<10^{-6}$) [3]

5.3.3 Prévisibilité

La survenue d'un EI chez un sujet traité par un médicament peut être selon les cas, prévisible ou non, on parle d'effets indésirables attendus et inattendus :

➤ Effets indésirables attendus

Le qualificatif attendu suppose que la survenue de l'effet indésirable est a priori en rapport avec une propriété pharmacologique connue du médicament, qu'il s'agisse de celle mise à profit dans l'indication thérapeutique (effet thérapeutique ou principal) ou d'une propriété annexe (effet secondaire ou latéral)

S'agissant d'un mécanisme pharmacologique (généralement médié par la stimulation ou le blocage d'un type ou d'un sous-type donné de récepteurs cellulaires) la probabilité de survenue et l'intensité de ces effets sont, le plus souvent, dose dépendantes. Ceci explique qu'ils soient habituellement observés chez une proportion non négligeable de sujets traités

Les effets attendus ont, de ce fait, de bonnes chances d'être identifiés au cours du développement clinique et figurent alors dans la brochure investigateur ou dans les monographies du médicament

➤ Effets indésirables inattendus

Par opposition aux précédents, il s'agit de manifestations nocives, a priori sans rapport avec une propriété pharmacologique du médicament, l'augmentation de la posologie administrée ne majore donc pas forcément leur probabilité de survenue et/ou leur intensité. Ils ne sont, en effet, susceptibles de survenir que chez certains sujets présentant, de manière permanente ou temporaire, un ou plusieurs facteurs de risque ou particularité(s) indispensable(s).

Dans ce cas, le médicament ne fait qu'identifier ces sujets à très haut risque tandis que la probabilité de survenue de l'effet chez les autres malades traités peut être, à l'extrême, considérée comme nulle [37]

5.3.4 Mécanisme de survenue [3],[38]

➤ Effets indésirables de type A « Augmented »

Lorsque ceux-ci résultent d'une majoration de l'effet pharmacodynamique du médicament

Exemple : sédation sous benzodiazépines myorelaxants

➤ Effets indésirables de type B « Bizarre »

Ce sont des effets sans lien apparent avec les propriétés usuelles du médicament, ils surviennent :

-Malgré une prescription et une administration correctes

-De façon imprévisible, à n'importe quel stade du traitement

-Sur un nombre très limité de sujets

-Le plus souvent, sans explication solidement établie : on parle, alors, selon le cas, d'accidents allergiques ou d'accidents par idiosyncrasie, c'est-à-dire sensibilité anormale

Exemple : choc anaphylactique après injection IV de pénicilline

➤ Effets indésirables de type C « continuos »

Liés à l'administration prolongée de médicament donnant lieu à une dépendance

Exemple : accidents convulsifs lors du sevrage aux benzodiazépines

➤ Effets indésirables de type D « delayed »

Ce sont des accidents retardés survenant plusieurs mois ou années après un traitement, soit que le médicament a été poursuivi, soit même qu'il ait été arrêté depuis longtemps

Exemple : survenue de stérilité après une chimiothérapie

Partie théorique

Tableau I : classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue [38]

Type de l'effet	Signification	caractéristiques	Exemples
A : Augmented	Dose-dépendant	Commun Lié à l'effet pharmacologique Prédictible Faible mortalité	Hypotension par IEC par majoration de l'effet hypotenseur
B : Bizarre	Non dose-dépendant	Rare Non lié à l'effet thérapeutique Imprédictible Haute mortalité	Syndrome de Lyell ou stevens-johnson avec les AINS
C : Continuos	Dose-dépendant et temps-dépendant	Rare Lié à une dose cumulative	Toxicité cardiaque après prise d'anthracyclines
D : Delayed	Temps-dépendant	Rare Souvent dose-dépendant Apparaît à distance de la prise	Atteintes des valves cardiaques sous amphétamines

5.4 Imputabilité des effets indésirables

La notion d'imputabilité a sa place au début de l'investigation d'un effet indésirable d'un médicament. Il s'agit d'étudier le ou les cas notifiés spontanément par les médecins pour évaluer la plausibilité du lien entre le traitement et l'effet indésirable. Les questions posées sont notamment les suivantes :

Le traitement a-t-il été donné avant l'apparition de la maladie ?

Le patient a-t-il des facteurs de risque, autres que le traitement étudié, le prédisposant à l'effet indésirable observé ?

L'arrêt du traitement a-t-il amélioré l'état du patient ? [39]

5.5 Grands types d'effets indésirables [3], [16], [40]

➤ Atteinte hépatique

Pratiquement toutes les classes de médicaments (analgésiques, contraceptifs, dérivés opiacés, antidépresseurs tricycliques...) peuvent être impliquées ; elle se manifeste par :

Partie théorique

- ictère par compétition ;
- hépatite de type cytolytique ;
- hépatite de type cholestatique ;
- tumeurs hépatocellulaires.

➤ **Atteinte rénale médicamenteuse**

On distingue les atteintes suivantes, de fréquences très inégales :

- insuffisance rénale fonctionnelle : diurétiques, AINS, IEC...
- néphropathie tubulaire : antibiotiques, ciclosporine, tacrolimus...
- néphropathie vasculaire : quinine, tacrolimus, ciclosporine...

➤ **Atteinte hématologique**

La liste des accidents hématologiques (ou « dyscrasie sanguines » des médicaments) comportent :

- des accidents rares, mais graves, les agranulocytoses, les neutropénies, les thrombocytopénies, et pire, les anémies aplasiques
- des accidents évitables : dont les conséquences peuvent être minimisées quand on en connaît l'existence : anémies hémolytiques, méthémoglobinémies

➤ **Réaction dermatologique**

- urticaire et angio-œdème : aspirine, vaccins, produits de contraste iodés...
- érythème pigmenté fixe : analgésiques, antibiotiques...
- photosensibilisation : AINS topiques comme le kétoprofène, AINS, amiodarone...
- syndrome de Stevens-johnson et syndrome de Lyell : antiépileptiques, sulfamides antibactériens, AINS surtout oxicams.

➤ **Une réaction anaphylactique**

Est une insuffisance circulatoire aiguë avec chute de la pression artérielle et pouls petit, rapide ou imprenable.

Partie théorique

➤ **Atteintes cardiovasculaires**

- hypotension orthostatique : bêtabloquants, antiHTA, neuroleptiques...
- syndrome de Raynaud : (c'est une vasoconstriction acrale intense : la couleur des doigts passe du rose au blanc, de façon assez nette) : certains anticancéreux comme la bléomycine, bêtabloquants, dérivés de l'ergot de seigle...
- torsades de pointe (forme de tachycardie ventriculaire particulière) : antiH1, anti-infectieux en particulier les macrolides et les imidazoles...

➤ **Atteinte neurologique ou musculaire**

- neuropathies périphériques (altérations des fonctions de nerfs périphériques)
- syndrome malin des neuroleptiques : du aux neuroleptiques, associant notamment une hyperthermie avec une hypertonie
- sensations vertigineuses, convulsions ...
- contractures et douleurs musculaires, somnolence, hypotonie...

➤ **Troubles digestifs**

Dus aux antibiotiques, AINS, colchicine, anticancéreux, corticoïdes...

Comme la dysphagie (gêne ressentie a la déglutition) ; douleurs épigastriques ; constipation ; diarrhée ; nausées ; vomissements ; ulcère gastroduodéal...

➤ **Atteinte ophtalmologique**

- cataracte : corticoïdes
- glaucome par fermeture d'angle : anti-H1, pseudoéphédrine...
- œil sec : bêtabloquants, lithium...

➤ **Troubles pulmonaires**

- Dépression respiratoire : benzodiazépines, morphiniques sédatifs...
- Fibrose pulmonaire : amiodarone, Bléomycine, Méthotrexate...
- Toux : bêtabloquants, IEC...

Partie théorique

➤ Troubles psychiques

Ce sont des effets fréquents dont l'angoisse, palpitations, irritabilité, troubles de concentration, fatigue, algies...

➤ Troubles ORL

- ototoxicité : aminosides, cisplastine, vancomycine...
- dysgueusie, agueusie, anosmie : anticancéreux, anti-infectieux, antiépileptiques...

➤ Troubles endocriniens et métaboliques

- hypoglycémie : due aux médicaments traitant le diabète (insuline, répaglinide...), les bêtabloquants (y compris les collyres), la quinine et ses dérivés...
- prise de poids : due aux corticoïdes, antiépileptiques, antipsychotiques...
- dysthyroïdie : due au : lithium (goitre euthyroïdien, hypothyroïdie et rarement hyperthyroïdie), amiodarone (peut entraîner une hypothyroïdie ou des hyperthyroïdie)
- troubles du métabolisme des lipides : du aux antirétroviraux (fréquente hypertriglycémie, hyperlipidémie), contraceptifs oraux (hypertriglycémie), corticoïdes (hypercholestérolémie)

➤ Mutagénèse

Certains médicaments peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmentant la fréquence. Exemple : Aciclovir (antiviral)

➤ Tératogénèse

Certains médicaments peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives

Exemple : thalidomide, les antiépileptiques

➤ Chute de cheveux

Due aux anticoagulants, aux anti-inflammatoires, au traitement hormonal...

➤ Mycoses, candidoses ...

6 Champ d'application de la pharmacovigilance

- spécialités pharmaceutiques ;
- médicaments dérivés du sang ;
- médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation(ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ;
- médicaments radio-pharmaceutiques ;
- médicaments homéopathiques ;
- préparations magistrales hospitalières ou officinales ;
- contraceptifs;
- médicaments immunologiques ;
- insecticide et acaricide destinés à être appliqués sur l'homme ;
- certains produits diététiques. [28]

7 Missions de pharmacovigilance [3], [41]

La mission de pharmacovigilance est de surveiller, évaluer, et prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés, de proposer des mesures permettant de diminuer ces risques, et de promouvoir le bon usage du médicament pour assurer la sécurité du patient.

7.1 Mission de détection

La pharmacovigilance recueille et gère l'ensemble des informations concernant la tolérance des produits, elle tient compte des déclarations des utilisateurs et professionnels de santé, et évalue médicalement les cas d'effets indésirables

7.2 Mission d'alerte

Elle détecte la répétition des accidents similaires survenant avec un produit et alerte immédiatement les responsables de la santé publique, elle exerce ainsi une « surveillance post-commercialisation » des médicaments

7.3 Mission de recherche et d'étude

La pharmacovigilance est chargée d'enquêtes sur la sécurité d'emploi des médicaments, elle procède à la mise au point d'une méthodologie d'évaluation des informations recueillies, elle établit un lien entre la pathologie observée et la prise du médicament (imputabilité) et elle prend des mesures correctives et préventives

7.4 Mission d'information et de prévention

Le centre de pharmacovigilance est aussi un centre de renseignement et d'information sur le médicament, il assure ainsi la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance et il informe les professionnels de santé, les usagers et les patients sur les procédures de signalement, la balance bénéfice-risque des médicaments et les recommandations contribuant au bon usage de ces derniers.

8 Rôle des professionnels de santé

Les médecins, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens ainsi que les infirmières et les sages-femmes doivent collaborer à la sécurité d'emploi de médicaments dans notre pays, pour cela, ils doivent :

- signaler, sans délai, au CNPM, les effets indésirables graves et/ou inattendus susceptibles d'être dus à un médicament, matériel médical ou produit de santé ;
- mettre à disposition du CNPM toutes informations utiles à l'évaluation de l'effet indésirable suspecté ;
- coopérer avec les structures de pharmacovigilance notamment dans le cadre d'enquêtes et d'études de pharmacovigilance ;
- se tenir et tenir compte dans leur pratique professionnelle des données de sécurité des médicaments qu'ils prescrivent, administrent ou délivrent
- participer à l'information du public dans un but de prévention. [31]

9 Méthodes de pharmacovigilance

➤ La notification spontanée

La notification spontanée encore appelée notification volontaire repose sur la détection sur le terrain des effets indésirables par divers membres des professionnels de santé. Elle représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux. Il s'agit du signalement par un professionnel de santé à une instance spécialisée d'évaluation et de validation, d'un événement imprévu qu'il estime susceptible d'altérer la santé du patient directement ou indirectement. Il doit être clairement établi qu'il ne s'agit pas pour le

Partie théorique

professionnel de santé d'avoir établi la réalité de l'effet indésirable et de son origine: ce sont les pharmacovigilants qui vont, avec l'aide du notificateur, les données qui permettent de valider l'observation. . [1]

- **Limites de la notification spontanée**

La sous-notification

La pharmacovigilance souffre de sous notifications de la part des professionnels de santé. De ce fait, cette méthode largement utilisée à l'échelon planétaire ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus. Cette réticence à la notification par les professionnels de santé peut s'expliquer par plusieurs raisons, la liste étant non exhaustive :

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

Manque de coopération

La notification spontanée nécessite une coopération entre les spécialistes de la pharmacovigilance et le prescripteur, le pharmacien, le personnel infirmier et même les patients. Cette coopération n'existe pas toujours raison pour laquelle la notification reste insuffisante malgré son caractère obligatoire dans certains pays. . [1]

- **La pré-enquête [1], [10], [37], [42]**

Au cours de cette phase :

- ✓ Le CNPM demande au déclarant toutes les informations cliniques et para-cliniques concernant le ou les cas déclarés ainsi qu'une description fidèle de l'événement indésirable en utilisant le support de déclaration.
- ✓ Enquête dans les différentes régions du pays par le biais des collaborateurs régionaux.
- ✓ Faire une **imputabilité** pour établir le lien de causalité entre la prise du médicament et l'événement.

L'imputabilité

Suite à la notification spontanée, un score est établi évaluant la relation de causalité entre un événement indésirable et la prise de médicament.

Partie théorique

- **Imputabilité intrinsèque**

Cette imputabilité définit le degré de relation de cause à effet entre la prise de médicament et un évènement clinique ou biologique chez un sujet donné, par des critères chronologiques et sémiologiques. Si un même sujet reçoit plusieurs médicaments, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chaque médicament. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

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

Les quatre possibilités sont les suivantes : C3 (chronologie vraisemblable), C2 (Plausible), C1 (douteuse), C0 (incompatible).

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

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

Tableau II : évaluation finale de l'imputabilité intrinsèque

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

Partie théorique

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

I4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable

I2 : Imputabilité intrinsèque plausible

I1 : Imputabilité intrinsèque douteuse

I0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue

- **Imputabilité extrinsèque**

Cette imputabilité concerne les données de la littérature et elle permet de souligner la nouveauté de certains effets.

- B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles comme le dictionnaire Vidal
- B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois
- B1 : effet ne correspondant pas à la définition des scores B3 et B2
- B0 : effet tout à fait nouveau qui n'a jamais été publié et qui justifie une publication

➤ **L'enquête**

- ✓ Le CNPM se réunit avec les responsables de pharmacovigilance du laboratoire pharmaceutique du produit lui demandant le dossier technique de leur produit ainsi que des renseignements utiles.
- ✓ Réunion avec le comité d'experts : dans certains cas où l'effet indésirable est grave, un comité d'experts se réunit pour statuer sur le devenir du médicament.
- ✓ Décisions du comité d'experts :
 - Le comité peut donner des recommandations pour le bon usage du produit : définit les précautions d'emploi du médicament.
 - Le comité peut décider de suspendre temporairement le médicament
 - Le comité peut proposer le retrait définitif du médicament.
- ✓ Le rapport finale est soumis à monsieur le ministre de la santé.

Partie théorique

10 Cas de pharmacovigilance

10.1 Thalidomide

La thalidomide est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes enceintes.

On découvrira plus tard qu'il est la cause de graves malformations congénitales.



Au cours de deuxième semestre 1961, deux auteurs, Lenz et McBride, rapportaient des observations mettant en liaisons des malformations et la prise d'un banal sédatif en début de grossesse : la thalidomide

Ces anomalies « thalidomide » touchaient les membres de manière plus ou moins importante.

Cela allait de l'amélie (absence de membre chez les « enfants phoques »), l'ectromélie (absence de l'extrémité du membre), la phocomélie (réduction du segment intermédiaire) aux anomalies mineures de la main comme la syndactylie. Découvrant ces données, un obstétricien écossais prouva que sur dix mères ayant donné naissance à un enfant ayant ces malformations, neuf avaient pris de la thalidomide.

Environ 15000 fœtus ont été affectés par la thalidomide, parmi lesquels 1200 dans 46 pays sont nés avec des défauts congénitaux (3000 victimes pour l'Allemagne elle seule, très peu en France où le médicament n'était pas commercialisé), parmi eux, seuls 8000 ont vécu au-delà d'un an.

Cette tragédie eut un effet accélérateur important dans la mise en place de normes plus strictes de sécurité sanitaire pour la mise sur le marché des médicaments et des produits chimiques comme les pesticides. Ce scandale fut un déterminant de la création de centre mondial de pharmacovigilance, aujourd'hui basé à Uppsala en Suède.

Partie théorique

Le médicament a été retiré du marché mondial à partir de 1961, mais il est aujourd'hui de nouveau utilisé pour ses propriétés au niveau du système immunitaire, notamment contre le myélome ou la maladie de Crohn. Le 16 avril 2008, une AMM européenne de la molécule a été accordée, elle est utilisée comme médicament orphelin dans le traitement de lèpre et du LED, mais sa seule indication retenue en France est dans le traitement de myélomes multiples chez le patient non éligible à l'autogreffe.

Toutefois, c'est un médicament qui reste très encadré et très surveillé sur le plan toxicologique. En raison du danger très élevé de malformations, il faut, en outre, éviter toute prise durant la grossesse. [43], [44], [55]

10.2 Minoxidil

Le Minoxidil est un vasodilatateur (produit qui entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins), et qui était à l'origine administré par voie orale pour lutter contre l'hypertension. Il a été entre autre, découvert qu'il avait un effet secondaire intéressant pour le développement de la pilosité et arrêter le développement de la calvitie.

Au fil du temps, beaucoup de choses ont été dites et écrites concernant les effets du Minoxidil sur la stimulation de la pousse de cheveux. Au début, on pensait que le Minoxidil à une meilleure irrigation sanguine du cuir chevelu, mais des études ont dans l'intervalle révélé que cette théorie était dépassée. la théorie la plus récente envisage l'hypothèse que les effets du Minoxidil résultent de son appartenance au groupe des médicaments appelés « activateurs des canaux potassiques » (PCO). Il semble que les PCO stimulent la croissance des cheveux, mais ici la recherche n'a pas encore pu en démontrer véritablement l'effet. Comme il ne s'agit pas d'une substance hormonale mais d'un stimulant général de la pousse des cheveux, le Minoxidil peut être utilisé pour d'innombrables types d'alopecies.

Après cette découverte, les chercheurs se sont penchés sur la forme de présentation la plus appropriée du produit à l'intention des personnes souffrant de pertes de cheveux. Finalement, une lotion au Minoxidil fut développée en 1988 et commercialisée sous le nom commercial de Regaine®. [46], [47]

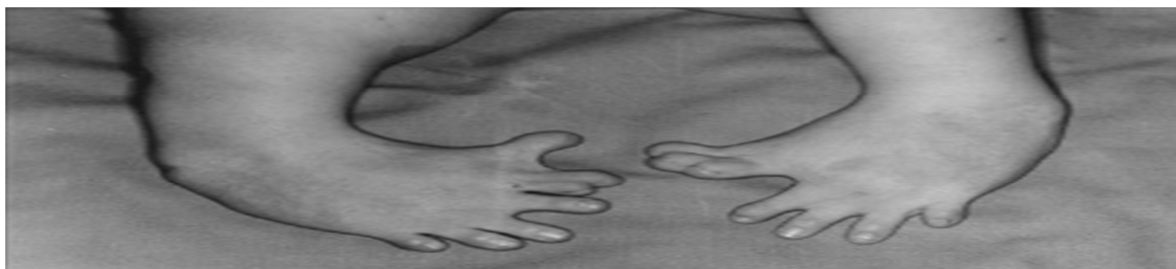
10.3 Le diéthylstilbestrol (Distilbène®)

Le DES a été synthétisé pour la première fois en 1938, c'est le premier œstrogène de synthèse non stéroïdien à avoir été découvert et dont l'activité était proche de l'hormone naturelle : l'œstradiol.

Le DES, est un perturbateur endocrinien prescrit, à l'origine, pour les femmes ayant des difficultés à mener des grossesses à terme : accouchements prématurés et avortements tardifs à répétition. Cette molécule, remis en cause peu de temps après sa commercialisation, fut utilisée pendant plus de 20 ans avant d'être interdite pour cause d'inefficacité et à cause de ses effets secondaires sur les descendants des femmes l'ayant pris lors de leur grossesse.

Chez les descendantes, le DES a entraîné des malformations génitales et des difficultés à procréer, il est aussi la cause de cancers de l'utérus et du vagin survenant chez les jeunes femmes : l'adénocarcinome à cellules claires. Chez les descendants, le DES a également entraîné des malformations génitales : cryptorchidies et hypospadias.

Le DES est un problème de santé publique mondial et majeur puisqu'il est désormais prouvé que c'est un perturbateur endocrinien transgénérationnel avec des effets carcinogènes et tératogènes. Ainsi, les descendants de la deuxième génération subissent les conséquences de la prise de la molécule, mais également les descendants de la troisième génération, aussi appelés les petits-enfants DES. Pour cette génération les incidences des malformations et des cancers sont moindres mais de nombreux effets secondaires surviennent : atrésie de l'œsophage et enfants IMC, ce qui a été relié aux accouchements prématurés.



Les sujets étant encore jeunes, d'autres études sont nécessaires afin de suivre la survenue des effets secondaires liée à la prise de la molécule mais aussi pour apporter un suivi et des traitements adaptés aux descendants des femmes DES.

Le Distilbène, qui n'a plus jamais été prescrit chez la femme enceinte depuis 1983, continue actuellement d'être prescrit aux patients ayant des métastases de cancer de la prostate, où il a fait preuve de son efficacité. [48], [49]

10.4 Rosiglitazone

La Rosiglitazone appartient à la classe des glitazones (thiazolidinediones). Les médicaments contenant de la Rosiglitazone sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

En France, deux spécialités sont sur le marché : Avandia® qui contient seulement de la rosiglitazone et Avandamet® qui associe la rosiglitazone à la Metformine®.

Avandia® est autorisé en France depuis 11 juillet 2000 et Avandamet® depuis le 20 octobre 2003. Ces médicaments sont autorisés dans tous les pays de l'Union Européenne.

Depuis la mise sur le marché d'Avandia®, le risque de rétention hydrique et d'augmentation d'insuffisance cardiaque a été rapidement mis en évidence. Ce problème a été discuté dès l'évaluation initiale du dossier d'AMM d'Avandia®, et celle-ci mentionne clairement que les patients présentant une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque ne devaient pas recevoir de la Rosiglitazone.

La Rosiglitazone ne devait pas être prescrite que chez des patients dont le diabète ne répondait pas de manière satisfaisante à un autre antidiabétique par voie orale. L'agence européenne des médicaments (EMA) avait demandée au laboratoire de conduire des études sur le risque cardiovasculaires.

Cette surveillance renforcée ayant d'une part confirmé le risque d'insuffisance cardiaque et d'autre part, mis en évidence un risque de complication cardiaque ischémique (maladie provoqué par une réduction du flux sanguin dans les vaisseaux qui alimentent le cœur).

Le nombre de prescription de la Rosiglitazone a diminué de manière significative depuis début de 2008.

La suspension de l'AMM de la Rosiglitazone fait suite aux recommandations de l'EMA qui a conclu que le rapport bénéfice/risque de la Rosiglitazone était défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Ces conclusions avaient été communiquées par l'Afssaps dès le 23 septembre 2010 afin de permettre aux patients traités par un médicament contenant de la Rosiglitazone de consulter leur médecin pour adapter leur traitement antidiabétique. [50] [51]

10.5 Cérivastatine

La cérivastatine est une molécule parmi l'ensemble des statines, celles-ci visent à réduire l'hypercholestérolémie dans le sang et constituent un des progrès médicaux les plus

Substantiels des quinze dernières années. Les produits de cette classe thérapeutique ont été et sont considérés comme très bien tolérés, le cas de la cérivastatine étant mis à part depuis la révélation d'accidents qui ont entraîné son brusque retrait le 8 août 2001.

La cérivastatine a été mise en cause en raison d'atteintes musculaires (rhabdomyolyse) qui peuvent revêtir un caractère sévère, voire fatal. Cette molécule était produite en 1997 par les laboratoires Bayer en France sous les noms des spécialités Staltor® et Cholstat®.

Plusieurs éléments d'alerte avaient précédemment été enregistrés depuis décembre 1999 en focalisant progressivement les deux facteurs de risques dans l'utilisation de cette molécule : le dosage supérieur à 0,4 mg d'une part, l'association avec la Gemfibrozil (hypocholestérolémiant de la classe des fibrates, commercialisé en France sous le nom de Lipur®).

En avril 2001, les autorités européennes compétentes signalent à l'agence britannique des cas de rhabdomyolyse (67% d'association Cérivastatine-Gemfibrozil) dont 3 décès.

Le 8 août 2001, Bayer annonce unilatéralement le retrait mondial des spécialités à base de cérivastatine à l'exception du Japon où précisément le gemfibrozil n'était pas commercialisé, donc sans risque d'association. Ce retrait sera toutefois étendu au Japon la commercialisation de ce dernier devenant prévisible.

Le retrait mondial était justifié par un nombre important de rhabdomyolyses fatales, notamment aux USA. Le laboratoire Bayer annonçait 59 cas de rhabdomyolyses fatales en août 2001 (dont 21 cas à 0,8 mg, 1 cas à 0,6 mg et l'association gemfibrozil était retrouvée dans 12 cas), puis 99 cas en octobre 2001. La survenue d'un tel effet indésirable fatal était évidemment incompatible avec le bénéfice potentiel d'un médicament hypocholestérolémiant.

[52], [53]

10.6 Sitaxentan

Le sitaxentan est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour améliorer la capacité à l'effort chez les patients adultes présentant une limitation marquée de l'activité physique. Son principe actif appartient à la classe pharmacologique des antagonistes des récepteurs aux endothélines.

Il est autorisé en Europe depuis 2006 et commercialisé en France depuis août 2007 sous le nom commercial Thelin®, le médicament n'est délivré que sur ordonnance, à l'hôpital.

Les autorités de santé européennes et françaises ont été informées par les laboratoires Pfizer du retrait progressif du marché de thelin® au niveau international et de l'arrêt des essais cliniques en cours. La décision du laboratoire fait suite à la déclaration de 3 cas d'atteintes hépatiques avec décès en Angleterre, en Inde et en Ukraine.

La toxicité potentielle sur le foie de thelin® est connue depuis que le médicament a obtenu son AMM et fait l'objet d'une surveillance étroite. Le RCP, contient des recommandations précises relatives aux contre-indications et modalités de surveillance du bilan hépatique des patients traités.

Par ailleurs, un plan de gestion des risques, incluant un programme de surveillance, la réalisation de plusieurs études expérimentales et cliniques et des mesures de minimisation du risque a été mis en place au niveau européen depuis la commercialisation.

Cependant, au vu des informations disponibles à ce jour sur les 3 cas de décès, il apparaît chez certains patients les atteintes hépatiques peuvent être imprévisibles et irréversibles malgré l'arrêt du traitement par thelin®.

A ce jour, il est recommandé aux médecins, de ne pas initier de nouveaux un traitement par thelin® et d'envisager le relais des traitements en cours par les alternatives thérapeutiques. Quant aux patients, les autorités de santé leur est demandé de consulter rapidement leur médecin, sans interrompre leur traitement : un arrêt brutal, sans précaution, peut en effet provoquer une aggravation de l'HTAP. [54], [55]

10.7 Médiator

Le benfluorex (Médiator®), un dérivé de fenfluramine, est un médicament antidiabétique, utilisé comme coupe-faim, il a été commercialisé à partir de 1976 en France, jusqu'à son retrait en 2009, 145 boîtes ont été vendues et plus de cinq millions de personnes en ont consommé en France. [56]

Les premières alertes à propos de Benfluorex « principal composant de médiateur » sont apparues au cours des années 1990, il est interdit dans les préparations en pharmacie dès 1995, mais le médiateur, lui, reste en vente en France, tandis qu'il est successivement retiré du marché en Suisse (1998), en Espagne (2003), et en Italie (2004). [57]

La France, elle, tarde. L'AFSSAPS publie en 2007 une simple recommandation de ne pas prescrire le Médiator comme coupe-faim, puis les cas de valvulopathies sont mis en évidence et une enquête est réalisée par une équipe de pneumologues et de cardiologues en collaboration avec le centre d'investigation clinique, le département d'information médicale et CHU de Brest, l'équipe Brestoise a démontré que les valvulopathies cardiaques inexplicables survenaient dans 70% des cas chez des personnes exposées plusieurs mois ou années au Médiator, ces conclusions ont été confirmées par une enquête nationale de la Caisse nationale d'assurance maladie à partir des données de base de remboursement et par une étude clinique du laboratoire Servier. [58]

Suite à ces enquêtes, Médiator a été retiré en France en 2009 après 33 ans de carrière.

10.8 Diane 35

Diane 35, appelée le nouveau Médiator suite à une vive polémique, commercialisée en 1982, en France, sous le nom de Diane, devenue Diane 35 cinq ans plus tard, cette association oestroprogestative est un traitement antiacnéique, principalement utilisé comme moyen de contraception, ce médicament n'a jamais fait l'objet d'une demande d'autorisation dans cette indication et son fabricant n'a jamais fourni de données sur son efficacité (Indice de Pearl). [59]

En janvier 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament avait retiré Diane 35 du marché après avoir répertorié cent-vingt-cinq cas de thrombose (embolie et phlébites) et quatre décès imputables à une thrombose veineuse liée à Diane 35 les vingt-cinq dernières années.

Partie théorique

Sur la base des conclusions du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, qui ont jugé que le rapport bénéfice-risque du médicament était favorable, il a été imposé à la France de remettre ce traitement sur le marché, avec une restriction de leurs indications et renforcements de leurs contre-indications et mises en garde contre les accidents thromboemboliques. [60]

Actuellement, Diane35 et ses génériques ont l'AMM dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer, utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou traitement antibiotique systémique, dans la mesure où ce médicament est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé avec d'autres contraceptifs hormonaux. [61]

10.9 Rahmet rabbi (RHB)

D'abord présenté comme un médicament miracle, puis un complément alimentaire, RHB ou Rahmet rabbi est un produit supposant atténuer les complications du diabète, fabriqué par un chercheur algérien, s'est retrouvé au cœur d'un scandale sanitaire.

Le 11/12/2016, le conseil national de l'ordre des pharmaciens a été destinataire d'un communiqué pour l'arrêt immédiat de la fabrication et la commercialisation du produit.

En effet, une évaluation toxicologique a été effectuée sur un échantillon du RHB au laboratoire de toxicologie de CHU se Constantine, et les résultats démontrent la non-conformité à plusieurs niveaux : les acides-gras Oméga3 mentionnés sur l'emballage du produit comme faisant partie de sa composition n'étaient en réalité pas présents, par ailleurs, le produit contient un principe actif non défini (SOPEB) : aucune existence chimique.

Le laboratoire a également révélé une autre anomalie par rapport aux oligoéléments qui sont des excipients non identifiés et non mentionnés, et on parle aussi d'anomalie d'ordre réglementaire sur la vignette : le produit ne mentionne pas exactement le nom du laboratoire fabriquant.

Voici un vif exemple du non-respect de réglementation concernant les produits de santé, cette polémique doit renforcer le système de pharmacovigilance algérien. [62], [63], [64]

10.10 Rhumafed

Rhumafed est l'un des produits phares du leader de la production pharmaceutique algérienne, ce médicament destiné au traitement des rhumes de l'adulte, fabriqué par le groupe pharmaceutique Sidal, est très consommé par le citoyen algérien.

En 2011, un scandale a ébranlé le groupe Sidal par la circulation d'une rumeur au sein des populations algériennes, relative à un supposé effet mortel du médicament Rhumafed, car le fabricant a conditionné un hypertenseur artérielle (Cardital) dans le blister du Rhumafed, l'information s'est propagée et a déclenché une panique auprès des algériens.

Le ministre de la santé intervient pour rassurer les citoyens qu'il s'agissait d'une confusion entre les emballages des deux médicaments, autrement dit, en dehors du blister sur lequel est imprimé « Cardital », tous les autres composants du produit concernent bien le médicament « Rhumafed ».

Six ans plus tard, en 2017, le drame se répète, des rumeurs insistantes circulent sur les réseaux sociaux et font état de la non-conformité du même produit Rhumafed qui aurait été remplacé cette fois par un autre médicament diurétique « Furosane ».

Après avoir effectué les contrôles nécessaires sur le lot incriminé, il s'est avéré qu'il s'agissait d'un problème d'emballage et qu'il n'y a pas eu de mélange entre l'antigrippal et le cardiotonique, et que le produit pharmaceutique ne présentait aucun problème de sécurité.

Ces erreurs de production pharmaceutique reviennent souvent avec un impact puissant sur le citoyen en renforçant sa vigilance à l'égard des produits de santé. [65] [66] [67] [68]

10.11 Poly implant prothèse (PIP)

La chirurgie esthétique a du faire face au scandale des implants mammaires non conformes : les implants PIP.

La société française poly implant prothèse (PIP), créée en 1991, était spécialisée dans la fabrication d'implants mammaires, elle occupait à son progrès le 3^e rang mondial du secteur des implants mammaires avec 100 000 unités produites par an, elle exportait près de 84% de sa production hors de France notamment en Amérique du sud et l'Europe de l'est. [69]

Partie théorique

La fabrication de ces prothèses était certifiée par un organisme indépendant qui effectuait tous les ans un contrôle de conformité mais ne vérifiait que la documentation fournie par la société et non les implants eux-mêmes, ni la silicone utilisée. [70]

En 2000 et 2005 respectivement aux États-Unis et en Grande Bretagne, la société est condamnée par la justice suite à des malfaçons et des ruptures des prothèses, cependant l'AFSSAPS affirme ne pas avoir été au courant. [70] [71]

Entre 2008 et 2010, à la suite des incidents de rupture des prothèses PIP entraînant des inflammations importantes déclarées à l'AFSSAPS par les chirurgiens plasticiens [72] une inspection a été réalisée dans les locaux de la société, et les prothèses se sont révélées défectueuses à cause de la présence d'un gel de silicone non conforme dix fois moins coûteux à la place du gel de silicone traditionnel américain « Nusil », un gel différent de celui déclaré par la société, et les prothèses ne sont donc pas conformes à la réglementation en vigueur, et n'ont pas fait l'objet de l'évaluation qu'elle prévoit, les enquêteurs ont retrouvé dans ce gel de Baysilone, du Silopren et du Rhodosil. [72]

L'huile de silicone Baysilone, est ainsi généralement employée comme aditif pour des carburants ou des tubes en caoutchouc, le Silopren est pour sa part un type de silicone courant dans les installations électriques, enfin le Rhodosil est utilisé pour protéger les dispositifs électroniques ; non destinés à des usages médicaux, la toxicité de ces trois composants n'a pas été évaluée précisément. [73]

Lundi 21 novembre 2011, une porteuse d'implant PIP décède d'un lymphome à l'endroit même de son implant, un mois après, le ministre de la santé annonce que vingt cas de cancers ont été signalés chez les porteuses, parmi eux, 15 cancers de sein (adénocarcinomes), 03 cas de lymphomes, 01 cas de leucémie et 01 cas d'adénocarcinome du poumon, et environ 1 140 ruptures et près de 500 réactions inflammatoires. [74]

Plus tard, selon des avis formulés par l'institut national de cancer (INCa) et les experts de la commission européenne, il s'est révélé que les tumeurs déclarées ne sont pas reliées aux particularités des prothèses PIP [75], dans ce contexte, le professeur M.Jean-Daniel Sraer (néphrologue français, membre de l'Académie nationale de médecine) déclare : « concernant le lymphome anaplasique à grande cellule, un cas a été signalé chez une patiente parmi les trente milles porteuses de prothèses PIP en silicone en France. La rareté extrême de cette pathologie fait qu'il faudrait un effectif de plusieurs millions de personnes pour conclure

Partie théorique

définitivement sur l'implication, ou non, des prothèses dans la genèse de ces lymphomes aplasiques à grande cellule. Concernant le cancer du sein et prothèse PIP, leur matériel étant le silicone, aucun élément scientifique ne permet d'établir une augmentation de risque de cancer du sein chez les patientes implantées par les PIP, il faut être extrêmement prudent avant de suspecter un lien de causalité entre le fait d'avoir un cancer du sein et celui d'être porteuse de prothèse PIP » , ces dires sont confirmés par une étude du Dr K.Clough (institut du sein-oncologie-Paris), présentée au 34^e journée de la société française de sénologie et de pathologie mammaire. [76]

Suite à ces événements, l'AFSSAPS a recommandé un renforcement de la surveillance et le retrait de prothèses en cas de suspicion de ruptures(explantation préventive) et cette affaire qui était au cœur d'un scandale de santé publique, a renforcé le système de matériovigilance en France et a soulevé le problème du défaut flagrant de contrôle sérieux de dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

Partie pratique- Enquête auprès des professionnels de la santé



1 Enquête auprès des professionnels de la santé



1.1 Matériels et méthodes

1.1.1 Choix du thème

La discipline « pharmacovigilance » est un sujet de grande importance qui n'est pas vraiment valorisé par les professionnels de santé, son concept et ses techniques sont méconnus, la notification et la déclaration des effets indésirables ne sont pas encouragées.

1.1.2 Objectif

L'objectif de notre étude est d'évaluer les connaissances et les pratiques des professionnels de santé concernant la déclaration des effets indésirables au sein de différents réseaux d'exercice (public et privé).

1.1.3 Description de l'étude

1.1.3.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective.

1.1.3.2 Outils

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme, à destination des professionnels de la santé (Annexe IV).

Les questions interrogent les professionnels de santé sur les connaissances en pharmacovigilance et leurs pratiques vis-à-vis le effets indésirables rencontrés.

La majorité des questions étaient sous forme de QCM (questions à choix multiples) avec quelques questions à réponses simples.

1.1.3.3 Lieu et population d'étude

Nous avons réalisé notre étude au niveau de différentes régions de la wilaya de Tizi-Ouzou à savoir : Tizirt, Maatkas, Makouda, Boghni et Tizi-Ouzou ville du 05 février au 05 mai 2017

Elle s'adresse à soixante-huit médecins et pharmaciens exerçant dans le secteur public ou privé

1.1.3.4 Méthodes de recueil des données

Le recueil des réponses aux questionnaires a été débuté le 05 février 2017 et les dernières réponses l'ont été le 05 mai 2017, les pourcentages ont été calculés grâce au logiciel SPSS et les graphiques ont été réalisés grâce au tableur Excel.

1.2 Résultats

1.2.1 Taux de réponse

Tableau III : Taux de réponse au questionnaire

Répondu	55
Non répondu	13

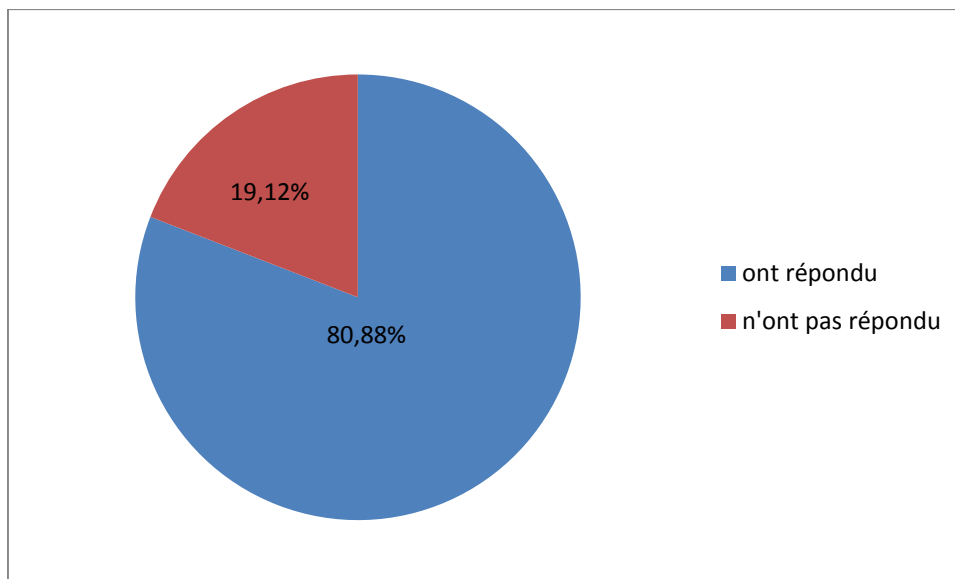


Figure 1: taux de réponse au questionnaire

Interprétation : sur toute la période de notre enquête, nous avons adressé 68 questionnaires aux professionnels de santé, nous n'avons pu recueillir que 55 questionnaires totalement ou partiellement remplis. Soit un taux de participation de 80.9%.

Pour les non répondants, 9 (69.2%) sont des médecins (privé ou public), et 4 (30.8%) sont des pharmaciens privés.

Les résultats qui suivent sont basés sur l'analyse de ces 55 questionnaires.

1.2.2 Profession

Tableau IV : Type de profession de praticiens interrogés

Médecin	25
Pharmacien	30

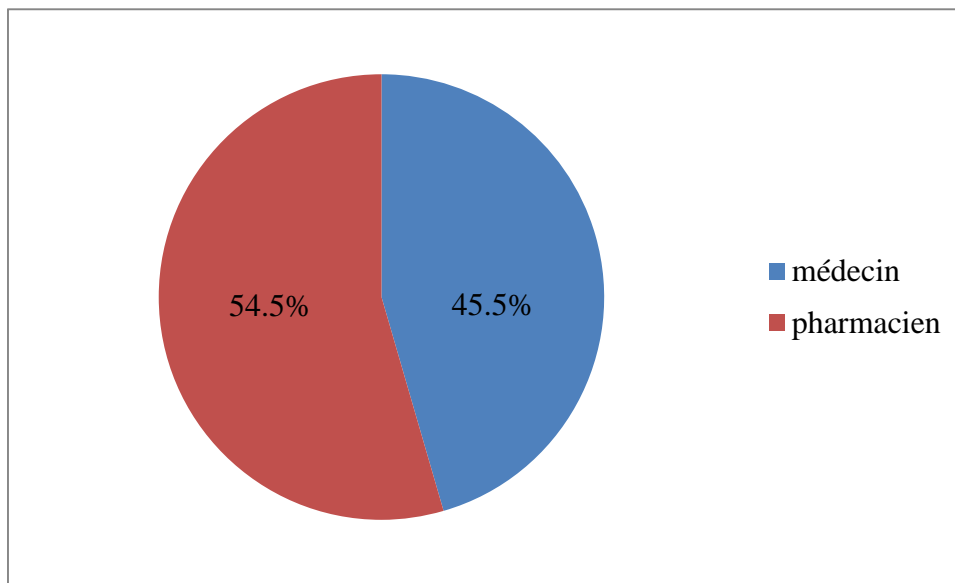


Figure 2: type de profession de praticiens interrogés

Interprétation : Notre population est composée de 30 pharmaciens (54.5%) et de 25 médecins (45.5%).

1.2.3 Secteur d'activité

1.2.3.1 Population générale

Tableau V : Secteur d'exercice d'activité

Public	39
Privé	16

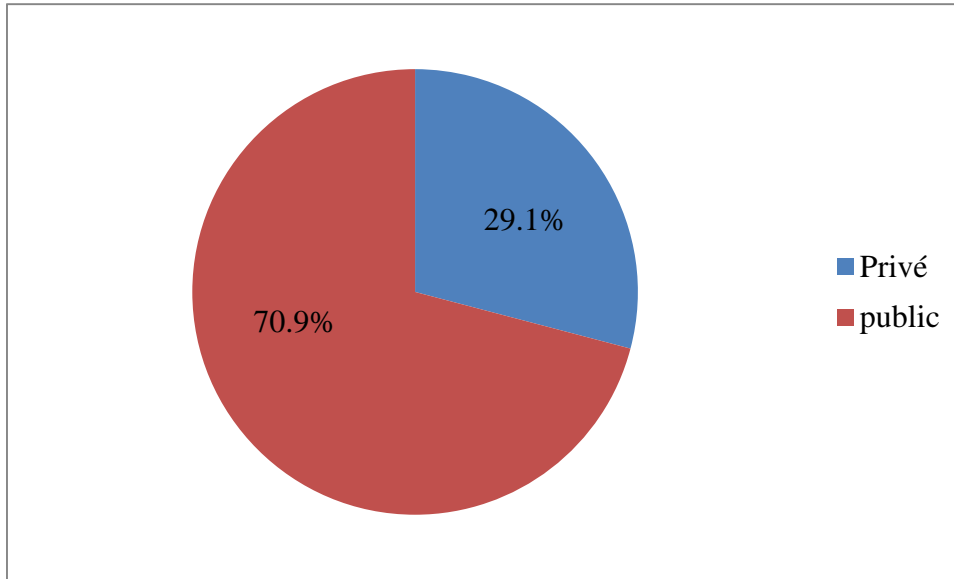


Figure 3: secteur d'exercice d'activité

Interprétation : 39 praticiens interrogés (soit un taux de 70.3%) exercent dans le secteur public et 16 exercent dans le secteur privé (un taux de 29.7%).

1.2.3.2 Médecins

Tableau VI: Secteur d'activité des médecins interrogés

Publique	13
Privé	12

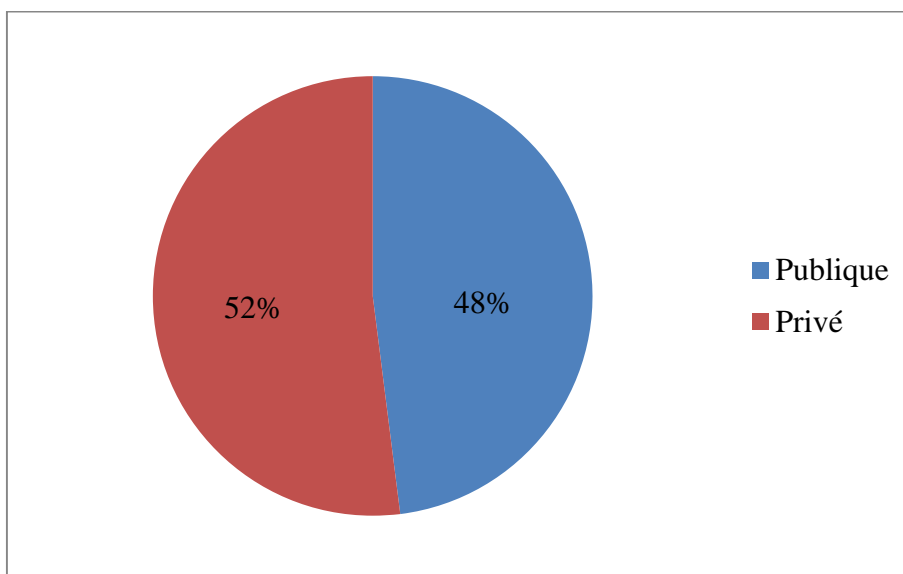


Figure 4: secteur d'activité des médecins interrogés

Interprétation : 13 médecins interrogés (soit un taux de 52%) exercent dans le secteur public, et 12 (un taux de 48%) exercent dans le secteur privé.

1.2.3.3 Pharmaciens

Tableau VII: Secteur d'activité des pharmaciens interrogés

Public	4
Privé	26

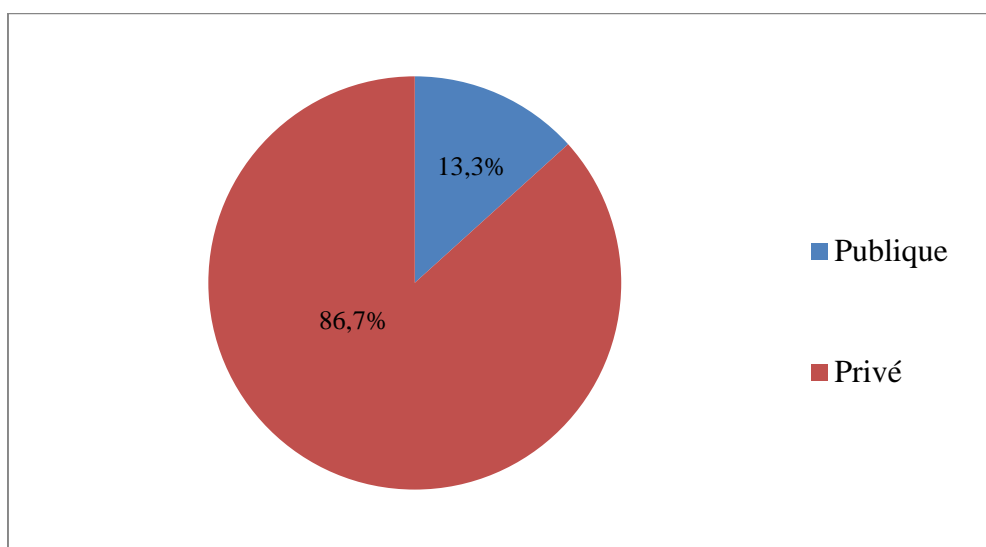


Figure 5: secteur d'activité des pharmaciens interrogés

Interprétation : notre échantillon est composé de 4 pharmaciens exerçant dans le secteur public (soit un pourcentage de 13.3%) et 26 pharmaciens exerçant dans le secteur privé (86.7%).

1.2.3 Expériences professionnelles

1.2.3.1 Population générale

Tableau VIII: Expériences professionnelles des praticiens interrogés

[00-10]	33
[10-20]	15
[20-30]	5
[30-40]	2

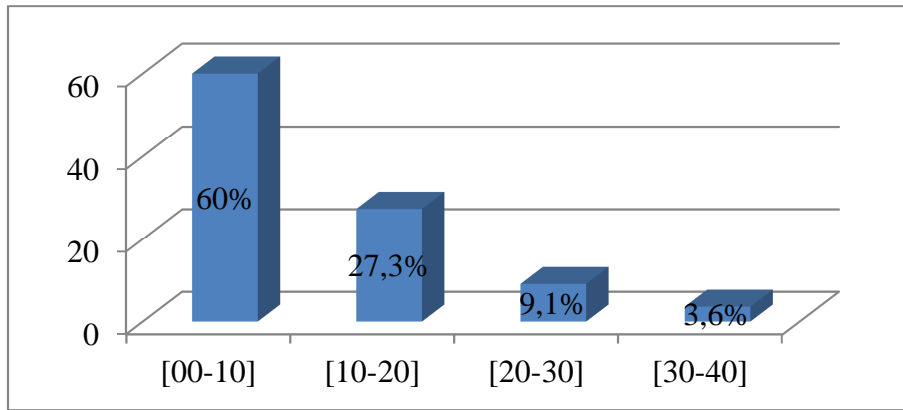


Figure 6: expériences professionnelles des praticiens interrogés

Interprétation : 33 praticiens interrogés exercent leurs activités depuis moins de 10 ans (soit un taux de 60%), 15 ont une expérience professionnelle comprise entre 10 et 20 ans (un taux de 27.3%), 5 ont une expérience comprise entre 20 et 30 ans (9.3%) et 02 seulement exercent depuis plus de 30 ans (3.6%).

1.2.3.2 Médecins

Tableau IX: Expériences professionnelles des médecins interrogés

[00-10]	15
[10-20]	7
[20-30]	2
[30-40]	1

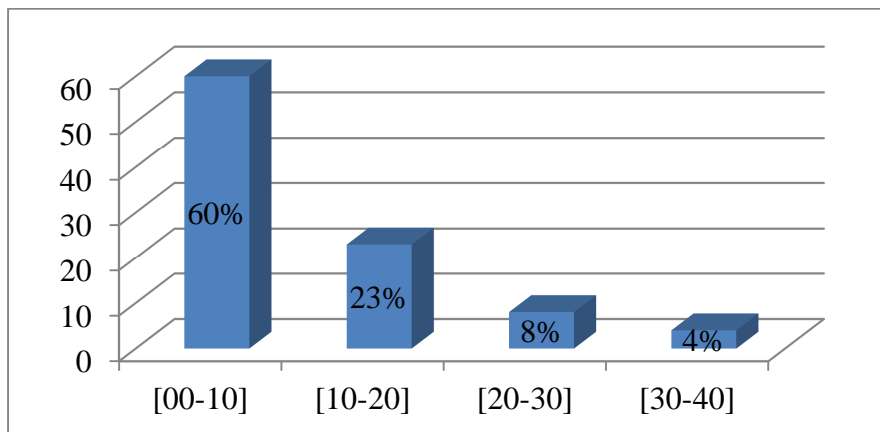


Figure 7: expériences professionnelles de médecins interrogés

Interprétation : 15 médecins interrogés (60%) exercent leur profession depuis moins de 10 ans, 7 médecins (28%) ont une expérience professionnelle comprise entre 10 et 20 ans, 2 médecins (8%) ont une expérience comprise entre 20 et 30 ans, et un médecin seulement exerce depuis plus de 30 ans.

1.2.3.3 Pharmaciens

Tableau X : Expériences professionnelles de pharmaciens interrogés

[00-10]	18
[10-20]	8
[20-30]	3
[30-40]	1

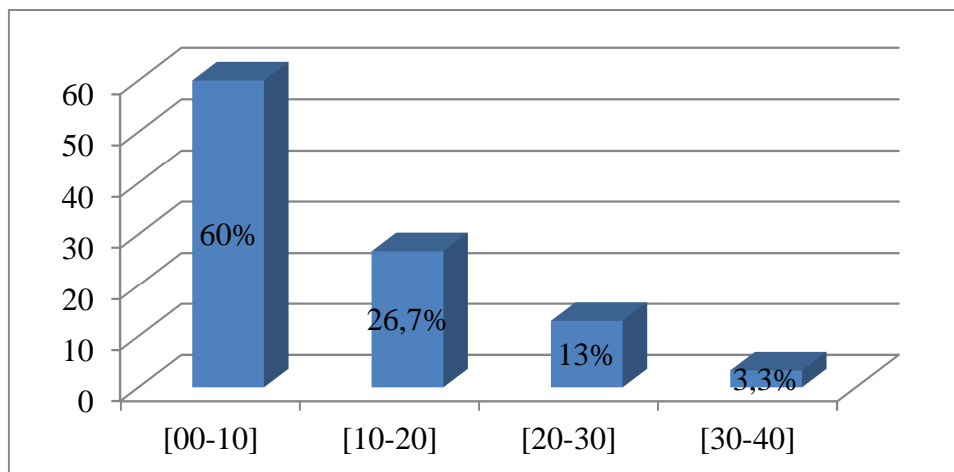


Figure 8: expériences professionnelles des pharmaciens interrogés

Interprétation : 18 pharmaciens (60%) exercent leur profession depuis moins de 10 ans, 8 pharmaciens (26.7%) ont une expérience professionnelle comprise entre 10 et 20 ans, 3 pharmaciens (13%) ont une expérience comprise entre 20 et 30 ans, et un seul pharmacien est installé depuis plus de 30 ans

1.2.3.4 Secteur privé

Tableau XI: expérience professionnelle des praticiens du secteur privé

[00-10]	22
[10-20]	13
[20-30]	4
[30-40]	0

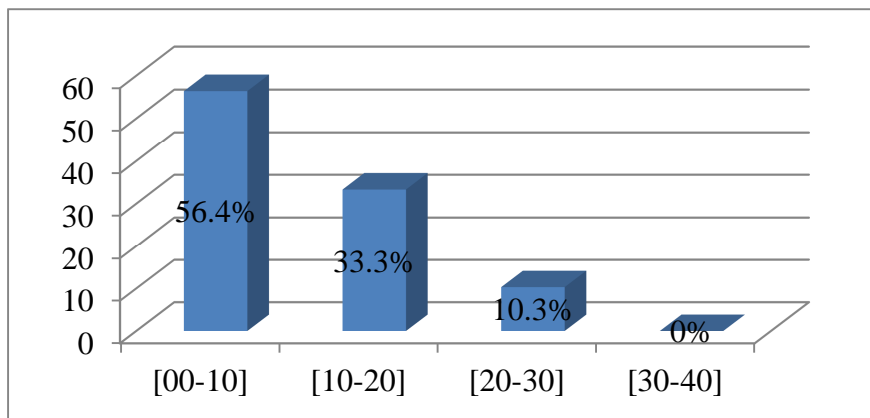


Figure 9: expériences professionnelles des praticiens du secteur privé

Interprétation : 56.4% des praticiens exerçant dans le secteur privé travaillent depuis moins de 10 ans, 33.3% ont une expérience comprise entre 10 et 20 ans, 10.3 % ont une expérience professionnelle comprise entre 20 et 30 ans, et aucun professionnel exerçant dans le secteur privé n'a une expérience supérieure à 30 ans.

1.2.3.5 Secteur public

Tableau XII : expérience professionnelle des praticiens du secteur public

[00-10]	11
[10-20]	2
[20-30]	1
[30-40]	2

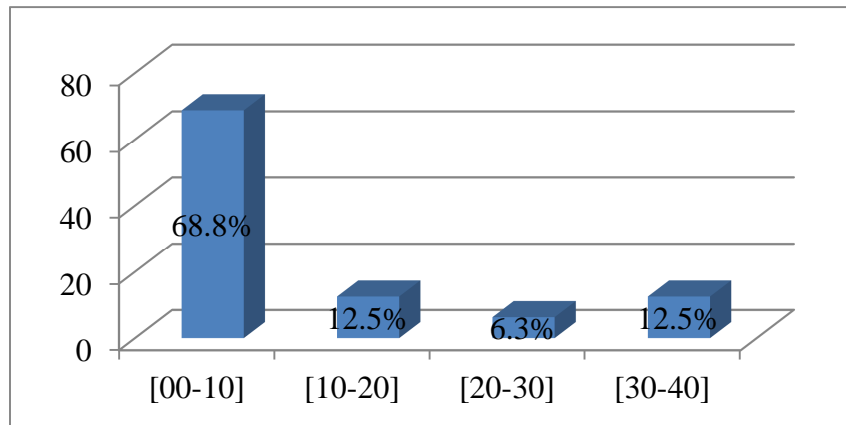


Figure 10: expériences professionnelles de praticiens du secteur public

Interprétation : la majorité des praticiens interrogés du le secteur public interrogés (68.8%) exercent leurs professions depuis moins de 10 ans, 2 professionnels (12.5%) ont une expérience professionnelle allant de 10 à 20 ans, un seul professionnel privé a une expérience comprise entre 20 et 30 ans, enfin deux professionnels (12.5%) exercent depuis plus de 30 ans.

1.2.4 Connaissance de pharmacovigilance

1.2.4.1 Population générale

Tableau XIII: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ?

Déjà entendu parler	49
Jamais entendu parler	6

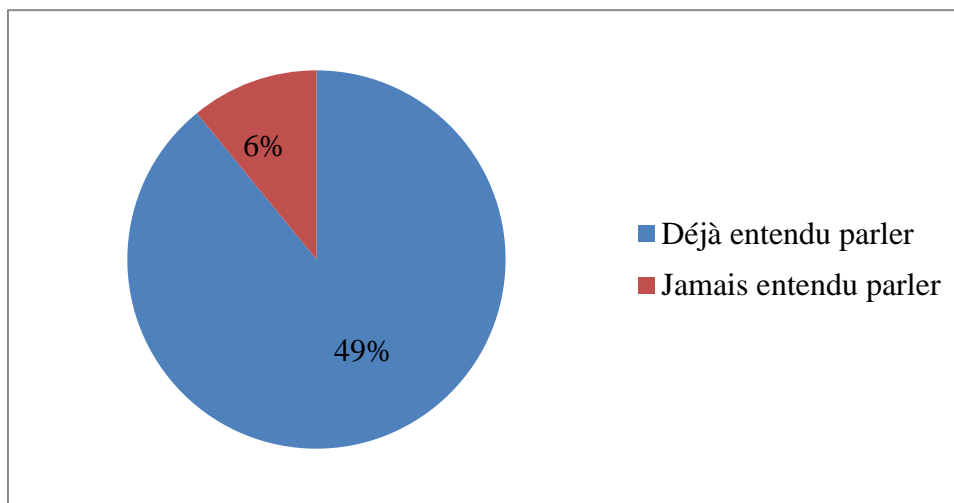


Figure 11: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance?

Interprétation : 49 praticiens interrogés (89.1%) ont déjà entendu parler de pharmacovigilance, alors que 6 (10.9%) n'ont jamais entendu parler.

1.2.4.2 Médecins

Tableau XIV: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (médecins)

Déjà entendu parler	19
N'a jamais entendu parler	6

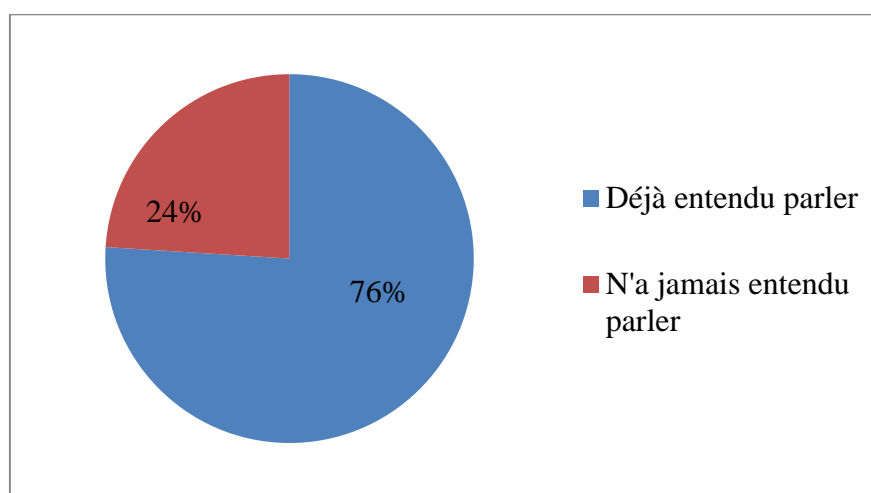


Figure 12: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (médecins)

Interprétation : 19 médecins de notre échantillon (soit un taux de 76%) ont déjà entendu parler de pharmacovigilance, tandis que les 24% restant n'ont jamais entendu parler.

1.2.4.3 Pharmaciens

Tableau XV: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (pharmaciens)

Déjà entendu parler	30
N'a jamais entendu parler	0

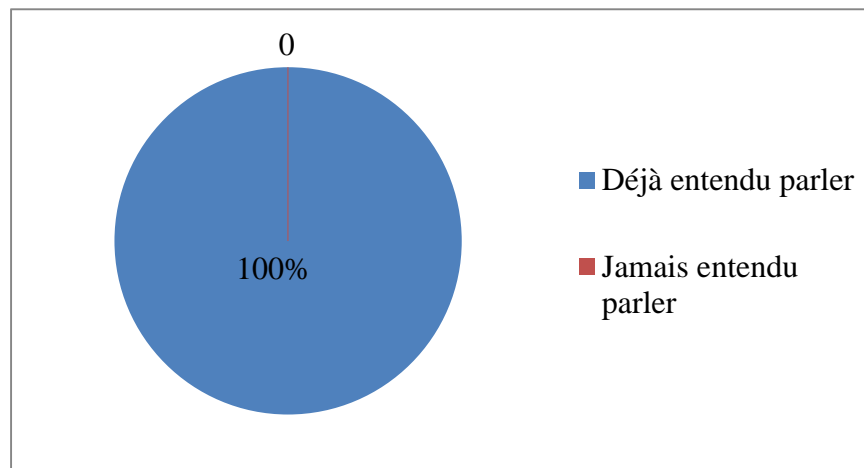


Figure 13: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (pharmaciens)

Interprétation : tous les pharmaciens interrogés ont déjà entendu parler de pharmacovigilance

1.2.4.4 Secteur privé

Tableau XVI: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (secteur privé)

Déjà entendu parler	37
Jamais entendu parler	2

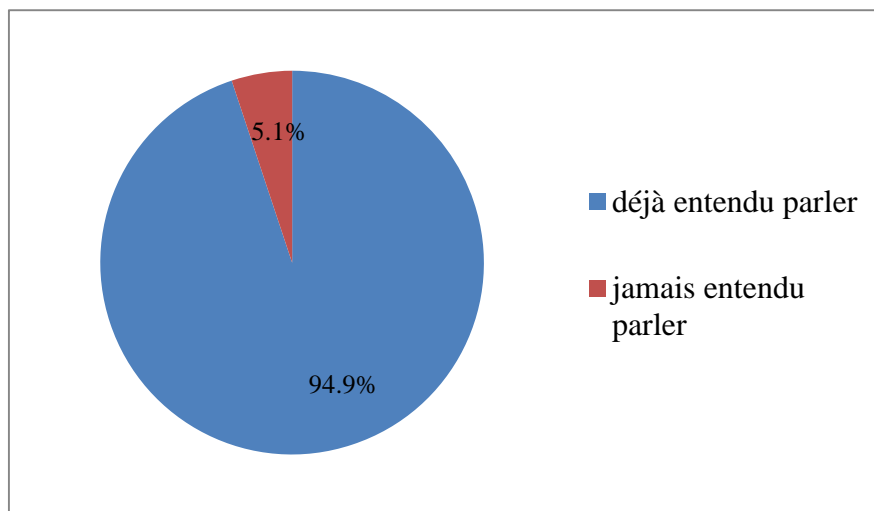


Figure 14: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (secteur privé)

Interprétation : 2 praticiens interrogés du le secteur privé interrogés (5.1%) n'ont jamais entendu parler de pharmacovigilance.

1.2.4.5 Secteur public

Tableau XVII: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance? (secteur public)

Déjà entendu parler	12
Jamais entendu parler	4

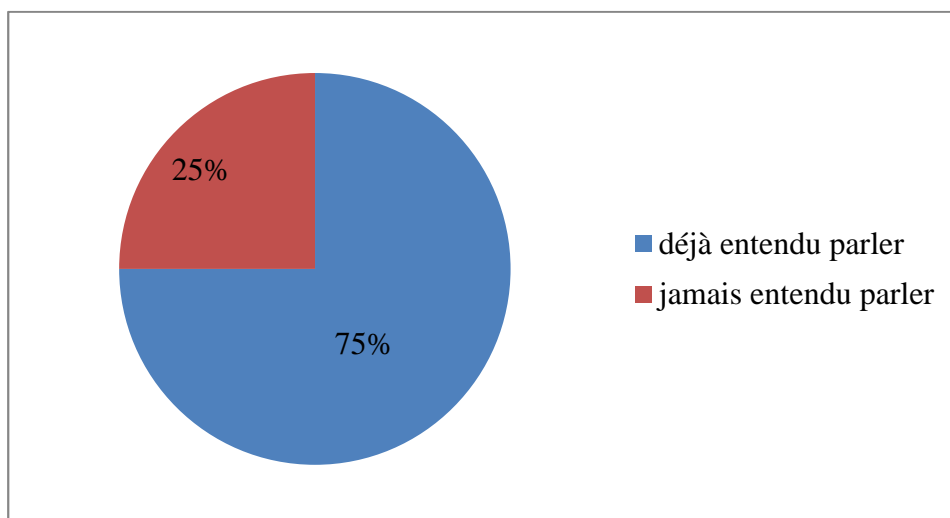


Figure 15: avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (secteur public)

Interprétation : 12 praticiens du secteur public interrogés (75%) ont déjà entendu parler de pharmacovigilance alors que 4 (25%) n'ont jamais entendu parler.

1.2.5 Comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ?

1.2.5.1 Population général

Tableau XVIII : comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ?

Cursus universitaire	28
Presse	7
Documentation	6
Confrère	6
Pratique	3
Internet	1

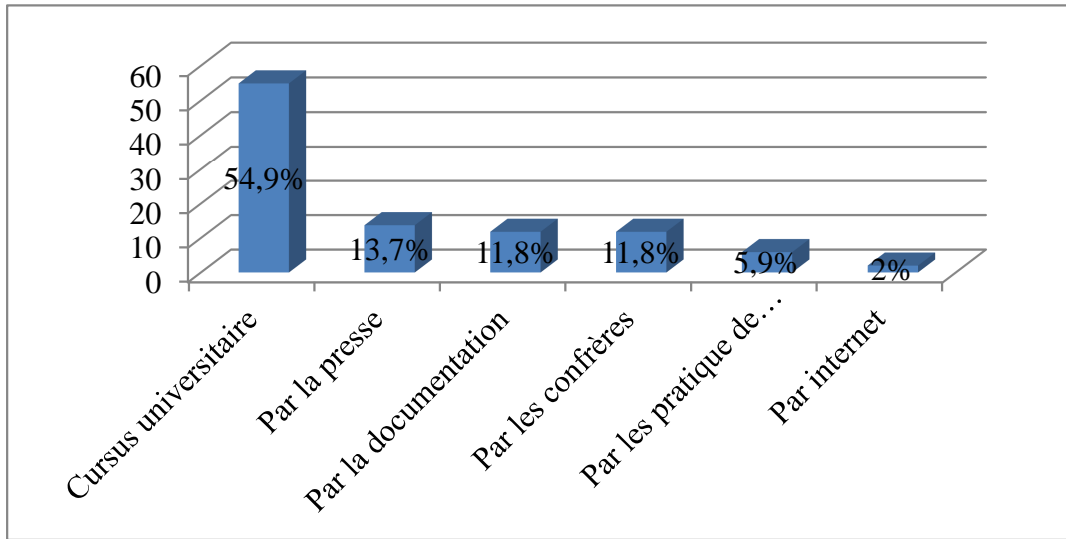


Figure 16: comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ?

Interprétation : la majorité des praticiens interrogés (54.9%) ont découvert la pharmacovigilance au cours de leurs cursus universitaires, les autres par de différents moyens à savoir : la presse (13.7%), documentation (11.8%), par des confrères (11.8%), au cours de la pratique de leurs professions (5.9%), et un seul pharmacien l'a découverte par internet.

1.2.5.2 Médecins

Tableau XIX: comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (médecins)

Cursus universitaire	9
Documentation	3
Pratique	3
Presse	3
Confrère	1
Internet	0

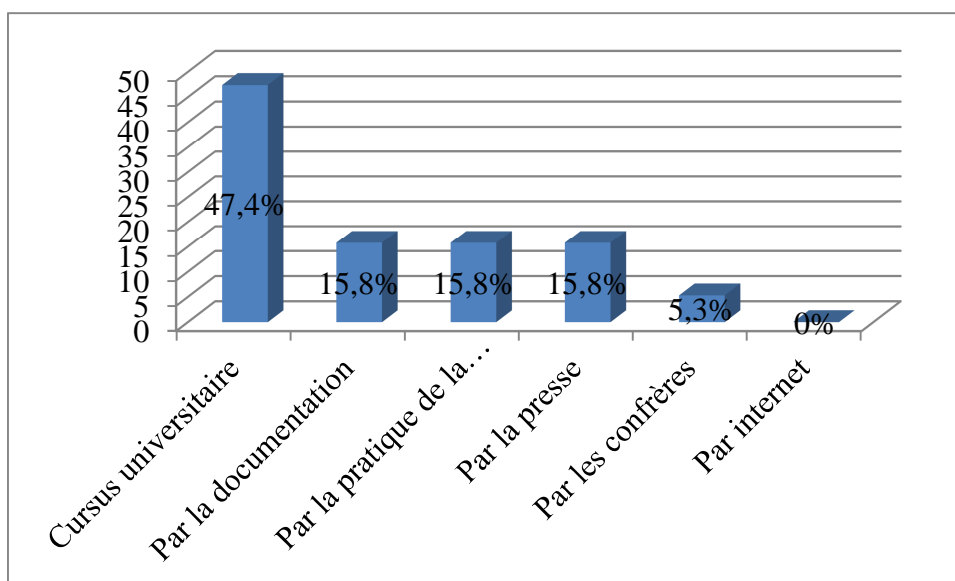


Figure 17: comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (médecins)

9 médecins (47.4%) ont entendu parler de la pharmacovigilance durant leurs cursus universitaires. La documentation, la presse et la pratique de la profession sont les moyens de leur découverte de pharmacovigilance avec un pourcentage similaire de 15.8%. Un seul médecin a découvert la pharmacovigilance par des confrères.

Aucun médecin n'a connu la pharmacovigilance par internet.

1.2.5.3 Pharmaciens

Tableau XX : comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (pharmaciens)

Cursus universitaire	20
Documentation	3
Pratique	0
Presse	2
Confrère	5
Internet	0

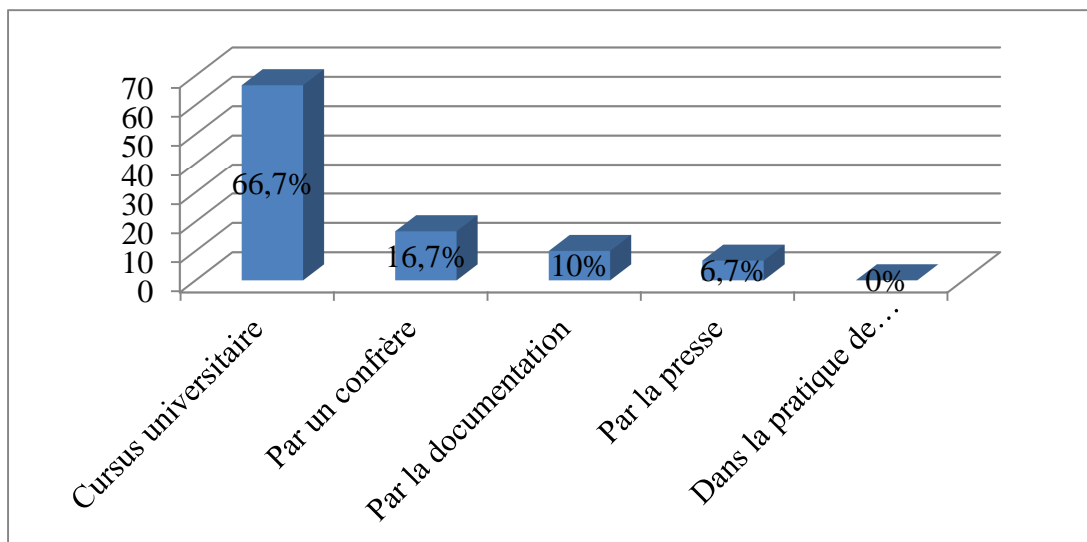


Figure18: comment avez-vous entendu parler de pharmacovigilance ? (Pharmaciens)

Interprétation : la plupart des pharmaciens interrogés (66.7%) ont entendu parler de pharmacovigilance pendant leurs études, 16.7% l'ont découverte par leurs confrères, 10% connaissent la pharmacovigilance grâce à la documentation, 6.7% par la presse et aucun pharmacien ne l'a connu au cours de la pratique de sa profession.

1.2.6 Différents types d'EI rencontrés en pratique

Tableau XXI: Différents types d'EI rencontrés

Digestifs	39
Allergies	24
Psychiques	18
Cutanés	17
Respiratoires	13
Neurologiques	11
Douleur	10
Cardiovasculaires	9
Biologiques	8
Prise de poids	7
Métaboliques	4
Malaises	3
Oculaires	3
Chute de cheveux	2

Partie pratique- Enquête auprès des professionnels de la santé

Immunologiques	1
Rhumatologiques	1
Hématologiques	1
ORL	1
Urinaires	1
Mycoses	1
Cancérogénèses	1

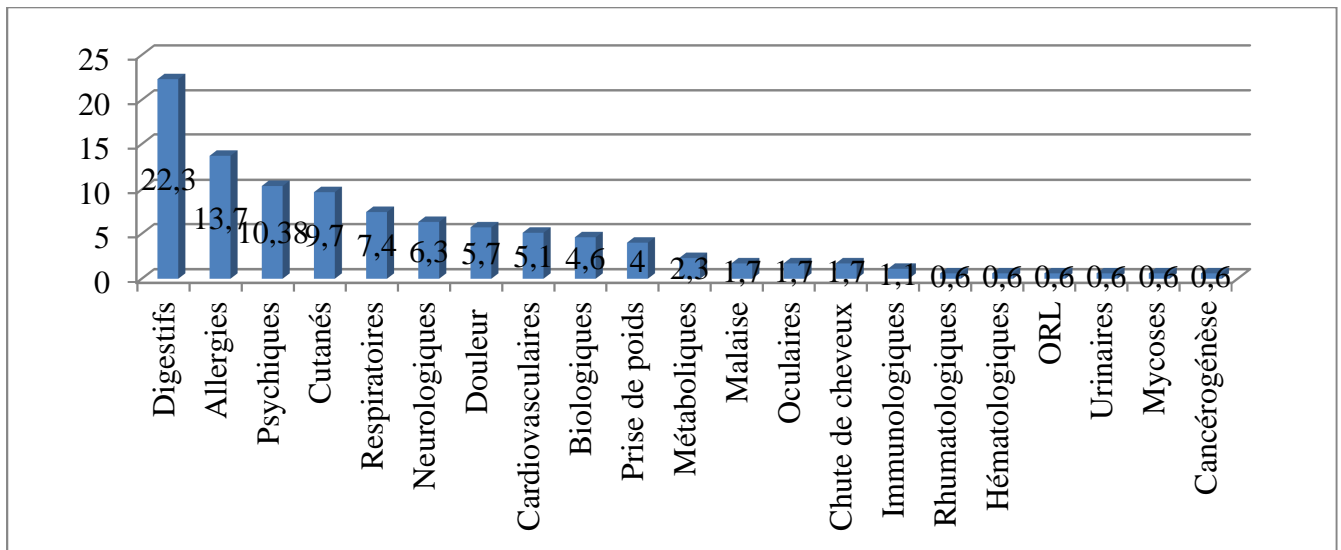


Figure 19: différents types d'EI rencontrés

Interprétation : les EI digestifs sont nettement les plus fréquents avec un taux de 22.3%, puis les allergies (13.7%), des troubles psychiques (10.38%), effets cutanés (9.7%), des EI respiratoires (7.4%), neurologiques (6.3%), des douleurs (5.7%), effets cardiovasculaires (5.1%), biologiques (4.6%), des effets oculaires et des malaise avec un pourcentage similaire de 1.7%, chute de cheveux (1.1%), suivent ensuite avec des fréquences similaires entre eux des effets immunologiques, rhumatologiques, hématologiques, urinaires, des effets ORL, des mycoses et des cancérogénèses (0.6%).

1.2.7 Qualification des effets indésirables

Tableau XXII : comment qualifiez-vous les EI souvent rencontrés ?

Ceux nécessitant pas un arrêt de traitement	43
Ceux nécessitant un arrêt de traitement	9
Ceux qui sont dus au mésusage	17
Ceux qui sont inattendus	2
Ceux qui sont bénéfiques	1

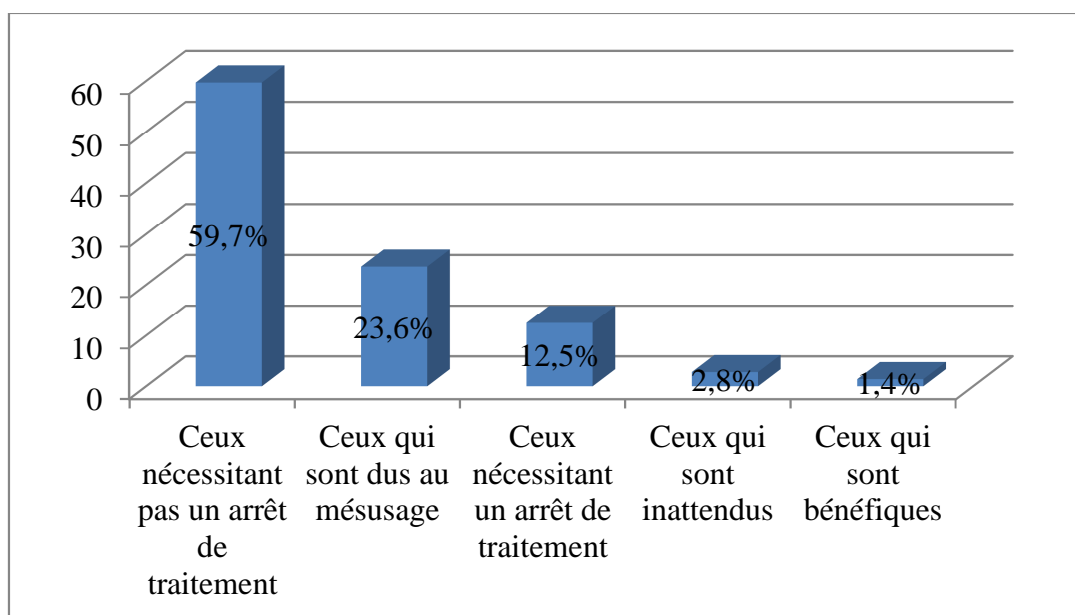


Figure 20: comment qualifiez-vous les EI souvent rencontrés ?

Interprétation : 43 praticiens (59.7%) rencontrent le plus souvent des EI qui nécessitent pas un arrêt de traitement tandis que 9 (12.5%) rencontrent fréquemment des EI qui nécessitent l'arrêt de traitement, 17 (23.6%) ont l'habitude de rencontrer des EI dus au mésusage, 2 professionnels (2.8%) rencontrent des EI inattendus, et un seul pharmacien rencontre souvent des EI bénéfiques.

1.2.8 Pratique devant des EI

1.2.8.1 Population générale

Tableau XXIII : pratique des praticiens devant des EIM

Consultation de Vidal	41
Changement de traitement	19
En parler au délégué médical	18
Renvoyer le patient au médecin	3
Contacter le CNPM	3

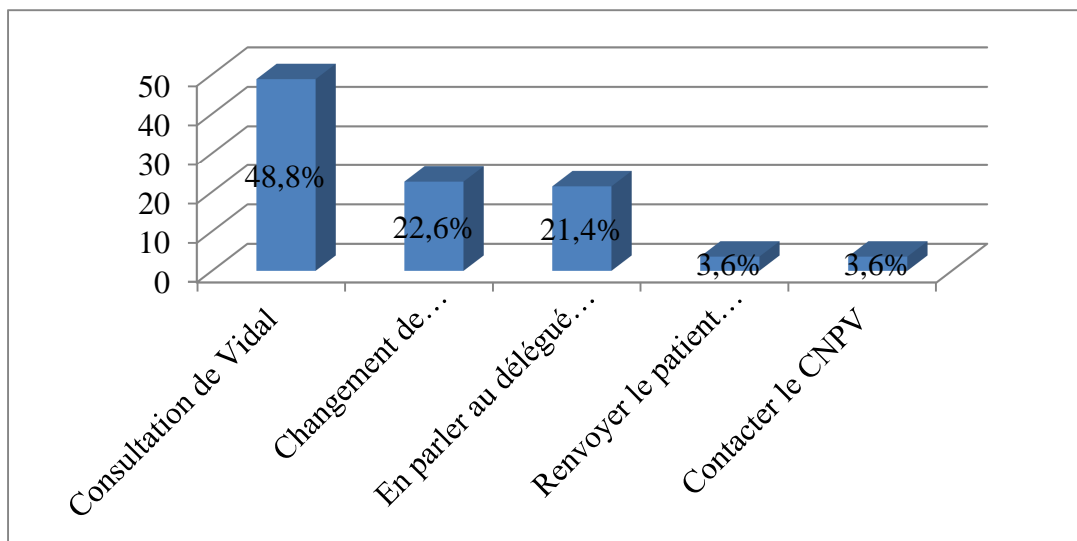


Figure 21: pratique des praticiens interrogés devant les EIM

Interprétation : le Vidal est le premier mode de renseignement sur les EI puisque 48.8% des professionnels interrogés l'utilisent.

19 médecins (soit un taux de 22.6%) préfèrent changer de traitement lors de la rencontre des EI non référencés, 18 praticiens (21.4%) en parlent aux délégués médicaux qui ont présenté le médicament responsable de l'EI, 3 pharmaciens (3.6%) renvoient les patients au médecin traitant, et seulement 3 professionnels prennent l'initiative de contacter le CNPM.

1.2.8.2 Médecins

Tableau XXIV: Pratique des médecins devant des EIM

Consultation de Vidal	17
Changement de traitement	16
En parler au délégué médical	7
Contacteur le CNPM	2

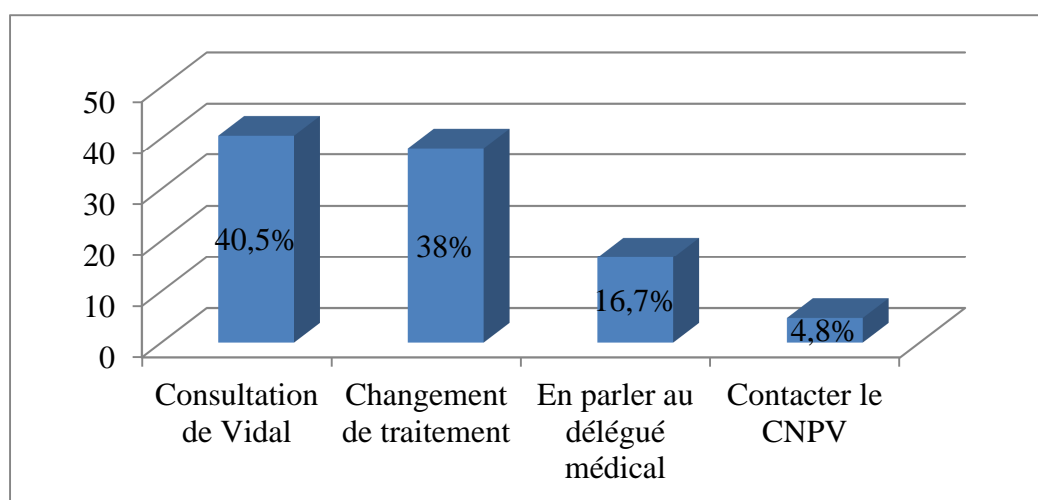


Figure 22: pratique des médecins devant les EIM

Interprétation : 17 médecins (un taux de 40.5%) consultent le Vidal en cas de rencontre d’EI non référencés, et 16 (38%) préfèrent changer carrément le traitement, 7 médecins (16.7%) en parlent aux délégués médicaux qui ont présenté le médicament responsable de l’EI et seulement 2 médecins contactent le CNPM.

1.2.8.3 Pharmaciens

Tableau XXV: Pratique des pharmaciens devant des EIM

Consultation de Vidal	24
En parler au délégué médical	11
Renvoyer le patient au médecin traitant	3
Changement de traitement	3
Contacteur le CNPM	1

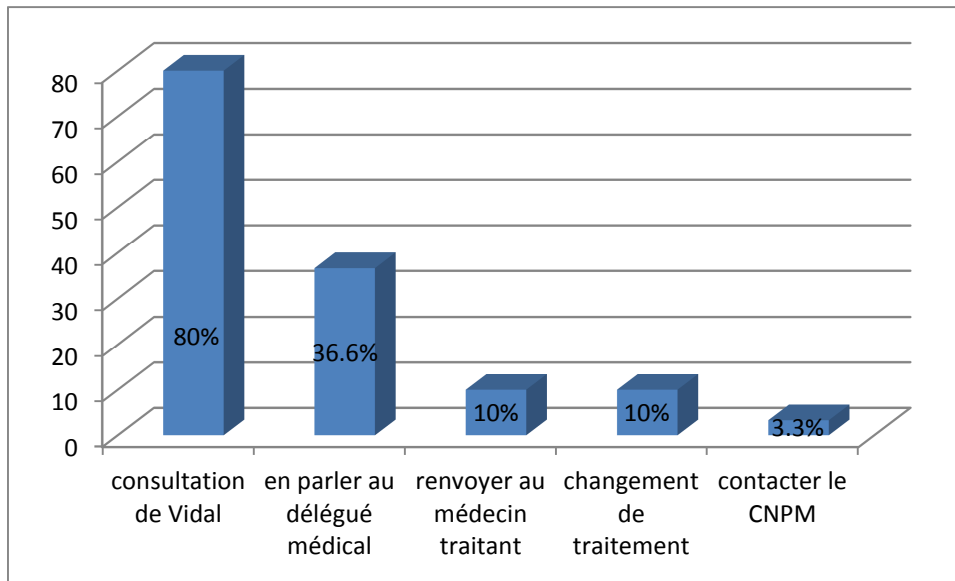


Figure 23: pratique de pharmaciens devant les EIM

Interprétation : la majorité des pharmaciens interrogés (80%) consultent le Vidal pour se renseigner des EIM et 36.6% en parlent au délégué médical, un pourcentage similaire de pharmaciens soit 10% préfèrent changer de traitement ou renvoyer le patient à son médecin traitant, et un seul pharmacien de toute la population interrogée prend l’initiative de contacter le CNPM.

1.2.9 Taux de déclaration des effets indésirables

1.2.9.1 Population générale

Tableau XXVI: Taux de déclaration des EI

Ont déjà déclaré	4
N’ont jamais déclaré	51

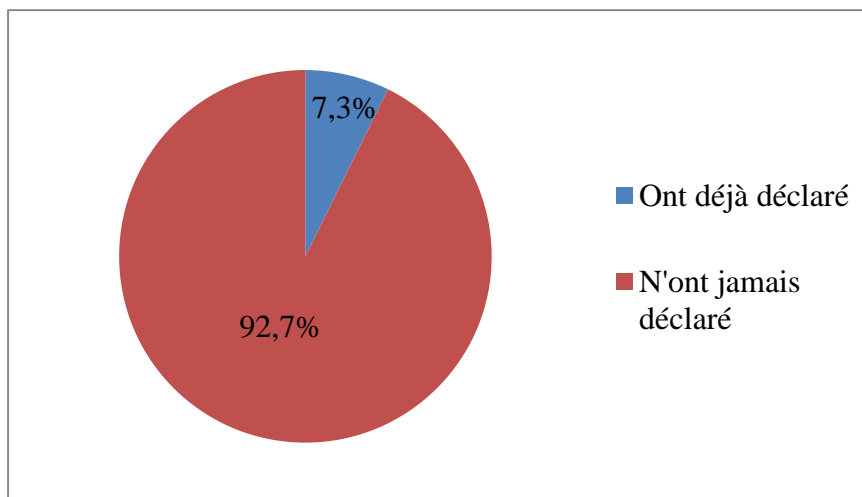


Figure 24: taux de déclaration des EI

Interprétation : 51 des praticiens interrogés (taux de 92.7%) n'ont jamais déclaré un cas de pharmacovigilance, et seulement 4 (7.3%) ont déjà fait une déclaration.

1.2.9.2 Médecins

Tableau XXVII: Taux de déclaration par les médecins interrogés

Ont déjà déclaré	3
N'ont jamais déclaré	22

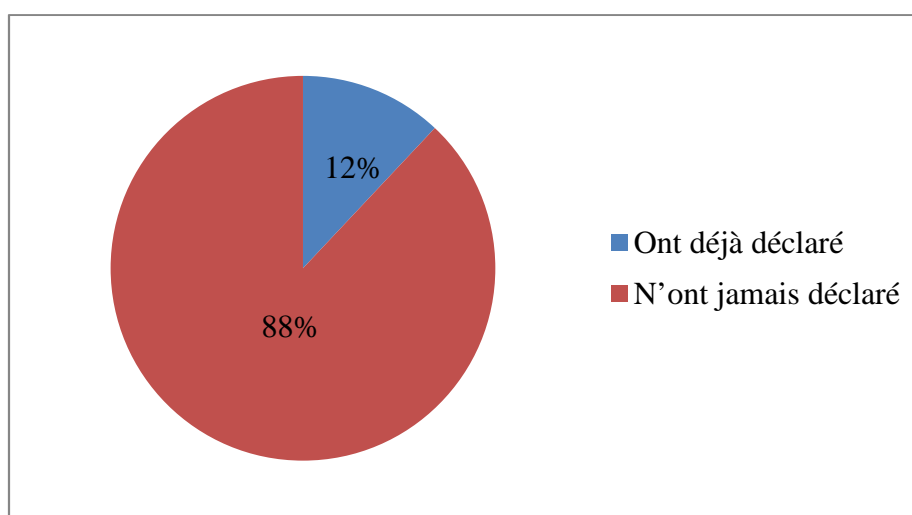


Figure 25: taux de déclaration des EI par les médecins interrogés

Interprétation : la plus grande majorité des médecins interrogés (88%) n'ont jamais déclaré un cas de pharmacovigilance et seulement 12% ont déjà déclaré.

1.2.9.3 Pharmaciens

Tableau XXVIII: Taux de déclaration d'EI par les pharmaciens interrogés

Ont déjà déclaré	1
N'ont jamais déclaré	29

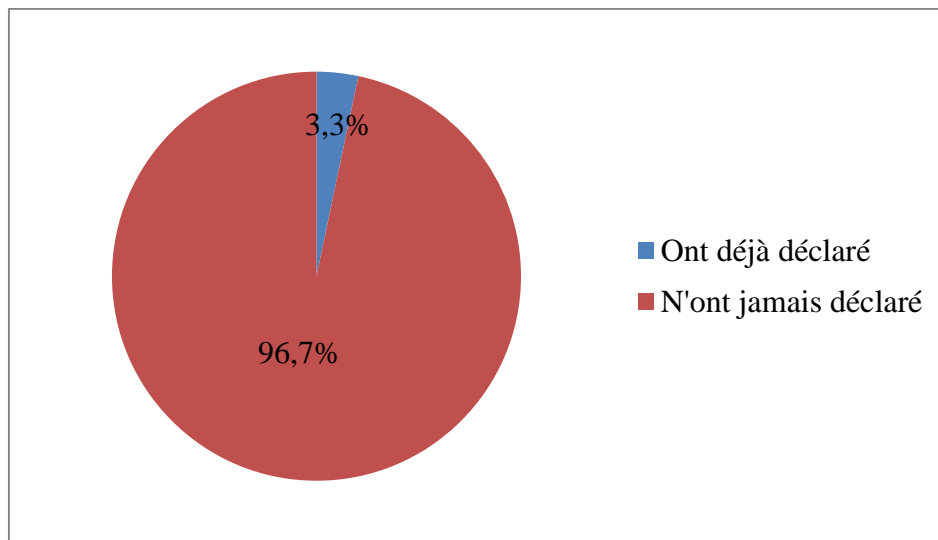


Figure 26: taux de déclaration des EI par les pharmaciens interrogés

Interprétation : un pharmacien interrogé (au niveau de la pharmacie hospitalière) sur 30 a déjà déclaré un cas de pharmacovigilance.

1.2.9.4 Secteur privé

Tableau XXIX: taux de déclaration des EI dans le secteur privé

Ont déjà déclaré	1
N'ont jamais déclaré	39

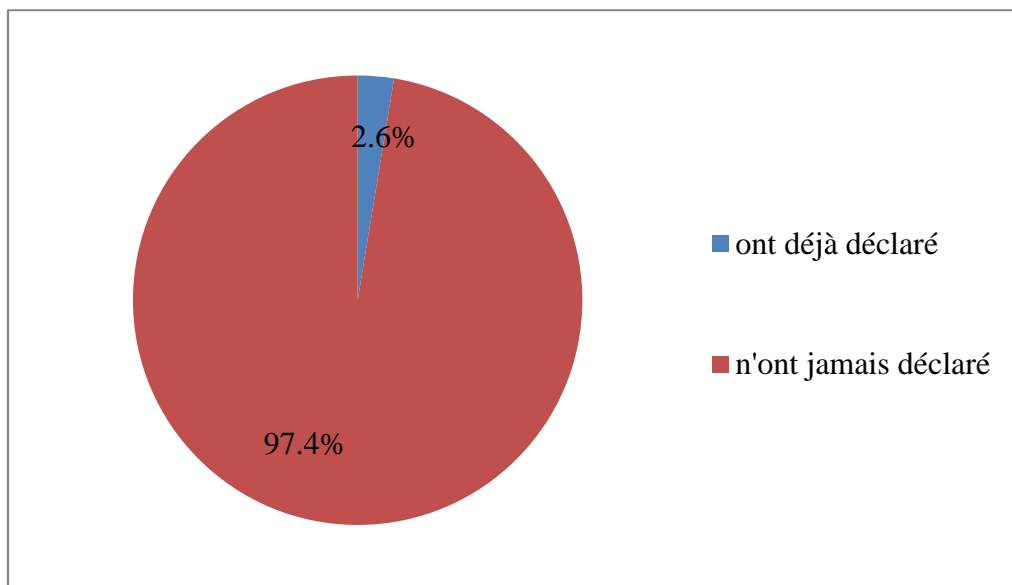


Figure 27: taux de déclaration des EI dans le secteur privé

Interprétation : un seul praticien exerçant dans le secteur privé a déjà déclaré un cas de pharmacovigilance, les 38 restants (97.4%) ne déclarent pas.

1.2.9.5 Secteur public

Tableau XXX: taux de déclaration des EI dans le secteur public

Ont déjà déclaré	3
N'ont jamais déclaré	13

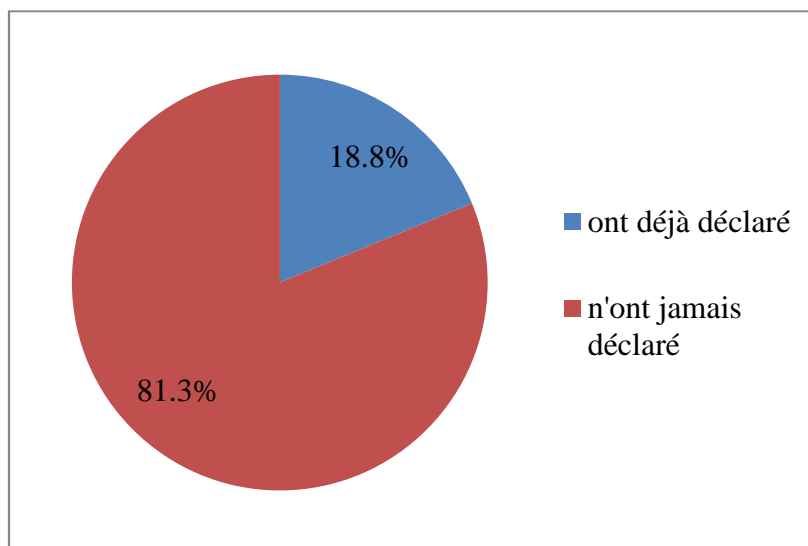


Figure 28: taux de déclaration des EI dans le secteur public

Interprétation : 3 praticiens (18.8%) sur 16 exerçant dans le secteur privé ont déjà déclaré des cas de pharmacovigilance.

1.2.10 Pourquoi ne pas déclarer les EI ?

1.2 10.1 Population générale

Tableau XXXI: pourquoi les praticiens interrogés ne déclarent pas les EI ?

Méconnaissance du circuit de déclaration	26
Charge administrative trop lourde	12
EI bénins, fréquents	9
Ce n'est pas mon rôle	3
Imputabilité non prouvée	1

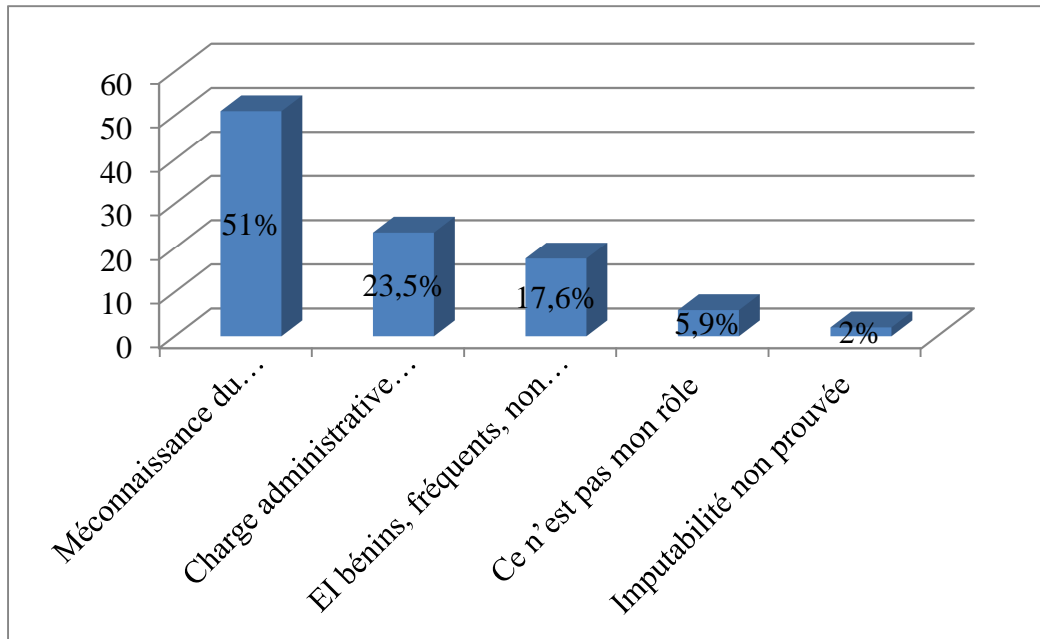


Figure 29: pourquoi les praticiens interrogés ne déclarent pas les EI ?

Interprétation : la plupart des praticiens interrogés (40.9%) ne connaissent pas le circuit de déclaration des EI, 6 (27.3%) praticiens ne déclarent pas à cause de la charge administrative trop lourde, 3 praticiens trouvent que les EI rencontrés sont bénins, fréquents et non graves et nécessitent pas une déclaration, 3 jugent que ce n'est pas leur rôle de déclarer les EI, un médecin ne déclare pas à cause de l'imputabilité non prouvée.

1.2.10.2 Médecins

Tableau XXXII: Pourquoi les médecins interrogés ne déclarent pas les EI ?

Méconnaissance du circuit de déclaration	9
Charge administrative trop lourde	6
EI bénins, fréquents	3
Ce n'est pas mon rôle	3
Imputabilité non prouvée	1

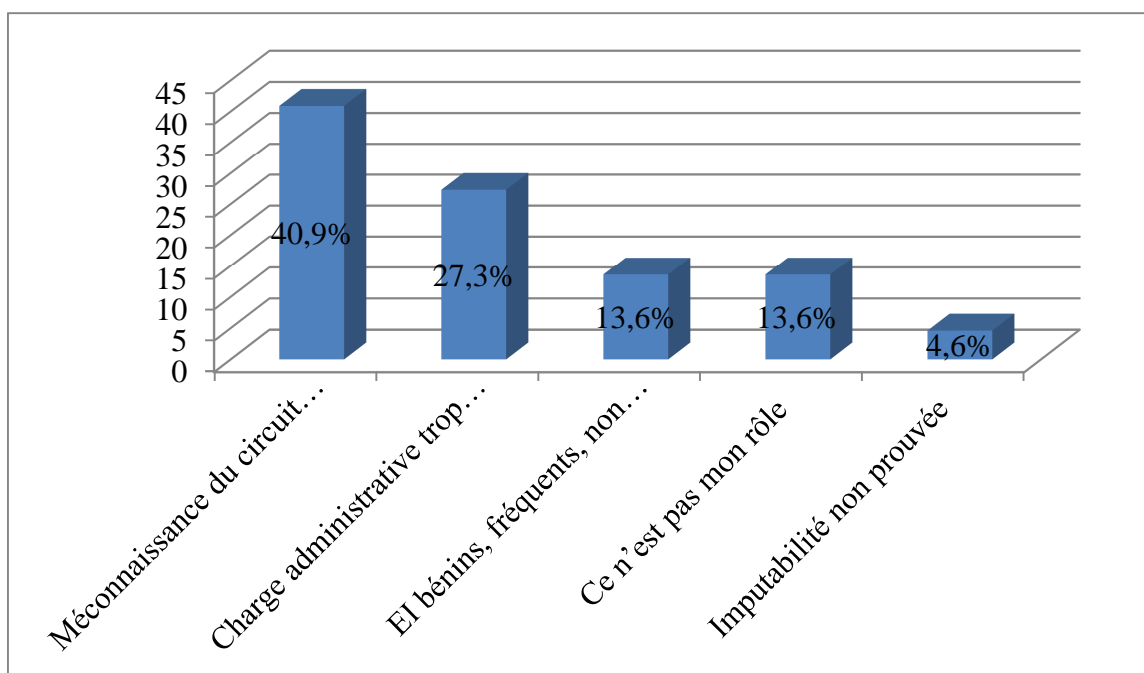


Figure 30 : pourquoi les médecins interrogés ne déclarent pas les EI ?

Interprétation : presque la moitié des médecins interrogés (40.9%) ne déclarent pas les EI à cause de la méconnaissance du circuit de déclaration ;

27.3% ne déclarent pas à cause de la charge administrative trop lourde ;

13.6% de l'échantillon trouvent que les EI rencontrés sont bénins, fréquents ou non graves, et un pourcentage similaire juge que la déclaration n'est pas leur tâche ;

Un médecin trouve que les EI qu'il rencontre ne sont pas imputables à un type de médicament.

1.2.10.3 Pharmaciens

Tableau XXXIII: Pourquoi les pharmaciens interrogés ne déclarent pas les EI ?

Méconnaissance du circuit de déclaration	17
Charge administrative trop lourde	6
EI bénins, fréquents	6
Ce n'est pas mon rôle	0
Imputabilité non prouvée	0

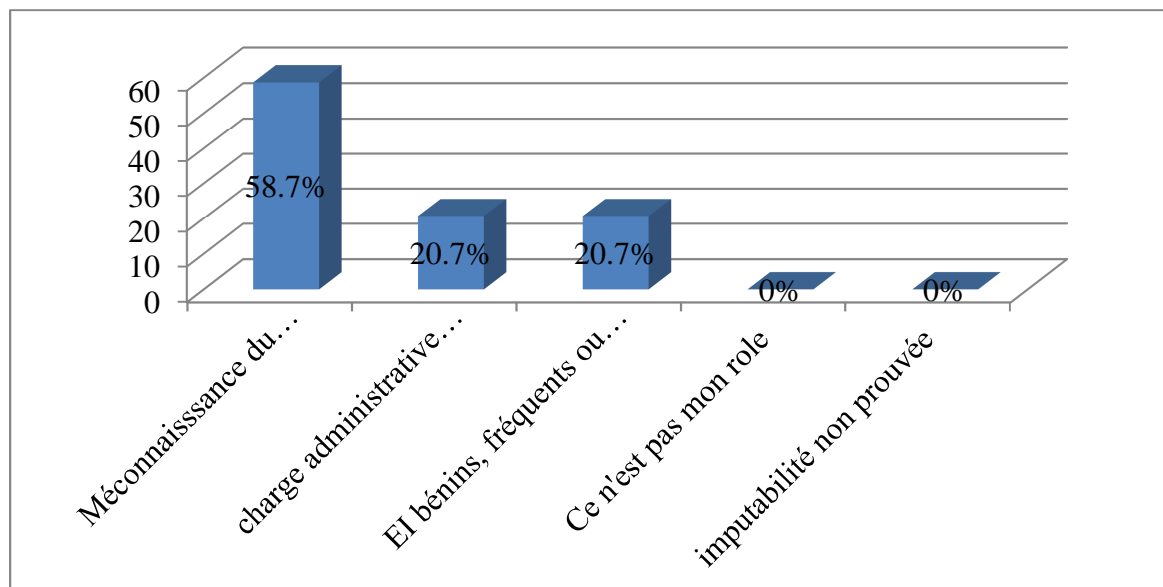


Figure 31: pourquoi les pharmaciens interrogés ne déclarent pas les EI?

Interprétation : 17 pharmaciens (58.7%) ne déclarent pas les EI car ils ne connaissent pas le circuit de déclaration, le reste se partage entre la charge administrative trop lourde (20.7%) et la non-nécessité de déclaration vu que les EI rencontrés sont bénins, fréquents ou non graves (20.7%).

1.2.10.4 Secteur privé

Tableau XXXIV: pourquoi les praticiens du secteur privé ne déclarent pas les EI ?

Méconnaissance du circuit de déclaration	17
Charge administrative trop lourde	12
EI bénins, fréquents	7
Ce n'est pas mon rôle	1
Imputabilité non prouvée	1

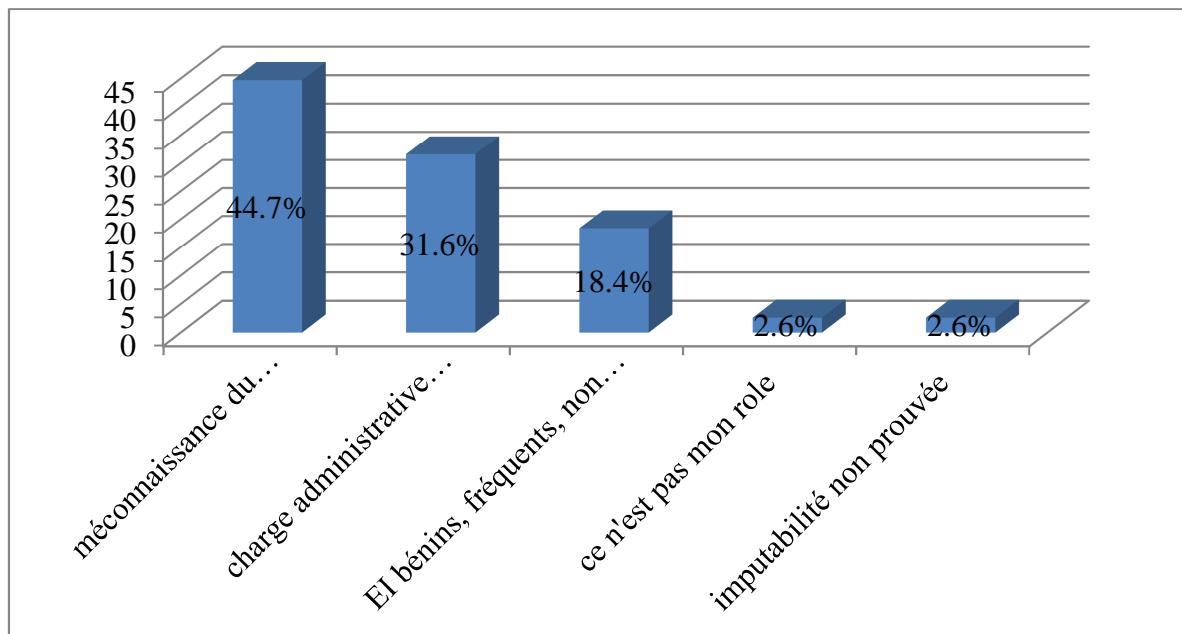


Figure 32: pourquoi les praticiens du secteur privé ne déclarent pas les EI?

Interprétation : dans le secteur privé, 17 praticiens (soit 44.7%) ne déclarent pas les EI à cause de la méconnaissance du circuit de déclaration, 12 (31.6%) ne peuvent pas déclarer par faute de temps, 7 (18.4%) trouvent que les EI souvent rencontrés sont bénins, fréquents et non graves, un seul professionnel (2.6%) juge que ce n'est pas de son rôle de déclarer ces EI, et un seul ne déclare pas à cause de l'imputabilité non prouvée.

1.2.10.5 Secteur public

Tableau XXXV: pourquoi les praticiens du secteur public ne déclarent pas les EI ?

Méconnaissance du circuit de déclaration	9
Charge administrative trop lourde	0
EI bénins, fréquents	2
Ce n'est pas mon rôle	2
Imputabilité non prouvée	0

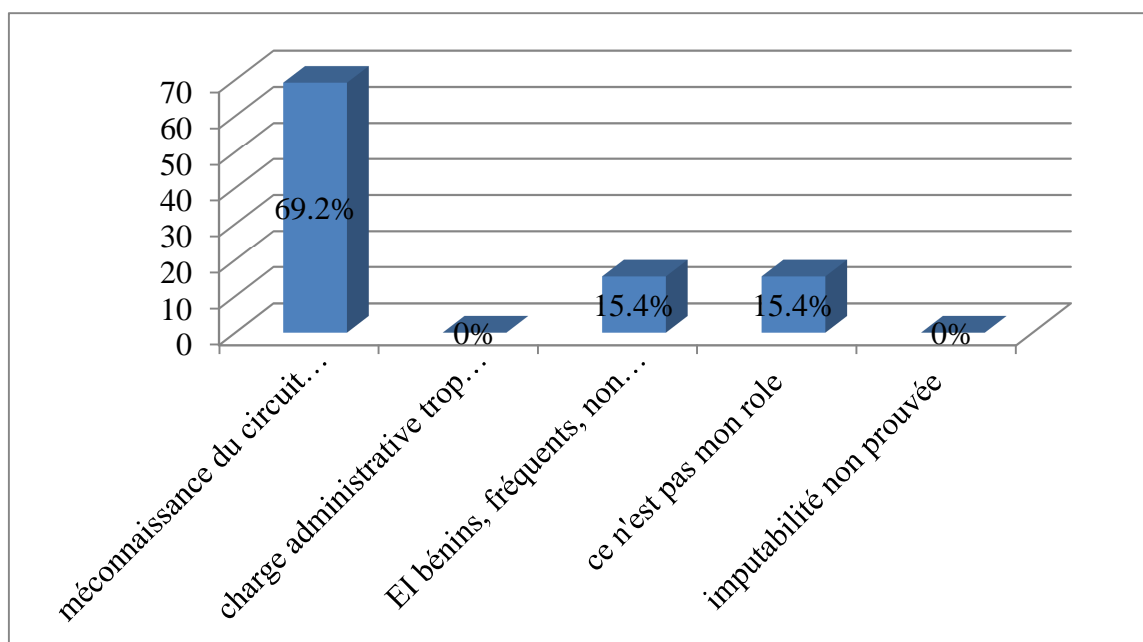


Figure 33: pourquoi les praticiens du secteur public ne déclarent pas les EI?

Interprétation : dans le secteur public, 9 praticiens (69.2%) ne déclarent pas les EI à cause de la méconnaissance du circuit de déclaration, 2 praticiens (15.4%) trouvent que les EI rencontrés sont bénins, fréquents ou non graves, 2 jugent que ce n'est pas leur rôle de faire la déclaration.

Aucun praticien du secteur public ne juge que la charge administrative soit un obstacle pour la déclaration des EI.

1.2.11 Idée d'un logiciel automatique pour la déclaration des EI par les professionnels de la santé

1.2.11.1 Population générale

Tableau XXXVI: idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les praticiens de la santé

Intéressé	49
Non intéressé	6

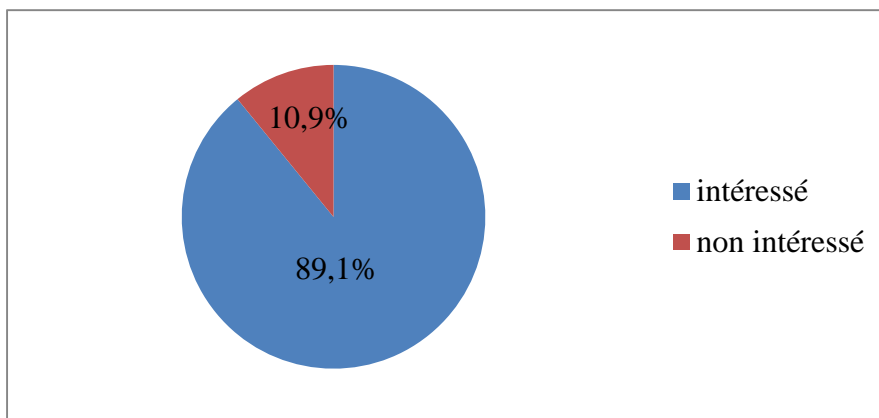


Figure 34: idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les praticiens de la santé

Interprétation : la plus grande majorité des praticiens interrogés (soit un taux de 96%) est intéressée par un logiciel automatique de déclaration des EI.

1.2.11.2 Médecins

Tableau XXXVII: idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les médecins interrogés

Intéressé	24
Non intéressé	1

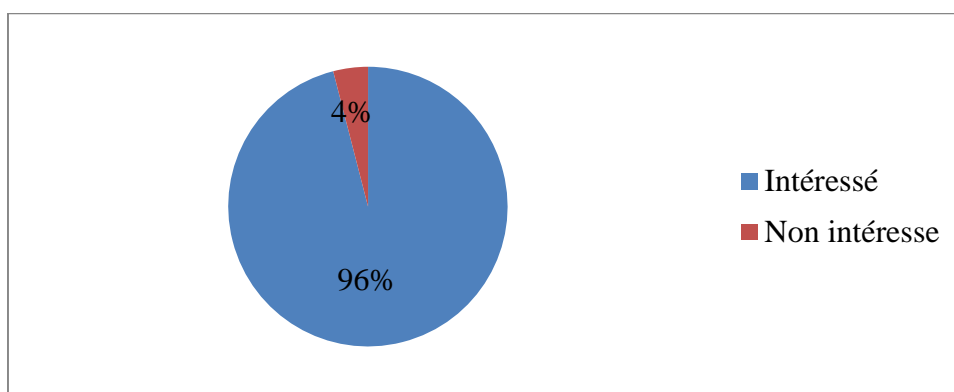


Figure 35: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI par les médecins interrogés

Interprétation : presque la totalité des médecins interrogés (96%) sont intéressés par un logiciel de déclaration automatique des EI, un seul médecin n'est pas intéressé.

1.2.11.3 Pharmaciens

Tableau XXXVIII: idée d'un logiciel pour la déclaration automatique des EI par les pharmaciens interrogés

Intéressé	25
Non intéressé	5

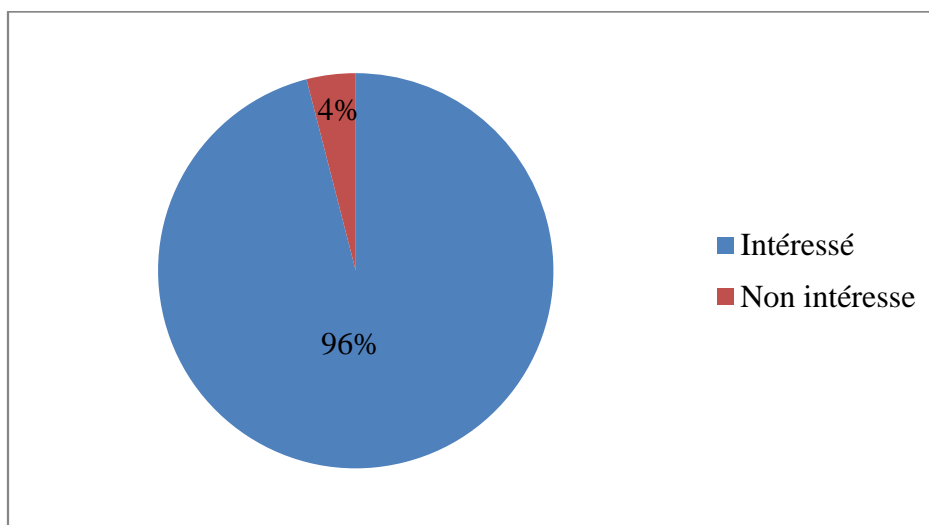


Figure 36: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI par les pharmaciens interrogés

Interprétation : la plupart des pharmaciens interrogés sont intéressés par le logiciel de déclaration automatique des EI (25 pharmaciens).

1.2.11.4 Secteur privé

Tableau XXXIX: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI dans le secteur privé

Intéressé	34
Non intéressé	5

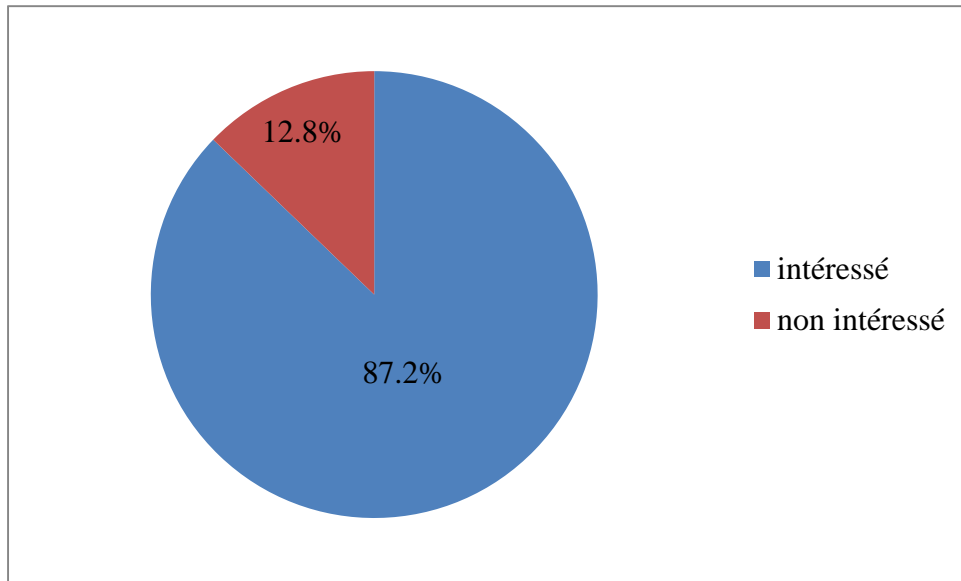


Figure 37: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI dans le secteur privé

Interprétation : la majorité des praticiens exerçant dans le secteur privé (87.2%) sont intéressés par un logiciel de déclaration automatique des EI.

1.2.11.5 Secteur public

Tableau XL: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI dans le secteur privé

Intéressé	15
Non intéressé	1

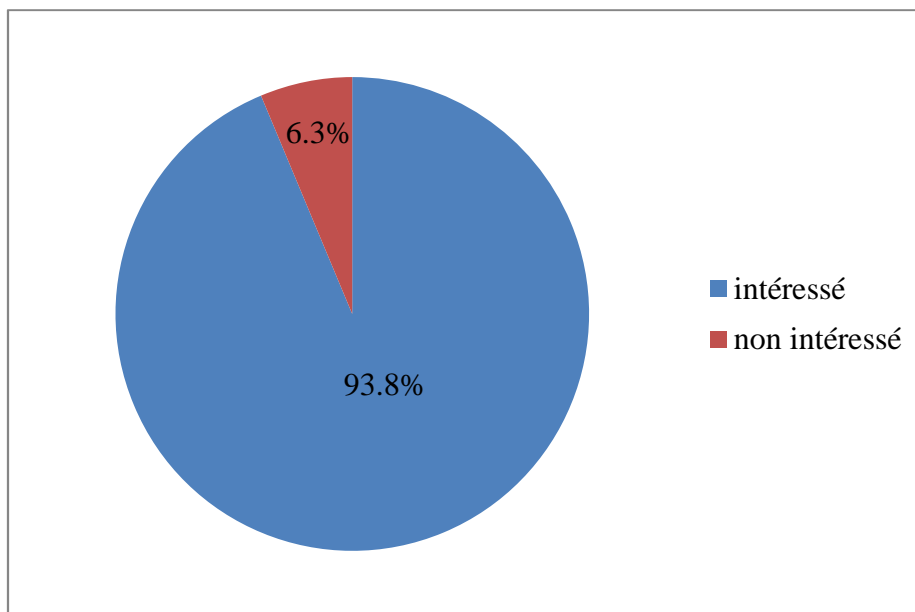


Figure 38: idée d'un logiciel de déclaration automatique des EI dans le secteur public

Interprétation : un seul praticien (6.3%) exerçant dans le secteur public semble non-intéressé par le logiciel de déclaration automatique des EI.

1.2.12 Mesures correctives proposées par les personnels interrogés

1.2.12.1 Population générale

Tableau XLI: mesures correctives proposées par les praticiens interrogés

Sensibilisation et formation universitaire	19
Simplifier la déclaration	12
Création de CRPV	6
Déclaration par internet	4
Envoi régulier de feuilles de déclaration	4
Cotation des déclarations	2
Déclaration directe par les patients	2
Spécialiste de recueil	1
Aucune réponse	10

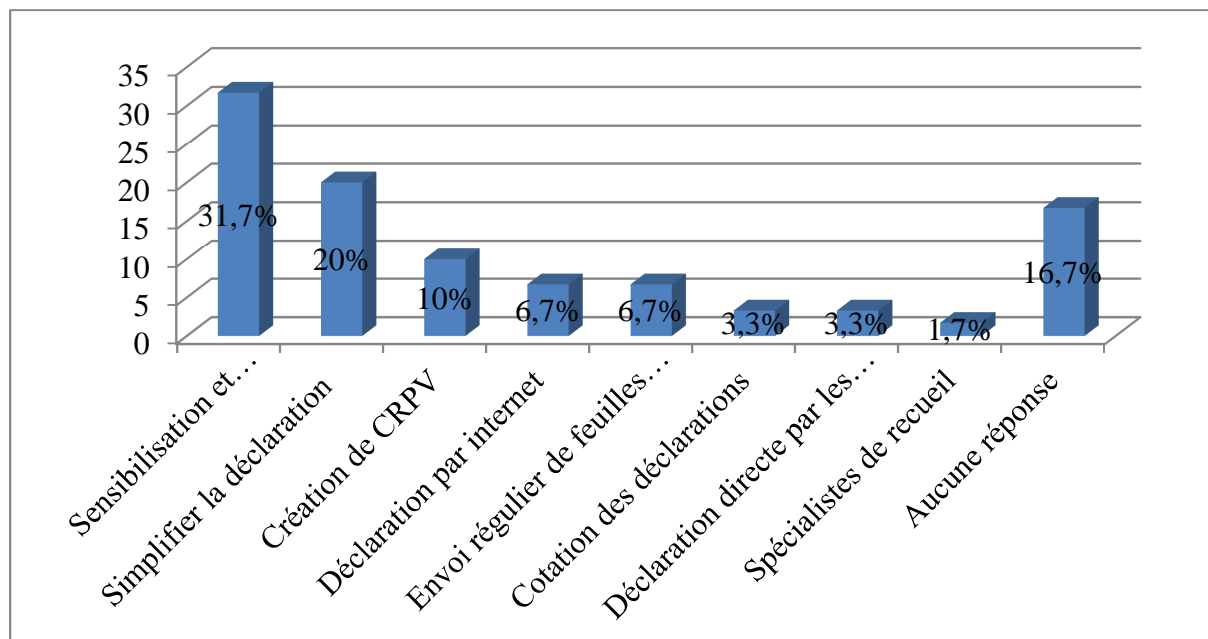


Figure 39: mesures correctives proposées par les praticiens interrogés

Interprétation :

- 9 praticiens interrogés (soit un taux de 27.3) proposent une sensibilisation et une meilleure formation universitaire en pharmacovigilance ;
- 8 praticiens (24.2%) demandent une simplification du circuit de déclaration ;
- 5 (15.2%) proposent de créer des centres régionaux de pharmacovigilance ;
- 3 praticiens (9.1%) exigent l'envoi régulier de fiches de déclaration à destination des services hospitaliers, cabinets médicaux et officines ;
- La possibilité de déclarer directement par internet est proposée par deux praticiens, ainsi que la cotation des déclarations ;
- Un seul médecin préfère une déclaration directe par les patients.

1.2.12.2 Médecins

Tableau XLII: mesures correctives proposées par les médecins interrogés

Sensibilisation et formation universitaire	10
Simplifier le circuit de déclaration	4
Création de CRPV	1
Déclaration par internet	2
Envoi régulier de feuilles de déclaration	1
Cotation des déclarations	0
Déclaration directe par les patients	1
Spécialiste de recueil	1
Aucune réponse	7

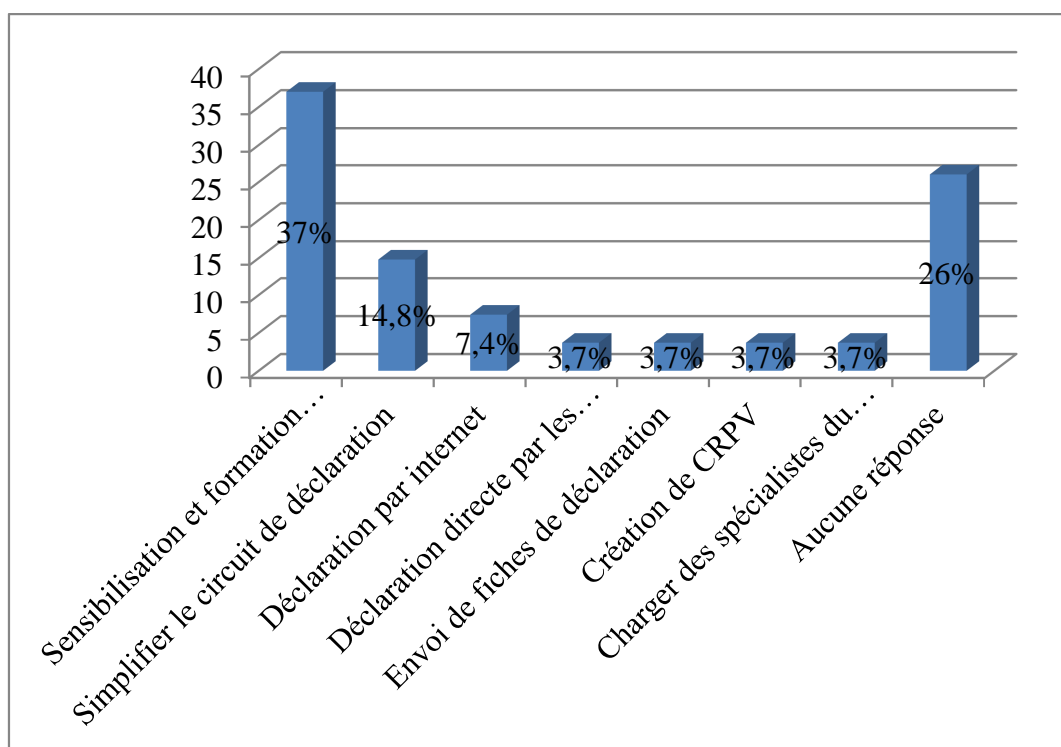


Figure 40: mesures correctives proposées par les médecins interrogés

Interprétation : 10 médecins (37%) demandent un renforcement de sensibilisation et une meilleure formation universitaire dans le domaine de pharmacovigilance, 4 médecins (14.8%) trouvent que la simplification du circuit de déclaration est la meilleure mesure corrective à prendre, 2 médecins (7.4%) proposent une déclaration directe par internet.

Un pourcentage similaire de médecins (soit 3.7%) proposent l'envoi régulier de feuilles de déclaration aux près de professionnels de santé, des déclarations directes par les patients, une création de centres régionaux de pharmacovigilance ou encore charger des spécialistes pour le recueil des EI.

1.2.12.3 Pharmaciens

Tableau XLIII: mesures correctives proposées par les pharmaciens interrogés

Sensibilisation et formation universitaire	9
Simplifier la déclaration	8
Création de CRPV	5
Déclaration par internet	2
Envoi régulier de feuilles de déclaration	3
Cotation des déclarations	2
Déclaration directe par les patients	1
Spécialiste de recueil	0
Aucune réponse	3

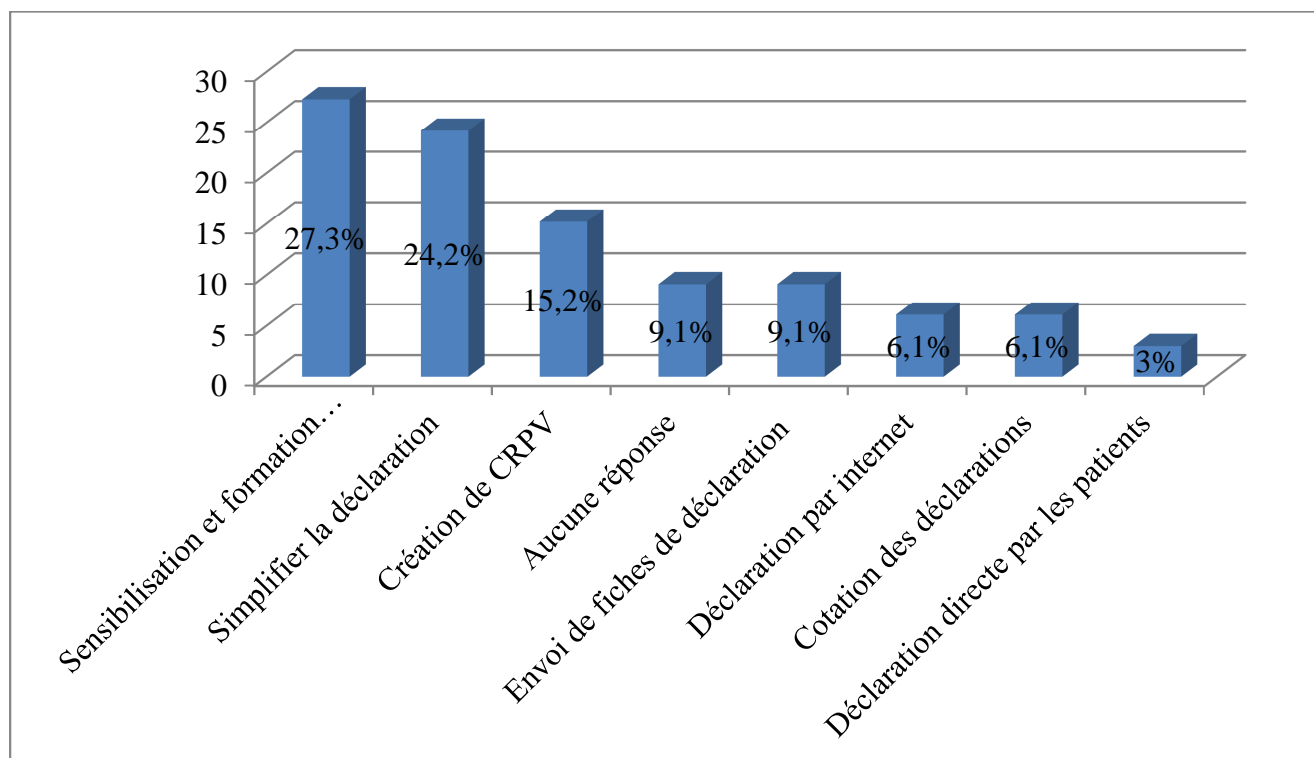


Figure 41 : meures correctives proposées par les pharmaciens

Interprétation : 3 pharmaciens (soit un pourcentage de 9.1%) n'ont pas proposé de mesures préventives, 9 pharmaciens (27.3%) proposent une sensibilisation et une meilleure formation en pharmacovigilance, tandis que 8 pharmaciens (24.2%) demandent une simplification du circuit de déclaration, 5 pharmaciens (15.2%) proposent une création de centres régionaux de pharmacovigilance, les autres proposent l'envoi régulier de feuilles de déclaration auprès des officines (9.1%), une déclaration par internet (6.1%), une cotation des déclarations (6.1%), et un seul pharmacien propose une déclaration directe par les patients (3%).

1.3 Discussion

1.3.1 Contraintes et biais

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

- Difficulté d'avoir un échantillon large à cause du facteur du temps et de la difficulté de déplacement, ça reste une étude non exhaustive et nous ne prétendons pas généraliser ces conclusions en Algérie à partir de l'avis de 68 praticiens ;
- Nous avons constaté une crainte et une méfiance des praticiens, ce qui explique leur non-adhésion à ce thème ;
- L'indisponibilité des praticiens de la santé vu la charge de travail pour nous consacrer un temps au thème et à la réponse au questionnaire.

Cependant, malgré les contraintes citées, notre population est composée de praticiens d'expériences professionnelles de durées variables exerçant à différents niveaux, ce qui permet d'avoir une diversité d'avis et d'attitudes.

1.3.2 Résultats et interprétation

1.3.2.1 Population d'étude

Pour avoir une évaluation comparative, nous nous sommes déplacés dans de différentes régions à savoir : Tizi-Ouzou, Tizirt, Maatkas, Boghni et Makouda vers 68 praticiens de la santé exerçant à différents niveaux (public ou privé) et ayant des durées d'exercice différentes dont :

- 34 médecins : 73.5% ont répondu et 26.5% n'ont pas accepté de collaborer ;
- 34 pharmaciens : 88.2% ont répondu et 11.8% n'ont pas accepté de collaborer.

Le taux total de participation est de 80%.

Vu le facteur du temps, nous n'avons pas pu interroger les chirurgiens dentistes.

1.3.2.2 Connaissance de pharmacovigilance

Cette question a été posée aux praticiens pour savoir si la notion de pharmacovigilance est connue ;

Parmi les praticiens interrogés, 89.1% avaient la notion de pharmacovigilance, cependant le test de khi deux ($p=0.004$) montre qu'il y a une différence significative entre la connaissance des pharmaciens et celle des médecins, cependant 24% médecins ont déclaré n'avoir jamais entendu parler de la pharmacovigilance.

Dans notre enquête, la pharmacovigilance est donc plus connue par les pharmaciens. En utilisant le test de khi deux et le test exact de Fisher, nous avons remarqué que la connaissance de pharmacovigilance ne dépend pas du secteur d'activité, car le lien entre les deux secteurs ne donnent pas de différence significative.

Nous avons également calculé le khi deux pour faire la différence de connaissance de pharmacovigilance entre les praticiens ayant des expériences supérieur/inferieur à 10 ans, nous avons obtenu une valeur non significative de 0.93.

L'ancienneté n'influence pas la connaissance de pharmacovigilance par les praticiens de la santé selon notre étude.

1.3.2.3 Définition de pharmacovigilance

Selon l'OMS : la pharmacovigilance est la science ou activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

Nous avons demandé aux praticiens interrogés une définition de pharmacovigilance, nous avons obtenu plusieurs définitions différentes :

- déclaration des effets indésirables médicamenteux graves ;
- déclaration des effets indésirables médicamenteux inattendus, non notifiés ;
- déclaration de tous les effets indésirables (connus ou inconnus) ;
- connaissance de tous les effets indésirables médicamenteux et les prévenir ;
- attirer l'attention sur la nocivité, les symptômes non décrits ou l'inefficacité ;
- identification, évaluation et prévention des patients des EIM ;
- évaluation le rapport bénéfice/risque des médicaments ;
- suivi des médicaments après leurs mises sur le marché.

On a remarqué que Le concept de pharmacovigilance est connu par les praticiens interrogés mais les définitions restent incomplètes, certains considèrent que la pharmacovigilance est la déclaration des EI graves, inattendus ou inconnus et que le reste est non soumis à la déclaration.

Cet écart de définition est le donc un frein de déclaration des EIM.

Nous avons révélé la responsabilité et un souci de santé publique de certains praticiens par la déclaration de l'inefficacité de produits pharmaceutiques, et par l'éducation sanitaire, la sensibilisation, l'instruction et le suivi des patients.

1.3.2.4 Notion de « pharmacovigilance », par quel moyen ?

Nous avons remarqué une diversité de réponse à cette question ;

Le cursus universitaire est le moyen qui apparaît en premier (54.9%), 9 médecins et 20 pharmaciens ont déjà entendu parler de la pharmacovigilance à l'université, en effet, le thème de pharmacovigilance est enseigné dans des cours de pharmaciens et de médecins ;

En plus du cursus universitaire, les praticiens déclarent avoir d'autres sources de connaissance de pharmacovigilance ;

Beaucoup de praticiens reçoivent des informations à travers les médias (presse, internet ou documentation) qui constituent quand même un moyen d'informations sur tous les thèmes de santé

D'autres ont déjà entendu parler par des confrères ou au cours d'incidents ou d'accidents rencontrés dans la pratique de la profession ;

La pharmacovigilance est un sujet très important, pour cela il est médiatisé et intégré dans les programmes de l'enseignement supérieur.

1.3.2.5 Les effets indésirables

Un effet indésirable médicamenteux est un effet nocif et nuisible à la santé

Tous les types d'EIM sont rencontrés dans la pratique médicale avec des proportions variables Dans notre étude, les EIM les plus rencontrés sont les troubles digestifs avec un pourcentage allant jusqu'à 22.3% incluant des diarrhées, constipations, vomissements devant les allergies et les effets psychiques : troubles de l'humeur, irritabilité... qui sont également très rencontrés.

On rencontre également des effets cutanés principalement des démangeaisons, respiratoires comme la toux, neurologiques, biologiques, cardiovasculaires, métaboliques : prise de poids ...

Un nombre limité de praticiens rencontrent des effets immunologiques, rhumatologiques, hématologiques, urinaires, ORL et cancérogène.

59.7% des effets indésirables rencontrés ne nécessitent pas un arrêt de traitement d'après les praticiens interrogés, ils sont donc banals, cela explique en partie le défaut de déclaration de ces effets.

Une grande partie de praticiens rencontre également des effets indésirables dus au mésusage de médicaments, aux automédications, et aux abus. Les praticiens de la santé doivent intervenir dans l'information du patient pour prévenir le patient ;

NB : Les effets indésirables peuvent être bénéfiques, un cas a été signalé : cyclophosphamide (FAMISAS®) qui est une molécule très utilisée en chimiothérapie. L'un des effets secondaires du médicament consiste en la diffusion de bactéries de la flore intestinale dans la circulation sanguine et la lymphe mais cette invasion s'avère contre toute attente bénéfique : en luttant contre les importuns, le système immunitaire produit de nombreuses défenses qui peuvent s'attaquer aux tumeurs cancéreuses.

1.3.2.6 Pratiques devant les EIM

➤ Consultation de Vidal

Dans notre étude on voit que pour se renseigner sur les EIM les praticiens utilisent le Vidal en 1^{er} lieu, avec un pourcentage de 48.8%, le Vidal est donc le moyen de référence.

➤ Changement de traitement

Un nombre important de médecins interrogés prend l'initiative de changer le traitement (38%).

➤ En parler au délégué médical

18 praticiens, à savoir 7 médecins et 11 pharmaciens préfèrent en parler au délégué médical qui a présenté le médicament responsable de l'EIM dans un but de renseignement et de signalement.

➤ Renvoyer au médecin

Les patients s'adressent aussi aux pharmaciens, qui, dans certains cas les renvoient revoir le médecin qui est le seul responsable de la prescription.

➤ Contacter le CNPM

Une minorité de praticiens prennent l'initiative de contacter le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance lors de la rencontre d'EIM non référencés ;

Les médecins hospitaliers déclarent de nombreux effets indésirables aux chefs de service ou à la pharmacie hospitalière.

1.3.2.7 Déclaration au CNPM

Sur les 55 praticiens interrogés, 7% : trois médecins exerçant dans le secteur public et la pharmacie hospitalière, ont l'habitude de déclarer les cas d'EIM, cette initiative est donc très peu utilisée par le corps médical.

Ces praticiens ont des durées d'expériences professionnelles différentes, pour cela, nous avons calculé le test de khi deux pour comparer la déclaration des praticiens en fonction de cette durée, nous avons obtenu une valeur non significative $p=0.63$.

D'après notre enquête, la déclaration ne dépend pas de l'ancienneté du praticien.

Les praticiens du secteur privé interrogés n'ont jamais fait de déclaration d'EIM rencontrés;

Parmi les cas déclarés, on trouve :

- Alburel (Albumine)
- Aracytine (Cytarabine)
- Pénicilline
- Celecoxib (celebrex)
- Capegard (capécitaine)
- Ioxitalamate de meglumine et de sodium injectable (TELEBRIX 35)
- **Etude des cas déclarés**
 - ✓ **Alburel (Albumine)**

En 2013, ce produit a fait l'objet d'une déclaration au centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance suite à des effets indésirables à type d'hyperthermie, de frissons, d'œdème aigu du poumon(OAP) et de rush cutané.

47 cas déclarés auprès du CNPM de diverses importances en gravité dont 4 décès

L'enquête a révélé une augmentation de la fréquence des effets indésirables induits par certains lots.

Le CNPM a décidé de mettre en quarantaine les lots en question et surveiller étroitement les lots n'ayant pas posé de problèmes.

- ✓ **Aracytine (Cytarabine)**

En 2015, ce médicament utilisé dans le traitement de certaines leucémies, a fait l'objet d'une déclaration d'un médecin au centre national de pharmacovigilance, suite à des cytolyses hépatiques et rush cutané généralisé. L'enquête menée par le CNPM dans les services utilisateurs du produit montre que certains services utilisent d'autres lots et déclarent n'avoir aucun problème du type rapporté et le CNPM a suspendu le lot incriminé.

✓ **Pénicilline**

Antibiotique qui a causé des manifestations allergiques au sein d'un service hospitalier, il a fait l'objet d'une déclaration au CNPM

✓ **Celecoxib (celebrex)**

Ce médicament est un AINS qui a causé des risques cardiovasculaires rapportés à des doses élevées lors de son administration en dehors des indications prescrites par l'AMM

Suite à cette déclaration, le CNPM a envoyé la recommandation suivante :

- celecoxib doit être prescrit à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible (< à 200 mg pendant 7 jours), exclusivement pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde ;
- La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement.

✓ **Capegard (capécitabine)**

Le 20 mai 2016, un médecin a rapporté à la pharmacie hospitalière une majoration des effets secondaires de ce médicament comparativement à ceux habituels de la molécule mère Capécitabine (Xeloda) chez 5 patients et cela comme suit :

- Vomissements : Grade 2 : 02 malades, Grade 4 : 01 malade ;
- Diarrhée : Grade 2 : 01 malade, Grade 3 : 03 malades, Grade 5 : 01 malade ;
- Douleurs abdominales : Grade 3 : 01 malade ;
- Perturbation du bilan biologique : 02 malades ;
- Un décès qui, selon le médecin, pourrait bien être à forte probabilité en relation avec l'administration du médicament mal toléré par le patient (vomissements et diarrhées Grade 5).

La pharmacie hospitalière a rapporté ce cas de pharmacovigilance à la PCH le 22 mai 2016 qui l'a rapporté à son tour au CNPM.

Le CNPM a envoyé un courrier à toutes les pharmacies demandant de procéder au reversement des lots incriminés avant le 10 octobre 2016.

✓ **Ioxitalamate de meglumine et de sodium injectable (TELEBRIX 35)**

Le 13 novembre 2016, un médecin a rapporté à la pharmacie hospitalière une tolérance hautement réduite à un produit de contraste iodé, utilisé dans les explorations scanographiques, le constat est fait sur plusieurs patients manifestants des réactions plus ou moins graves allant des signes classiques tels que bouffées de chaleur, nausées, céphalées

jusqu'à arrêt cardio-respiratoire chez un patient, et ceci chaque fois que le produit sus-cité est administré.

La pharmacie hospitalière a rapporté ce cas à la PCH, qui l'a rapporté au CNPM, ce dernier a demandé le retrait des lots incriminés.

1.3.2.8 Pourquoi ne pas déclarer

➤ Méconnaissance du circuit de déclaration

Plus de la moitié de praticiens interrogés (51%) dont 9 médecins et 17 pharmaciens ne connaissent pas le circuit de déclaration des EI, et ils n'ont jamais entendu parler de fiches correspondantes.

Un nombre non négligeable de praticiens ne savent pas de l'existence du CNPM en Algérie.

➤ Circuit de déclaration décourageant

12 praticiens (27.3%) ne déclarent pas les EIM parce qu'ils croient que la procédure de signalement demande beaucoup de temps et de déplacement.

➤ EI bénins, fréquents et non graves

17.6 % de notre population (3 médecins et 6 pharmaciens) considèrent la déclaration comme inutile car ces effets sont bénins, fréquents ou non graves et disparaissent sans séquelle et ils ne nécessitent pas d'enquête.

➤ Ce n'est pas mon rôle

Certains médecins pensent que ça ne révèle pas de leurs rôles de déclarer les EIM. Pour eux, ces déclarations doivent être faites par les patients ou les pharmaciens disant qu'ils ont plus de contact avec les médicaments.

Par contre aucun pharmacien interrogé ne considère que ce ne soit pas son rôle de déclarer les EIM.

➤ Imputabilité non prouvée

Un seul médecin pense que pour déclarer, il faut imputer les effets indésirables à un médicament cela reflète le manque d'informations de ce médecin vis-à-vis de ces déclarations car la pharmacovigilance ne s'agit pas d'imputer l'effet indésirable à un médicament mais de le rapporter en intégrant même les autres médicaments pris dans les trois mois.

1.3.2.9 Logiciel informatique pour la déclaration automatique des EI

Nous avons demandé l'avis des praticiens quant à l'utilité d'un logiciel informatique pour une déclaration automatique des cas d'effets indésirables rencontrés sans passer par toute la charge bureaucratique

Presque la totalité des praticiens interrogés sont intéressés par ce logiciel

Le seul médecin et les 5 pharmaciens qui ne sont pas intéressés trouvent que ce n'est pas utile de faire ces déclarations ou que ce n'est pas de leur rôle.

1.3.2.10 Propositions pour l'amélioration de mécanismes de pharmacovigilance

Pour les raisons qui empêchent et freinent la déclaration des EI par les praticiens interrogés, nous avons demandé à ces derniers des mesures correctives concernant la pharmacovigilance et la matériovigilance en Algérie.

➤ Amélioration des connaissances et sensibilisation

Il s'agit d'une forte demande de praticiens interrogés, ils demandent un renforcement de sensibilisation et amélioration de connaissance en pharmacovigilance en intégrant plus de cours universitaires, en assurant des jours de formation, des congrès et des conférences pour le corps médical.

➤ Déclaration simplifiée

Elle est réclamée par 4 médecins et 8 pharmaciens.

Pour ces praticiens, le circuit de déclaration est long et lourd, et le seul moyen pour encourager cette initiative est de le simplifier.

➤ Création de centres régionaux de pharmacovigilance

1 médecin et 5 pharmaciens demandent une décentralisation par une mise en place effective de CRPV pour un recueil rapide d'informations et de déclaration d'EI, ils pensent que le système de pharmacovigilance n'est pas assez sophistiqué comparant aux autres pays et que ce n'est pas suffisant d'avoir un seul centre national pour accueillir les déclarations de 48 wilayat.

➤ Déclaration par internet

Demandée par 2 médecins et 2 pharmaciens, bien que la déclaration par internet existe via le site web du CNPM.

➤ **Envoi régulier de fiches de déclaration auprès des officines et cabinets médicaux**

L'envoi mensuel de fiches de déclaration et de matériel nécessaire pour remplir correctement les déclarations est demandé par 6.7% de praticiens interrogés.

C'est une façon de simplification de déclaration, réalisable, incitante et sensibilisante.

➤ **Déclaration directe par les patients**

Un médecin et un pharmacien ont proposé de permettre aux patients de déclarer directement leurs incidents médicamenteux sans passer par un professionnel de la santé

Mais cette procédure existe bel et bien en Algérie et il y'a une fiche de déclarations par le patient sauf qu'elle reste une procédure ignorée par les patients et le corps médical.

➤ **Cotation des déclarations**

2 pharmaciens ont proposé d'offrir une somme symbolique pour chaque déclaration faite dans le but d'encourager les professionnels de la santé.

➤ **Amélioration de retour**

Plusieurs médecins disent que le fait de ne pas être informé des suites données à leurs déclarations est un frein pour eux, donc il faut procéder à informer les praticiens du devenir de déclarations et leur donner une information précise et régulière.

Partie pratique-Visite du CNPM



2 Visite du centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance



Après avoir effectué l'enquête auprès des professionnels de la santé et constaté le manque d'information concernant le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance, nous avons opté pour visiter ce centre dont l'objectif est de recueillir plus d'informations à ce sujet et de connaître son organisation et son fonctionnement, mais aussi de récolter les bilans d'activité du CNPM des dernières années, nous l'avons donc visité le 24/05/2017.

2.1 Présentation et organisation du centre

Le CNPM a été créé par décret exécutif n 98-192 du 03 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance. C'est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, il est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé

Le centre est administré par un conseil d'orientation, dirigé par une directrice Pr N.Loumi, il est doté d'un conseil scientifique et est organisé en deux départements et cinq services dont les activités sont complémentaires et bien définies :

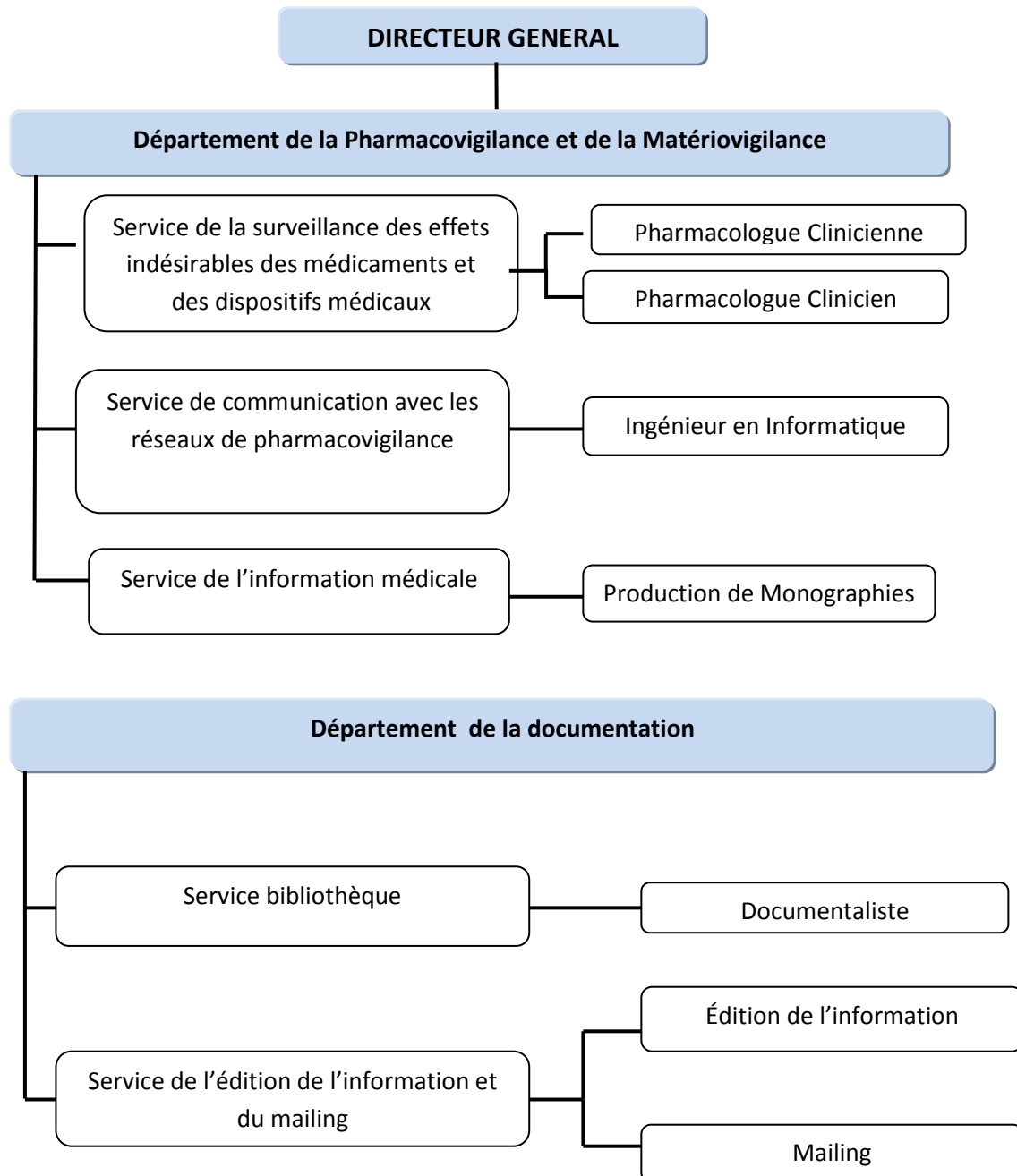


Figure 42 : organigramme et présentation du CNPM

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

2.2 Les collaborateurs techniques régionaux (CTR)

En Algérie, bien que les centres régionaux figurent dans les textes réglementaires, ils n'existent pas sur le terrain, mais le CNPM est décentralisé grâce aux collaborateurs techniques régionaux, ils sont chargés de déclarer les effets indésirables de leurs régions et de mener des enquêtes de pharmacovigilance à leur niveau et transmettre les résultats au CNPM, Les collaborateurs techniques régionaux ont été formés lors de séminaires régionaux qui se sont déroulés depuis l'existence du centre.



2.3 Procédures de déclaration

La notification des effets indésirables se fait sur des fiches mises à la disposition des praticiens par le centre sur son site web, mises à jour en 2017

2.3.1 Fiche jaune

Fiche d'alerte de notification spontanée des effets indésirables et les malformations congénitales, elle concerne la déclaration des effets indésirables de médicaments. Elle doit rapporter des renseignements concernant le malade, la maladie traitée, les médicaments administrés, les réactions indésirables, leur traitement ainsi que tout autre commentaire utile. (Annexe V)

Lorsque l'effet indésirable est grave, la fiche jaune s'accompagne d'une fiche appelée « dossier malade » (annexe VI)

2.3.2 Fiche bleue

Elle est destinée au relevé des défaillances du matériel médical. Elle rapporte les problèmes relatifs aux insuffisances de conditionnements, de défauts de fabrication ou de résultats thérapeutiques insuffisants du produit concerné avec notification des caractéristiques pharmaceutiques (annexe VII)

2.3.3 Fiche de déclaration par le patient d'évènements indésirables liés aux médicaments ou aux produits de santé

La déclaration peut se faire directement par le patient, à l'aide d'une fiche de déclaration qui contient des renseignements concernant :

- Le malade et le déclarant si différent de la personne ayant présenté l'événement
- Le médecin traitant ou autre professionnel de la santé
- Le médicament
- L'événement indésirable et son évolution (annexe VIII et IX)

2.3.4 Autres fiches

Le centre reçoit également des déclarations liées aux effets indésirables de:

- Réactifs : réactovigilance (annexe X)
- Plantes médicinales : phytovigilance (annexe XI)
- Vaccins : vaccinovigilance (annexe XII)
- Produits cosmétiques : cosmétovigilance (annexe XIII)

Les rapporteurs peuvent apporter des suggestions et des conseils

Ces fiches doivent être adressées au CNPM où des investigations seront faites pour quantifier l'importance de ces effets et pour proposer des mesures à prendre à monsieur le ministre chargé de la santé

Partie pratique-Visite du CNPM

2.4 Bilans d'activité du CNPM

2.4.1 Bilan de pharmacovigilance pour l'année 2015

Produit	Fabricant	Description du problème
Retarmex® (Benzathine benzylpenicilline sol inj 1,2 MUI)	Antibiotic S.A, 1 valea Iupului, Roumanie Detenteur de D.E : KPMAA Algérie	01 cas notifié. Etat de choc et douleurs mal supportées par les enfants selon le déclarant.
Arasid® (Cytarabine inj 100 mg, 500 mg, 1g B/01)	Intas (CPCM) Algérie	Plusieurs cas notifiés (10 cas). Effets indésirables proclamés comme étant de toxicité hépatique et rash cutané généralisé
Tricef® (Claforan IV 3g/6h)	Hikma	01 cas notifié. Réactions d'hypersensibilités
Taxotere® (Docetaxel inj 80mg/4ml, 20 mg/1ml)	Sanofi Aventis France	02 cas de décès et 01 cas de bronchospasme. Effets indésirables à type de réactions cutanées généralisées survenues entre les cures, à distance de la perfusion, toxidermie, dysphagie, mucite.
Peridium®, Costi®, Doprin®, Domperone®, Meridone®, Motilium®, Peridys®, DQA Domp®, Domperide®, Motilat®, Motidone®, Perydone®, Nausedium®, Domperidone Arrow®, Emidium® (Domperidone)	Algérie : Generic Lab, Geopharm, Groupe Santé, Pharmalliance, Somedial, HUP.P.Pharma, Biogalenic, LAM, LPA, Pharmaghreb, Saidal. France : Janssen Cilag, Pierre Fabre, Arrow Generiques. Hollande : Dutch Quality Assurance (DQA). Jordanie : Dar El Dawa, Ram Pharma.	Rapport bénéfice/risque non favorable.
Omnipaque® (Iohexol sol inj 300mg et sol inj 350 mg)	DE: GE Healthcare Norvège	14 cas déclarés avec une seule notification. Effets indésirables à type de vomissements, fièvre, frissons, obnubilations
Cloramid®, Primperan®, Pylomid®, Pramido®, Pasperan®, Metocai®, Metoclam®, Metoprin®	Algérie : Saidal Group, Lam, Lad, LPA, Winthrop Pharma France : Renaudin, Sanofi Synthelabo Cuba : Medicuba Jordanie : JPM	Rapport bénéfice risque non favorable.

Partie pratique-Visite du CNPM

(Métoclopramide)	Maroc : Galenica Syrie : Medicolabs	
Polyad® (Polyvidone iodée Sol dermique 10/FI/125 ml)	LAD Pharma Algérie	Réactions allergiques à type d'érythème généralisé avec brûlures du 2ème degré superficiel, phlyctènes étendus et confluents.
Provive® (Propofol)	El-Kendi Algérie	03 cas notifiés. Effets indésirables à type de réveil peropératoire fréquent malgré des doses élevées de propofol, réveil désagréable. Narcose de mauvaise qualité, instabilité hémodynamique marquée, apnée avec disparition de toute ventilation spontanée ainsi qu'un réveil tardif et de mauvaise qualité.
Protos® (Protos®B/28 Sachet)	Servier	

2.4.2 Bilan de matériovigilance pour l'année 2015

Produit	Fabricant	Description du problème
Arginor®, ampoules buvables (Arginine)	Lad Pharma	Présence de cristaux et de dépôts noirâtres douteux
Cathéter court G14, G16, G18	Sofarm	Les aiguilles se cassent lors de leur introduction avec un risque de migration dans les veines.
Cathéter veineux central	KDM GMBH HOSPITAL Products	Problème technique : "qualité du guide" : Le guide se tord et se noue parfois sans forcer dessus.
Cathéter veineux central	Vygon	Problème technique : guide rigide et au bout tranchant.
Famisas® (Cyclophosphamide inj 500mg-200 mg)	Biochem Importateur : El kendi	Le produit ne se dissout pas et formation d'un précipité au fond des flacons.
Optime® (Fil de suture 0 AR, 1AR)	Péters	-Lâchage des points d'épisiotomie ayant nécessité plusieurs reprises avec pertes de temps d'hospitalisation et d'antibiothérapie. - Plusieurs infections des sites

Partie pratique-Visite du CNPM

		opérateurs. - 03 cas d'éviscérations. - Plusieurs blessures aux doigts des opérateurs car les noeuds effectués se ferment mal avec glissement.
Lunettes à oxygène	SHREE UMIYA SURGICAL PVT,LTD	"Problème technique" : Impossibilité de plaquer la lunette "rigide" au niveau des narines et au-dessus de la lèvre supérieure. Elle se retourne automatiquement vers l'extérieur ne permettant pas d'oxygéner le malade, et ce, quel que soit le sens et la position utilisée.
Seringue 50 ml	Saoudi mais	Fuite lors de l'utilisation
Solution DP automatisée 25 G/L 2,27 % p/2l	Baxter bioscience	Déclaration au laboratoire fabricant et prise en charge au problème
Rifampicine/Isoniazide /Pyrazinamide/Ethambutol (RHZE)	Laboratoires M 3 Médicamen Biotech LTD	Anomalies de l'homogénéité de la couleur des comprimés : taches noires sur les comprimés

2.4.3 Bilan de pharmacovigilance pour l'année 2016

Produit	Laboratoire	Description du problème
Topaal® Comprimés (Acide alginique/Hydroxyde d'aluminium colloïdal/Hydrocarbonate de magnésium/Silice hydratée précipitée amorphe : 0,2 g/0,03g /0,04g/0,13 g)	Pierre Fabre France	Rapport bénéfice/risque défavorable.
Topaal® suspension buvable(Acide alginique/Hydroxyde d'aluminium colloïdal/Carbonate de magnésium/Silice hydratée: 4 mg/0,6 mg/0,8mg/ 2,6 mg/100ml)	Pierre Fabre France	Rapport bénéfice/risque défavorable.
Sedacoron® (Amiodarone 150 mg/3ml)	EBEWE PHARMA GES mbh Nfg KG Autriche	Effets indésirables à type de thrombophlébite du membre supérieur

Partie pratique-Visite du CNPM

Amoclan®(Amoxicilline et acide clavulanique)	Hikma Pharmaceuticals Jordanie	Notification de 03 cas de douleurs abdominales. Le produit présentait une coloration jaunâtre
Imurel®(Azathioprine cp 50 mg)	Aspen Europe GMBH Allemagne	01 cas notifié d'urticaire généralisé après trois semaines de Traitement.
Imurel®(Azathioprine cp 50 mg)	Aspen Europe GMBH Allemagne	01 cas notifié Syndrome de cholestase et de cytolyse
Bupivacaine 0,5 %	B/Braun	Effets indésirables à type de trouble de la conscience, photophobie, raideur méningée évoluant dans un contexte d'apyrexie dans un cas et fébrile dans un autre cas
Taxotère®(Docetaxel)	Sanofi Aventis Pharma France	Effets indésirables à type de thrombopénie grade III, leucopénie grade IV Effets indésirables à type d'œdème, brûlures grades III et IV (face, mains, jambes, genou), neutropénie grade IV,
Lovenox®(Enoxaparine 4000 UI anti-Xa/0,4 ml)	Sanofi Aventis France	
Ephedrine aguettant®(ephedrine)	Aguettant	04 cas notifiés de Troubles du rythme et céphalées.
Encifer®(Fer saccharose inj 100 mg/5 ml)	Emcure Pharmaceuticals LTD Inde	Effets indésirables à type de polypnée intense, hypotension, frisson, tachycardie
Haldol®(Haloperidol inj 5 mg /ml) Olanzex®(Olanzapine cp 10 mg)	Janssen Cilag France Merinal Algérie	Perturbations des bilans biologiques : augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) de 10 à 15 fois la normale
Héparine sodique®(Heparine sodique inj 25 000UI)	Leo Pharma France	Augmentation anormale du taux de thrombose durant les procédures d'angioplastie
Imatib 400®(Imatinib tablets 400 mg)	Cipla Limited Inde	01 cas notifié Effets indésirables à type d'œdème généralisé grade 4
Ultravist 300®(Iopromide inj 300 mg F/50 ml)	Bayer Pharma AG Allemagne	05 cas notifiés Effets indésirables à types de réactions allergiques
Postinor-2®(Levonorgestrel)	Gedeon richter	Un lot falsifié de Levonorgestrel (Postinor-2®) en circulation en Afrique de l'Est :
Oxaliplatine Mylan®(Oxaliplatine inj 50 mg et 100 mg)	Mylan SAS France	07 cas notifiés Effets indésirables à type de prurits, fourmillements

Partie pratique-Visite du CNPM

		des extrémités, réaction cutanée généralisée, dyspnée stade IV, étouffement, rash, réaction immédiate d'hypersensibilité, plaque érythémateuse, urticaire au niveau du visage, cou puis généralisé, frissons, sueurs, vomissements, bouffées de chaleur, dyspnée, spasme laryngé, dysphonie
Paracétamol Razes®(Paracétamol inj 10 mg/ml- Fl 50 ml et 100 ml)	Razes Laboratoires Algérie	02 cas notifiés Effets indésirables à types de vertiges intenses et efficacité discutable du produit
Gripex®(Phénylpropanolamine/ Chlorphéniramine)	Pharmalliance Algérie	Rapport bénéfice/risque non favorable
Histac®(Ranitidine inj 50 mg /2ml)	Ranbaxy-LTD Inde	04 cas notifiés Effets indésirables à types de réactions locales (érythème, prurit) et systémiques (perte de connaissance, chute tensionnelle, pouls filant, nausées).
Sufenta®(Sufentanil injectable à 50 µg /10 ml,) Fentanyl Janssen®(Fentanyl injectable à 500 µg /10 ml,)	Janssen Cilag France	Mix-up entre les deux médicaments stupéfiants
Cytocristin®(Sulfate de vincristine inj 1 mg/ml)	Cipla Limited Inde	04 cas notifiés. Polyradiculonevrite
Actemera®(Tocilizumab)	Roche	Un seul cas notifié Maculopathie bilatérale (scotome au niveau des 02 yeux avec baisse de l'acuité visuelle)
Vesanoid®(Tretinoïne cp 100mg)	Cheplapharm	Excursion de la température: la lecture du moucharid accompagnant l'expédition du produit a révélé une déviation de la température de conservation durant son transport (température max de 52°C durant une période d'environ 4 h alors que la température optimale de transport et de conservation doit être située entre 15°C et 25 °C)

Partie pratique-Visite du CNPM

Depakine®(Valproate et dérivés)	Sanofi- Aventis France	avis au CNPM suite à l'accord du groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDH) modifiant les conditions de traitement pour le produit des enfants et adolescents de sexe féminin et des femmes en âge de procréer. La modification introduite par les laboratoires Sanofi- Aventis Algérie concernant la mise à jour de la rubrique "conditions de prescription et de délivrance" du Résumé des Caractéristiques des produits
Vecuron®(Vecuronium Bromure inj 4 mg)	Sun Pharmaceuticals Industries LTD Inde	10 cas notifiés Effets indésirables à types de tachycardie, hypertension artérielle

2.4.4 Bilan de matériovigilance pour l'année 2016

Produit	laboratoire	Description du problème
Bouchon bétadiné MiniCap	Baxter	L'éponge du MiniCap est partiellement détachée ou totalement détachée ou absence du bouchon
Leukeran®(Chlorambucil cp 2 mg)	Aspen	Défaut de qualité signalé des bouchons utilisés pour la fermeture des flacons (bouchons à vis défectueux avec filetage manquant).
Clamp de Barr	AMKAY Products PVT.LTD.	Une hémorragie de grande abondance chez un nouveau-né ayant été causée par un défaut de fermeture du Clamp de Barr
Famissas®(Cyclophosphamide inj 500mg)	El kendi	Le lyophilisat se cristallise sur les parois et sur les bouchons associé à un problème de dissolution qui n'est jamais complète
Drain trocart thoracique CH 20	Polymedicure (Leader)	Faible rigidité du produit entraînant un collapsus.

Partie pratique-Visite du CNPM

Gants d'examen non stériles petits N°6	SPA IMGSA	Réactions allergiques et présence de trous.
Imatinib gélule 100 mg	Cipla	Changement de couleur avec dépôts blanchâtres aux deux extrémités des gélules
Mépipvacaine inj 3% 1,5 ml	Medis	Carpules trouées au niveau du capuchon en caoutchouc.
Pansement adhésif perforé 5 cm × 18 cm	Soins et santé. URGO	« Mauvaise qualité du pansement » : décollement rapide juste après la mise en place.
Paracétamol 1 g /100ml inj	Frater-Razes	01 seul cas déclaré Changement de colocation de la solution qui devient de plus en plus jaunâtre, n'ayant pas causé d'événements indésirables suite à son administration
Poche à sang double	Terumo	Aspect jaunâtre du liquide contenu dans les poches et la présence inhabituelle d'un liquide suspect constaté envieillissant les sacs en aluminium
Produit réactif: phosphore inorganique, ALATGPT et ASATGOT	Teco Diagnostics	Non-fiabilité des produits réactifs « phosphore inorganique, ALATGPT et ASAT GOT
Seringue 20 ml	SARL IMC	Un seul cas notifié «Défaut de stérilisation»: présence d'un cheveu à l'intérieur de l'emballage et 02 cas de méningites post rachianesthésie ont été signalés
Sparadrap	Socothyd	Réactions cutanées sévères : brûlures importantes de la peau observée chez deux malades

Conclusion

La pharmacovigilance constitue un facteur important pour la santé publique afin d'assurer la sécurité des patients. Il s'agit d'un système organisé qui analyse les notifications et les informations reçues en fins d'imputabilité des effets indésirables. Ceci aboutit selon le cas au retrait de médicament ou d'un lot par une décision dont sont destinataires les pharmaciens et autres distributeurs de médicaments, comme il peut s'agir aussi d'une rumeur ou d'une désinformation confirmée par les enquêtes et les expertises tel que le cas de **Rhumafed**.

L'étude descriptive réalisée auprès des professionnels de la santé nous a permis de recenser beaucoup de cas de pharmacovigilance et d'évoquer de nombreux problèmes qui constituent un obstacle aux déclarations. Si la majorité des professionnels de la santé connaissent le concept, il reste que leur contribution se situe à un niveau faible en raison de la méconnaissance de la procédure de déclaration des EI, soit par un manque d'information soit par un désintéressement. Comme nous avons également relevé chez certains praticiens, de l'hésitation, de la méfiance et une crainte à déclarer.

Des solutions ont été proposées par les praticiens interrogés notamment une meilleure sensibilisation, une amélioration des connaissances en terme de pharmacovigilance, et une simplification des procédures de signalement d'EI, soit par une déclaration sur internet, soit directement par les patients.

La visite du CNPM et de ses départements nous a permis d'approfondir nos connaissances vis-à-vis des mécanismes de déclaration des événements indésirables. Les personnes qui nous ont bien reçues et guidées nous ont expliquées en détail les différentes méthodes de pharmacovigilance, nous avons été également informées de l'existence des fiches de déclaration sur le site web du CNPM qui peuvent être retirées ou transmises via internet par les praticiens, et de la possibilité donnée aux patients de faire leurs propres déclarations sur une fiche sans passer par un professionnel de la santé. Ces procédures sont ignorées par beaucoup de praticiens et par le public et répondent aux suggestions citées ci-dessus.

Le système de pharmacovigilance en Algérie reste jusqu'à présent non pertinent, notre pays doit donc le renforcer par une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé à travers les cursus de formation, les thèmes des rencontres scientifiques, les revues et les médias et une application stricte de la réglementation de l'information médicale.

Références bibliographiques

- [1] Kamgo Jeubou M . Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au CHU du Point G (thèse). Mali : université de Bamako. 2010
- [2] Chabas S. Enquête sur la déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes maitres de stage en Rhône Alpes (mémoire). Lyon : université Claude Bernard Lyon 1 ; 2010.
- [3] Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie Connaissance et pratique. 2^e éd. Paris : MASSON Editions ; 1998. p.109-132
- [4] Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S, histoire de la pharmacovigilance. Thérapie (2016) 71, 123-128
- [5] Histoire de la pharmacovigilance (en ligne). 2014 (consulté le 12 décembre 2016). Disponible sur : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/category/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
- [6] Faure S, Guerriaud M, Clère N. Bases fondamentales en pharmacologie. 1^{ère} éd. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2014.
- [7] La pharmacovigilance (en ligne). 2012 (consulté le 12 décembre 2016). Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/essais-therapeutiques-recherche-clinique/la-pharmacovigilance.html>
- [8] La loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé (extrait)
- [9] Poucheret P, Costentin J. Pharmacologie à l'officine Pour la délivrance éclairée de l'ordonnance. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2013.
- [10] Pierre B, Chantal L. Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique. Montréal : PU Montréal Editions; 2010.
- [11] Étude chez l'animal ou étude préclinique (en ligne). 2017 (consulté le 8 juin 2017). Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/etapes-etude-medicament/etude-animal-etude-preclinique>
- [12] Hugues FC, LE Jeunne CI, La Batide Alanore S. Thérapeutique générale Du développement à la prescription des médicaments. Paris : Frichon-Roche Editions ; 1994.
- [13] Développement et suivi des médicaments (en ligne). 2017 (consulté le 8 juin 2017). Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
- [14] Viault C. Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un médicament à libération immédiate (thèse). Nantes : université de Nantes ; 2006.
- [15] Tavalacci MP, Rongère J, Coffy-cloupet M. Santé publique Médecine légale Médecine du travail Pharmacologie. Paris : Elsevier Masson Editions; 2014.
- [16] Faure S, Guerriaud M, Clère N. Bases fondamentales en pharmacologie. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2014.
- [17] Allain P. Les médicaments 4^{ème} édition. Bouchemaine : CdM Editions, 2014
- [18] Arrêté n° 387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques.

- [19] Ghout.T. Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle (thèse). Toulouse : université Toulouse III Paul sabatier ; 2015.
- [20] Décret exécutif n° 92.286 du 6 juillet 1992 relatif à l'information médicale et scientifique sur les produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.
- [21] Romand C. Evolution de la communication des laboratoires pharmaceutiques (thèse). Grenoble : université Joseph Fourier ; 2009.
- [22] Potie L. La publicité au près du grand public pour les médicaments et objets, appareils et méthodes bénéfiques pour la santé : dispositions juridiques et contrôles (thèse). Lyon : université Claude Bernard-lyon1 ; 2013.
- [23] Référentiel des bonnes pratiques de la visite médicale des entreprises du médicament (en ligne). 2004 (consulté le 8 février 2017). Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/REFERENTIEL%20VM%20COMPLET%5B1%5D.pdf>
- [24] Décret exécutif n° 92.286 du 6 juillet 1992 relatif à la réglementation de la profession de délégué médical
- [25] Revue scientifique : définition de Revue scientifique et synonymes de Revue scientifique (français). Consulté le 4 avril 2017. Disponible sur : <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Revue%20scientifique/fr-fr/>
- [26] Bouvenot G, Eschwège E, Schwartz D. le médicament naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres. Paris :Inserm Nathan Editions.1993
- [27] Coupervent M. La communication sur le médicament Histoire, révolution et perspective des stratégies de l'industrie pharmaceutique (thèse). Angers : université Angers ; 2014.
- [28] Vial T. Pharmacovigilance française, missions, organisation et perspectives. Thérapie (2016), 71(2) :135-142
- [29] Albengers E. Pharmacovigilance I structure et activité du système français (2001). Revue française des laboratoires, 2001(2001) :39-44
- [30] BIP : Bulletin d'information de pharmacovigilance et de matériovigilance (en ligne) consulté de 03 janvier 2017. Disponible sur : www.cnpm.org.dz
- [31] Bonnes pratiques de pharmacovigilance (en ligne). 2011(consulté le 12 décembre 2016). Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
- [32] Gendron M. Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance (thèse). Paris : université de Pierre Marie Curie ;2013
- [33]Frédéric M. Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles et propositions d'améliorations (thèse).Paris : université de Pierre Marie Curie ; 2008.
- [34] Mathieu N. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la réalité (thèse), Nancy : université de Nantes ; 2008.

- [35] Schmitt E, Antier D, Dufay E, Husson M, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1^{ère} éd. Montry : société française de pharmacie clinique ; 2005
- [36] Guerlais M. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants (thèse). Nantes : université de Nantes ; 2005.
- [37] Bégaud B. Pharmaovigilance : objectifs et moyens. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Toxicologie-pathologies professionnelles, 1996, p4
- [38] Tavassoli N. Nouvelles méthodes de mesure du risque médicamenteux en pharmacovigilance (thèse). Toulouse : université de Toulouse ; 2010.
- [39] Hill C. Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator). Cardiologie/Santé publique/ Maladies métaboliques (2011) ; 40: 462–469
- [40] Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance. 2^e éd. Paris : Pradel Editions ; 1996
- [41] Articles 3 et 4, décret exécutif n°98-192 du 8 août 1998 correspondant au 3 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance
- [42] Helali A, Loumi N. Séminaire de formation des collaborateurs techniques régionaux de pharmacovigilance.
- [43] Benkimoun, Paul. Un scandale qui a renforcé la pharmacovigilance (en ligne). 2010 (mis à jour 2010, consulté le 15 janvier 2017). Disponible sur : http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance_1331285_3244.html
- [44] Thalidomide (en ligne). (mis à jour 2017, consulté le 15 janvier 2017). Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thalidomide&oldid=137109720>
- [45] L'histoire de la thalidomide – Thalidomide (en ligne). (mis à jour 2017, consulté le 14 janvier 2017). Disponible sur : <http://www.thalidomide.ca/histoire-de-la-thalidomide>
- [46] Information sur Minoxidil (en ligne). 2017 (consulté le 13 mars 2017). Disponible sur : <http://www.eukaflex.com/M3gep14Z>
- [47] Minoxidil : Tout ce qu'il faut savoir (en ligne). 2017 (consulté le 13 mars 2017). Disponible sur : <http://chauvestory.com/zoom-sur-le-minoxidil>
- [48] Effets du diéthylstilbestrol ou DES (Distilbène, Stilboestrol Borne) sur trois générations (en ligne). 2013 (mis à jour, consulté le 26 mars 2017). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Effets-du-diethylstilbestrol-ou-DES-Distilbene-Stilboestrol-Borne-sur-trois-generations-lancement-de-l-etude-du-Reseau-DES-France-soutenue-par-l-ANSM-Point-d-information>
- [49] Diéthylstilbestrol et risque de complications génitales et obstétricales (en ligne). 2013 (consulté le 26 mars 2017). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Diethylstilbestrol-et-risque-de-complications-genitales-et-obstetricales>

- [50] Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality (en ligne).2010 (consulté le 2 avril 2017). Disponible sur : <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.207>
- [51] Médicaments Avandia et Avandamet : retrait du marché - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (en ligne). 2010 (consulté le 2 avril 2017). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-Avandiamet-et-Avandamet-retrait-du-marche-Point-d-information>
- [52] Cérvastatine : Retrait des spécialités STALTOR® et CHOLSTAT® (en ligne). 2010 (consulté le 9 avril 2017). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Cervastatine-Retrait-des-specialites-STALTOR-R-et-CHOLSTAT-R>
- [53] La cérvastatine, retirée du marché mondial (en ligne). (Consulté le 9 avril 2017). Disponible sur : <http://www.e-sante.fr/cervastatine-retee-marche-mondial/actualite/1348>
- [54]Thelin (sitaxentan) : retrait du marché (en ligne).2010 (Consulté le 21 avril 2017). Disponible sur : https://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_thelin
- [55]Thelin® (sitaxentan) : retrait mondial du marché (en ligne).2010 (Consulté le 21 avril 2017). Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Thelin-R-sitaxentan-retrait-mondial-du-marche-Communique>
- [56]Médiator scandale sanitaire (en ligne). 2011 (consulté le 5mai 2017). Disponible sur <http://www.lefigaro.fr/sante/scandale-du-mediator.php>
- [57] Pouchard A. L'affaire du Médiator, le point si vous avez raté un épisode (en ligne). 2012 mis à jour en 2013(consulté le 5 mai 2017). Disponible sur http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode_1804954_1651302.html
- [58] Michelet F. Utilisation de nombreux outils en pharmacovigilance : à propos du retrait de benfluorex (thèse). Rennes :université de Rennes ;2010.
- [59] Cabut S, Santi P. Le scandale Diane 35, antiacnéique détourné en pilule (en ligne). 2013 (consulté le 5avril 2017). Disponible sur http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/28/le-scandale-diane-35-antiacneique-detourne-en-pilule_1815006_1651302.html
- [60] Le médicament Diane 35 de retour sur le marché à la mi-janvier (en ligne). 2014 (consulté le 3avril 2017). Disponible sur http://www.lemonde.fr/sante/article/2014/01/14/le-medicament-anti-acne-diane-35-de-retour-sur-le-marche-mi-janvier_4347472_1651302.html
- [61] Suzzi L. Contraception hormonale et risque thromboembolique : synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3^e et 4^e générations, ainsi que Diane 35 (thèse). Lorraine : université de Lorraine ; 2015.
- [62] Ould khettab D, Alilat F .La polémique autour du RHB vire au scandale sanitaire (en ligne). 2016 (consulté le 4 mai 2017). Disponible sur <http://www.jeuneafrique.com/384493/societe/algerie-polemique-autour-rhb-vire-scandale-sanitaire/>

[63] Le rapport d'expertise sur RHB finalement publié (en ligne). 2017(consulté le 4 mai 2017). Disponible sur <http://dentistes-algeriens.blogspot.com/2017/01/rapport-d-expertise-sur-rhb-rahmat-rabi.html>

[64] Hamadache I. La formule chimique du Rahmet rabbi enfin dévoilée (en ligne). 2016 (consulté le 4 mai 2017). Disponible sur <http://www.tribunelecteurs.com/2016/12/17/la-formule-chimique-de-rahmet-rabbi-enfin-devoilee-par-un-laboratoire-etatique-accablant/>

[65] Idir A. Scandale : saidal commercialise l'hypertenseur dans l'emballage d'un antigrippal (en ligne). 2011 (consulté le 6 avril 2017). Disponible sur <http://www.algeronline.com/la-une/scandale-saidal-commercialise-un-hypertenseur-dans-lemballage-dun-antigrippal>

[66] Djama Y. Rumeurs à propos de Rhumafed, aucun danger, rassure saidal (en ligne). 2011 (consulté le 6 avril 2017). Disponible sur <http://www.algeria.com/forums/health-science/28555-attention-au-rhumafed-de-saidal.html>

[67] Erreur de conditionnement dans un lot Rhumafed : Saidal dément catégoriquement (en ligne). 2017 (consulté le 6 avril 2017). Disponible sur <http://www.elmoudjahid.com/fr/actualites/106082>

[68] Aucun produit cardiotonique dans les boites de Rhumafed (en ligne). 2017 (consulté le 6 avril 2017). Disponible sur <http://www.lematindz.net/news/23595-rhumafed-est-conforme-selon-saidal.html>

[69] Gazzane H. Trajectoire troublante de poly implant prothèse (en ligne). 2011 (consulté le 4 avril 2017). Disponible sur <http://www.lefigaro.fr/societes/2011/12/24/04015-20111224ARTFIG00307-la-trajectoire-troublante-de-poly-implant-prothese.php>

[70] Marrel M. Matériovigilance et règles de mise sur le marché de dispositifs médicaux sur mesure à usage prothétique dentaire en France (thèse). Lyon : université de Lyon ; 2012

[71] L'incroyable contenu des prothèses frauduleuses PIP (en ligne). 2012 (consulté le 2 avril 2017). Disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/01/02/16582-lincroyable-contenu-protheses-frauduleuses-pip>

[72] Informations relatives au risque de LAGC chez les patientes porteuses de prothèses mammaires (en ligne). 2015 (consulté le 2 avril 2017). Disponible sur http://www.dr-kron-chirurgie-esthetique.com/actualite_chirurgie_plastique.php?ref=17

[73] Dernières informations sur l'affaire PIP, le grand déballage (en ligne). 2012 (consulté le 4 avril 2017). Disponible sur <http://porteuses-de-protheses-mammaires-pip.over-blog.com/article-dernieres-informations-sur-l-affaire-pip-le-grand-deballage-96035094.html>

[74] Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale (en ligne). 2012 (consulté le 5 avril 2017). Disponible sur http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html

[75] Salomon D. Prothèses PIP : les effets indésirables « anormalement fréquents » (en ligne). 2013 (consulté le 2 avril 2017). Disponible sur <https://destinationsante.com/protheses-pip-des-effets-indesirables-anormalement-frequents.html>

[76] Tropet Y, Oulharj S, Pauchot J. PIP breast implants : a serie of 217 explant (communication). 2013 (consulté le 5 avril 2017). Disponible sur <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/02/pages-123-131.pdf>

[77]Thuilier J. Dictionnaire des médicaments. Collection sciences médicales et santé ;1994

[78]Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine J, Tchiakpé L. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Elsevier Masson Editions ; 2008.

[79]Prudhomme C. Guide des médicaments. 3^{ème} éd. Toulouse : Maloine Editions. 2001

[80]Petit manuel des troubles d'origine médicamenteuse. Mieux prescrire Editions ;2014

Résumé

Le médicament est une substance active qui nécessite du temps et de l'argent pour son élaboration en passant par des essais précliniques et des essais cliniques pour assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité ; en effet, le médicament peut engendrer des effets indésirables de fréquence et de gravité variables, attendus ou inattendus, pour cela, on exige une surveillance post-AMM, celle-ci implique la pharmacovigilance, cette dernière est un sujet d'actualité qui est né suite à des scandales médicamenteux, elle consiste à identifier, évaluer et prévenir les effets indésirables résultant de l'usage de produits de santé en faisant appel à différentes méthodes.

Les professionnels de la santé jouent un rôle primordial dans la notification et la déclaration des effets indésirables, l'information des patients et la participation aux enquêtes de pharmacovigilance. Dans notre travail on a constaté que la pharmacovigilance algérienne souffre de beaucoup d'obstacles tels que : le manque de coopération des professionnels de la santé qui expriment leur hésitation et leurs craintes, la méconnaissance de la pharmacovigilance et de ses méthodes, la sous-estimation des effets indésirables... et pour pallier à ce problème, la sensibilisation reste le meilleur moyen.

Mots-clés : pharmacovigilance, médicament, effet indésirable, professionnel de la santé, notification, collaboration.

Abstract

The drug is an active substance that requires time and money for its development through preclinical trials and clinical trials to ensure its quality, safety and efficiency ; indeed, the drugs may cause undesirable effects of different frequency and severity, expected or unexpected, for it, post-marketing surveillance is required, which involves pharmacovigilance, the latter consists of identifying, evaluating and preventing adverse reactions resulting from the use of health products, using different methods.

Healthcare professionals play a primary role in notification and reporting of adverse reactions, inform the patient and participation in pharmacovigilance surveys ; in our work, it was found that Algerian pharmacovigilance suffers from many obstacles such as : the lack of cooperation of health professionals who express their hesitation and fears, the lack of knowledge of pharmacovigilance and its methods the underestimation of undesirable effects..., to overcome this problem, the sensitization remains the best mean.

Keywords : pharmacovigilance, drug, undesirable effects, healthcare professional, notification, collaboration.