

MINISTERE DE L'EDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE – UN BUT – UNE

FOI  
UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)

Année Universitaire 2004-2005

N°

**TITRE :**

**ETUDE SUR LA PHARMACOVIGILANCE AU MALI  
CAS DU DISTRICT DE BAMAKO**



**THESE**

*Présentée et Soutenue Publiquement le 25/Juin/ 2005 devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du MALI par Melle **Mariam SIDIBE** pour obtenir le grade de docteur en Pharmacie (Diplôme d'État)*

**JURY**

**PRESIDENT**

**Pr Ousmane DOUMBIA**

**MEMBRES**

**Dr Benoit Y. KOUMARE**

**Dr Daouda M. TOURE**

**CODIRECTEUR**

**Dr Samba DIOP**

**DIRECTEUR**

**Pr Hamar A. TOURE**

## ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES

2<sup>EME</sup> ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **Madame COULIBALY Fatoumata TALL** - CONTROLEUR DE TRESOR

## LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	OrthopédieTraumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-ptisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

### D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	OrthopédieTraumatologie, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL

### 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophthalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL

### D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr. Flabou Bougoudogo	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie-Mycologie

## 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr.Massa SANOGO	Chimie Analytique

## 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie - Virologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIB	Immunologie
Mr Souleymane DALLO	Bactériologie-Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique

## 5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie-Mycologie
Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bokary SACKO	Biochimie

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, <b>Chef de DER</b>
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA

Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro-entérologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE  
Mr Bah KEITA  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Somita KEITA  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Mamadou DEMBELE

Pédiatrie  
Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Dermato-Leprologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Médecine Interne

## 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamady KANE  
Mme Tatiana KEITA  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Adama D. KEITA  
Mme SIDIBE Assa TRAORE  
Mme Habibatou DIAWARA

Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Endocrinologie  
Dermatologie

## 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mme Habibatou DIAWARA  
Mr Mahamadou B. CISSE  
Mr Arouna TOGORA  
Mme DIARRA Assétou SOUCKO  
Mr boubacar TOGO  
Mr Mahamadou TOURE  
Mr Idrissa A. CISSE  
Mr Mamadou B. DIARRA  
Mr Anselme KONATE  
Mr Moussa t. DIARRA  
Mr souleymane DIALLO  
MrSouleymane COULIBALY  
Mr Daouda K. MINTA  
Mr Sounkalo DAO

Psychiatrie  
astro-entérologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Cardiologie  
Dermatologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pédiatrie  
Radiologie  
Dermatologie  
Cardiologie  
Hépatogastro-Entérologie  
Hépatogastro-Entérologie  
Pneumologie  
Psychologie  
Maladies Infectieuses  
Maladies Infectieuses

## **5. ASSISTANT**

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

## **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEUR**

Mr Boubacar Sidiki CISSE  
Mr Gaoussou KANOUTE

Toxicologie  
Chimie Analytique, **Chef de D.E.R.**

### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Ousmane DOUMBIA  
Mr Drissa DIALLO

Pharmacie Chimique  
Matières Médicales

### **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Boulkassoum HAIDARA  
Mr Elimane MARIKO

Législation  
Pharmacologie

### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Alou KEITA  
Mr Ababacar I. MAIGA  
Mr Yaya KANE

Galénique  
Toxicologie  
Galénique

## **D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE**

### **1. PROFESSEUR**

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

### **2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE**

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

### **3. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Bocar G. TOURE  
Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Massambou SACKO  
Mr alassane A. DICKO

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

### **5. ASSISTANTS**

Mr Samba DIOP

Anthropologie Médicale

Mr seydou DOUMBIA  
Mr Oumar THIERO

Epidémiologie  
Biostatistique

### **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA  
Mr Bouba DIARRA  
Mr Salikou SANOGO  
Mr Boubacar KANTE  
Mr Souléymanne GUINDO  
Mme DEMBELE Sira DIARRA  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Yaya COULIBALY

Botanique  
Bactériologie  
Physique  
Galénique  
Gestion  
Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Législation

### **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Eric PICHARD  
Pr. Mounirou CISSE  
Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Pathologie Infectieuse  
Hydrologie  
Biochimie

## **DEDICACES**

*Après avoir rendu grâce à Allah le tout puissant de m'avoir permis de réaliser ce travail, je le dédie*

### **A ma grand-mère Mariam SIDIBE**

Que pourrais-je dire, que pourrais-je faire pour te montrer que je t'aime.

Tu es et demeure l'une des affections, l'une des tendresses dans lesquelles j'ai puisé l'énergie et le courage nécessaire pour réaliser ce travail. Dieu a écouté tes prières.

Merci pour l'amour, pour ton cœur très aimant à mon endroit.

Ce travail est le signe de toute la reconnaissance que je te porte.

### **A mon père Toumani SIDIBE**

Ta rigueur et ton sens de responsabilité ont très tôt captivé mon esprit.

A travers toi, j'ai appris l'importance qui pouvait avoir une famille.

Je me souviendrai toujours des premières leçons que tu me donnais quand j'étais enfant

Tu as toujours cru en moi, ce travail je le veux comme témoin de l'exemple que tu as représenté pour moi.

### **A ma mère Aissata SIDIBE**

Oh mère, tendresse, affection, voici ce que tu as été toujours pour moi. Ce travail est le produit de tes douleurs, celui de l'enfantement, des angoisses, et des efforts que tu as consenti tout le long de ma formation.

Ton affection, ton cœur bienveillant nous a toujours accompagné dans la recherche du travail bien fait et du savoir.

Reçois ce travail en guise de reconnaissance et d'amour que te porte ta fille qui t'aime tant.



## REMERCIEMENTS

- A mes encadreurs

Pr Hamar Alassane TRAORE

Dr Samba DIOP

Dr Kassoum Kayentao

*Nous vous sommes reconnaissants pour l'encadrement reçu .Vous avez fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. C'est l'occasion pour nous de vous exprimer toute notre reconnaissance et espérons vous faire honneur dans l'avenir*

- A mon tonton Mamedi SIDIBE

Tu as été toujours là quand il le fallait. Tu m'as considérée comme une fille.

Tu es pour moi un exemple. Je te dédie ce travail en guise de reconnaissance.

- A mes tantes Awa SIDIBE, Penda SIDIBE

Votre gentillesse m'a toujours réconforté. Merci pour toute la tendresse que vous avez eue à mon égard.

- A mes frères et sœurs : Moussa, Maimounatou, Fatim et Awa SIDIBE

Ensemble nous avons partagé des peines et des joies, vous m'avez beaucoup aidée dans les moments difficiles, sachez que je compterai toujours sur vous et vous réitère toute ma disponibilité.

- A mes amis : Léa DAO, Mariam T DIARRA, Mamadou DEMBELE, Alassane DIAKITE, Fousseyni DIAKITE, ISSIAKA DEMBELE, Awa

TOGOLA, Abdrahamane ANNE, Seydina DIAKITE, Réunion SAYE,  
Aissata SIDIBE

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Ousmane DOUMBIA**

**Maître de conférence agrégé en pharmacie chimique.**

*Vous nous faites un grand honneur et beaucoup de plaisir en acceptant malgré vos multiples occupations de présider notre jury. Votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait et votre capacité de transmettre vos connaissances font de vous un maître exemplaire. Pour nous vous êtes et resterez un modèle à suivre.*

### **A notre Maître et juge**

**Dr Benoit Y. KOUMARE**

**Chef de service de la pharmacie Hospitalière du CHU du Point « G »**

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges nous honore. Nous reconnaissons en vous des qualités d'enseignant juste et rigoureux. Votre esprit d'ouverture et votre amour du travail bien fait font de vous un exemple à envier et à suivre.*

*Veillez trouver ici l'expression de toute notre admiration et de notre profond respect.*

### **A notre Maître et juge**

**Dr Daouda Makan TOURE**

Chargé de pharmacovigilance de la Direction de la Pharmacie et du Médicament

Notre premier contact avec vous a été très agréable. Votre simplicité, votre disponibilité et votre rigueur dans la démarche scientifique font de vous un modèle à suivre.

*Veillez accepter cher maître toute notre reconnaissance.*

**A notre Maître et Codirecteur de Thèse**

**Dr Samba DIOP**

**Enseignant-chercheur en Ethologie–écologie humaine, Anthropologie et  
Éthique publique, sociétale / Bioéthique - DER de Santé publique.**

**Chef de l'Unité d'Enseignement, de formation et de recherche en sciences  
humaines, sociales et éthique à l'Initiative de Recherche – Formation sur le  
VIH –Sida / Tuberculose / Human Studies Unit Head**

*Vous nous avez fait aimer la recherche scientifique, l'occasion nous est donnée aujourd'hui  
de vous dire merci pour tout ce que vous nous apprenez et toute cette rigueur que nous avons  
appris de vous. Votre sens de la discipline et votre sociabilité sont sans pareils.*

*Nous espérons être toujours dignes de vous et de votre encadrement*

*Merci encore pour tout.*

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Professeur Hamar Alassane TRAORE**

**Professeur titulaire de médecine interne**

**Professeur des Universités, chef des Services de Médecine Interne et des  
Maladies Infectieuses du CHU du Point « G »**

*Votre raisonnement scientifique raffiné, votre simplicité, votre humilité et votre obstination  
pour le travail bien fait ont forcé notre admiration.*

*Nous vous sommes reconnaissants pour l'encadrement reçu .Vous avez fait de nous ce que  
nous sommes aujourd'hui. C'est l'occasion pour nous de vous exprimer toute notre  
reconnaissance et espérons vous faire honneur dans l'avenir*

## **ABREVIATIONS**

- ***AFSSAPS*** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ***AMM*** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ***AINS*** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ***AAS*** : Acide Acétyl Salicylique
- ***CHU*** : Centre hospitalo-universitaire
- ***CNVP*** : Centre national de pharmacovigilance.
- ***CRPV*** : Centre régional de pharmacovigilance.
- ***DPM*** : Direction de la pharmacie et du médicament
- ***EI*** : Evènement indésirable.
- ***EIM*** : Evènement Indésirable Médicamenteux
- ***INPS*** : Institut National de Prévoyance Social
- ***OMS*** : Organisation Mondiale de la Santé.
- ***PPM*** : Pharmacie Populaire du Mali.
- ***PPS*** : Prestataires de Soins de Santé

## **GLOSSAIRE**

### **ABUS**

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

### **AGENCE DU MEDICAMENT**

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

### **ALERTE ou SIGNAL**

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

### **BANQUE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE**

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

### **BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE**

Ensemble de recommandations destinées à garantir :

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

### **CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

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

### **COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**

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

### **COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE**

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

### **COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

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

### **CONFIDENTIALITE**

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

accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit rester confidentielle.

### **EFFET INDESIRABLE**

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

### **EFFET INDESIRABLE GRAVE**

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

### **EFFET INDESIRABLE INATTENDU**

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

### **ENQUETE**

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

### **EVENEMENT INDESIRABLE**

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

### **ETUDE 'CAS-TEMOIN**

Recherche dans le passé de deux groupes de sujets, l'un ayant présenté l'effet indésirable étudié (les cas), l'autre ne l'ayant jamais présenté (groupe témoin), une exposition a un ou plusieurs facteurs étudiés. Ces études sont rétrospectives (recherche de l'exposition dans le passé) même si l'inclusion des cas et témoins se fait de manière prospective. Les cas doivent être représentatifs de la population présentant l'effet indésirable et les témoins représentatifs de la population d'ou

sont issus les cas. Les enquêtes cas-temoins sont plus rapides et moins onéreuses que les autres enquêtes. Elles sont intéressantes si l'effet indésirable est rare et permettent l'étude simultanée de plusieurs facteurs de risque. Cependant, le niveau d'exposition au facteur de risque et la fréquence globale de l'effet indésirable sont parfois difficiles à établir. Par ailleurs, elles sont sources de biais et le choix des témoins est difficile

## **ETUDE DE COHORTE**

Selon le Petit Larousse Illustré, une cohorte est «un ensemble d'individus ou de couples ayant vécu un même évènement au cours d'une même période ». Pour faire partie d'une cohorte, les individus doivent bien sûr pouvoir être identifiés et retrouvés ou suivis dans le temps. Les éléments de définition d'une cohorte que l'on peut retenir sont: un ensemble d'individus, ayant vécu un même évènement au cours d'une même période, identifiables, et suivis dans le temps

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

- une population de patients ;
- traités ou non par un (ou des) médicament(s) ;
- identifiés ;
- suivis après le début du traitement pour être en mesure de détecter ;
- mieux connaître ou quantifier un phénomène.

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

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

## **FICHE DE RECUEIL D'EFFET INDESIRABLE**



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

### **IMPUTABILITE**

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

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

### **INFORMATIVITE**

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

### **INTENSITE**

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

- faible : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient,
- moyen : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient,
- fort : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

## **MEDICAMENT**

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

## **MESUSAGE**

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

## **NOTIFICATEUR**

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

## **NOTIFICATION**

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

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

Cette notification peut être:

- spontanée
- obligée

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

La notification se fait :

- sur un document
- au centre de pharmacovigilance dont « dépend » le praticien.

La notification fait figurer:

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

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

### **NOTIFICATION VALIDEE**

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

### **PATIENT**

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

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

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

Un patient peut être hospitalisé ou externe.

### **PHARMACOVIGILANCE**

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

## **PROFESSIONNELS DE LA SANTE**

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

## **RAPPORT PERIODIQUE**

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

Elle doit comporter notamment, pour la période de référence :

- le nombre total de notifications signalées ;
- le nombre de notifications en fonction de la nature de l'effet indésirable présumé ;
- le nombre et la description ou les caractéristiques des effets indésirables graves ;
- le caractère de nouveauté des effets en matière de nature, fréquence, gravité ;
- les facteurs favorisant éventuellement la survenue ou la gravité des effets ;
- une analyse spécifique des notifications survenues à l'étranger permettant de situer ces informations par rapport aux données existantes en France ;
- toute proposition susceptible de diminuer le risque ou la gravité des effets signalés ;

- le nombre d'unités distribuées ainsi que tout élément permettant d'estimer le nombre de patients exposés ;
- un recueil de publications relatives à la pharmacovigilance des médicaments concernées.

### **RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHE**

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

### **RESPONSABLE DE PHARMACOVIGILANCE**

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

### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)**

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

### **STRUCTURE DE PHARMACOVIGILANCE**

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

## **SOMMAIRE**

<b>1. INTRODUCTION</b> -----	<b>1</b>
<b>2. GENERALITES</b> -----	<b>6</b>
<b>3. METHODOLOGIE</b> -----	<b>26</b>
<b>4. RESULTATS</b> -----	<b>29</b>
<b>5. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</b> -----	<b>64</b>
<b>6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS</b> -----	<b>68</b>
<b>7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> -----	<b>70</b>

## **ANNEXES**

## 1. INTRODUCTION

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) est accordée à une nouvelle spécialité, cela signifie que les effets indésirables reconnus pendant plusieurs années peuvent être considérés comme acceptables compte tenu du bénéfice thérapeutique apporté. Le jugement alors porté sur le médicament est incomplet et temporaire.

En fait les effets cliniques qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament ne portent que sur un nombre limité d'individus. Ainsi un effet secondaire peu fréquent peut passer inaperçu lors des essais cliniques conduits en vue de l'obtention de l'A.M.M, alors il peut se poser un problème parfois grave dès lors que l'effectif de la population exposée augmente. L'expérience montre que les effets indésirables qui risquent d'amener le retrait du produit du marché sont des effets indésirables graves dont l'incidence est si faible qu'ils étaient indétectables avant la mise sur le marché de ces médicaments. Une fois accordée par les autorités, l'A.M.M. cela ne signifie pas que le médicament est d'une sécurité absolue : elle indique simplement que jusqu'à présent aucun accident inacceptable (par sa gravité ou par sa fréquence) n'a pu être détecté.

En d'autres termes, elle exprime que le produit apparaît « raisonnablement sûr ». Mais le profil de tolérance d'un médicament ne pourra être déterminé avec plus de précision qu'après sa commercialisation, c'est-à-dire que le médicament aura été prescrit dans les conditions usuelles, dans la population générale, chez un grand nombre de sujets au bout de plusieurs années.

La sécurité d'emploi d'un médicament dépend de nombreux paramètres impossibles à prévoir : les pratiques thérapeutiques, l'état de santé des patients, les facteurs environnementaux, etc. Autant de paramètres qui relèvent combien les conditions des essais cliniques peuvent être éloignées de la pratique courante. Les circonstances des essais cliniques par les laboratoires sont plus rigoureuses

et mieux contrôlées que celles rencontrées sur le terrain et l'utilisation des médicaments dans les conditions imprévues peut relever des problèmes indépendants de l'effet thérapeutique. Il reste donc après la commercialisation de toute nouvelle spécialité pharmaceutique à préciser les effets indésirables reconnus pendant des essais cliniques et à découvrir des effets indésirables rares ou très rares. De graves effets ou interactions médicamenteuses qui apparaissent à long terme sont inexplorées.

Cependant, de nombreuses publications ont souligné les conséquences délétères des effets indésirables médicamenteux, que ce soit en terme de morbidité et mortalité, d'hospitalisation ou encore de coûts médicaux.

Depuis 20 ans, les événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments sont la première cause iatrogène conduisant à une admission en milieu hospitalier et aux soins intensifs ou survenant durant l'hospitalisation.

Les problèmes médicamenteux et notamment les effets indésirables, sont en outre responsables de plus de 20% des cas de ré hospitalisations observées dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital (Steel, 1981 ; Lakshmanan 1986 ; Bigby, 1987 ; Leape 1991 ; Frankl, 1991 et Darchy, 1999).

Un nombre considérable d'études ont été effectuées pour déterminer l'incidence d'effet indésirable, entraînant une hospitalisation ou survenant pendant un séjour hospitalier. Il a été estimé dans une analyse récente basée sur 39 études prospectives réalisées aux U.S.A. que l'incidence d'effet indésirable de toute sévérité confondue s'élevait à 10,9% pendant un séjour hospitalier, 2,1% des effets indésirables étant jugés sévères. En outre, environ 5% des patients sont admis à l'hôpital en raison d'un effet indésirable sévère et plus de 0,3% des effets indésirables engendrent un décès. Les effets indésirables représenteraient entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cause de décès aux U.S.A, les conséquences liées aux événements indésirables en milieu hospitalier en terme de durée de séjour, de mortalité et de coûts sont considérables. Le nombre de jours additionnels dû à un effet indésirable a été estimé entre 1,9 et 2,2 jours, et à 4,6 jours pour les effets



indésirables évitables. La présence d'un effet indésirable multiplie par deux le risque de décès, en outre, le coût annuel engendré par les effets indésirables pour un hôpital universitaire de 700 lits aux U.S.A. a été estimé à 5,6 millions de dollars, les effets indésirables évitables contribuant à eux seuls à raison de 2,8 millions de dollars. (Lazarou, 1998).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), les réactions indésirables aux médicaments sont une cause de mortalité importante dans certains pays (elles se situent entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> rang). Le pourcentage des hospitalisations dues à ces réactions oscille entre 10 et 20 % (Bond, Raehl et Franke, 2001, *op. cit*). Ce phénomène a de graves répercussions économiques sur les services de soins, et certains pays ne consacrent pas moins de 15 à 20 % de leur budget de la santé aux problèmes liés aux médicaments.

Il a été récemment évalué qu'entre 12 000 et 16 000 hospitalisations en Suisse sont causées par des effets indésirables consécutifs à un traitement superflu ou inadapté, dont le coût annuel direct serait de 70 à 100 millions de francs suisses, (soit 40 milliards de francs CFA). Etant donné qu'environ 28% des événements indésirables liés aux médicaments semblent évitables, il apparaît justifié de multiplier les efforts vers des mesures préventives visant à diminuer l'incidence d'effet indésirable en milieu hospitalier (Bates, 1995 ; Classen, 1997 ; Bates, 1997 et Lepori, 1999).

La situation dans les pays en développement mérite de retenir particulièrement l'attention des pouvoirs publics, des comités d'éthique et en général de la société civile.

En effet, les chiffres de l'O.M.S indiquent que 77 % environ de l'ensemble des cas de médicaments contrefaits et de qualité inférieure concernent les pays en développement[39]

De récentes études françaises ont montré qu'un certain nombre d'effets indésirables médicamenteux étaient "évitable". La prise en compte de

l'évitabilité peut conduire à une meilleure adaptation de l'information et de la formation sur la qualité de la prescription médicamenteuse ; en vue d'améliorer la qualité des soins des patients pris en charge. Ainsi, les autorités de santé orientent désormais leur action sur la prévention de la iatrogénie et un concept émergeant en pharmacovigilance apparaît nettement *l'évitabilité*.

L'étude de l'évitabilité identifie, dénombre et décrit les effets indésirables pouvant être prévenus et cherche à proposer des actions préventives pour diminuer le risque médicamenteux, des études principalement anglo-saxonnes rapportent que 60% en moyenne des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux seraient évitables [36].

La surveillance de la sécurité d'emploi du médicament est devenue une préoccupation qui, au début des années 1970 a justifié la mise en place d'un système de pharmacovigilance aux USA

Cette notion reste encore relativement récente, peu envisagée au Mali, c'est ainsi que nous avons voulu initier cette étude au cours de la quelle, nous tenterons de décrire la réalité de la pharmacovigilance dans le District de Bamako.

### **1.1 Objectif général**

L'objectif général de l'étude a été de faire une étude pilote sur la pharmacovigilance dans le District de Bamako.

### **1.2 Objectifs spécifiques :**

Les objectifs spécifiques ont été surtout de :

- Décrire la pharmacovigilance ;
- Sonder l'opinion des prestataires de soins de santé, quant à la qualité des médicaments disponibles dans le District de Bamako et à la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché ;

- Dresser un état de lieux des évènements indésirables dans le district de Bamako ;
- Déterminer la prévalence des évènements indésirables chez les patients en consultation dans le district de Bamako ;
- Déterminer les facteurs favorisant les évènements indésirables chez les patients dans le district de Bamako.
- faire des recommandations à partir des résultats obtenus.

## 2. GENERALITES

### 2.1. La pharmacologie clinique

La pharmacologie étudie les interactions entre médicaments et organisme vivant. Longtemps confiné à l'analyse expérimentale sur la cellule ou l'animal, le champ de la pharmacologie s'est étendu à l'étude scientifique du devenir des médicaments dans l'organisme humain : c'est la pharmacologie clinique.

L'O.M.S définit la pharmacologie clinique comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage :

- ❖ Etude des réponses à l'administration des substances : pharmacodynamie humaine (phases I, II) ;
- ❖ Evaluation de l'efficacité des médicaments : essais cliniques (phases II, III) ;
- ❖ Etude de la destinée des molécules dans l'organisme: pharmacocinétique ;
- ❖ détection, évaluation, compréhension et prévention des risques d'effets indésirables des médicaments : *la pharmacovigilance* ;
- ❖ Détection, évaluation, surveillance du potentiel additif des médicaments et substances licites : *la pharmacodépendance* ;
- ❖ Evaluation des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament par l'analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité du médicament avant et après l'A.M.M. : *la pharmacoéconomie* ;
- ❖ Caractérisation de l'utilisation des médicaments dans les différentes populations ou groupes : *pharmacoépidémiologie* ;
- ❖ Variation des effets ou de la cinétique des médicaments en fonction des caractères et génétiques de l'individu : *la pharmacogénétique* ;
- ❖ Interactions multidirectionnelles entre le médicament, ses partenaires et la société : *pharmacologie sociale*.

## 2.2 Pharmacovigilance :

La vigilance est une notion qui regroupe les concepts liés à l'apparition d'un effet néfaste:

- ❖ Détection de l'effet ;
- ❖ Etablir sa réalité ;
- ❖ Imputer la causalité ;
- ❖ Mettre en place un suivi prospectif ;
- ❖ Prendre les mesures appropriées.

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables chez l'homme. C'est la partie de la pharmacologie clinique spécialisée dans l'étude des réactions nocives des médicaments avec comme objectifs :

- Déceler la survenue d'éventuels effets indésirables ;
- Evaluer le rapport efficacité/ risque ;
- Permettre aux responsables des laboratoires pharmaceutiques concernés de prendre les mesures urgentes pour la modification de l'information sur le produit en question.

La pharmacovigilance est donc une pratique visant à améliorer nos connaissances sur la nature et la fréquence des effets indésirables des médicaments. Elle est justifiée par la nécessité individuelle et collective d'optimiser et de rationaliser leur utilisation afin d'améliorer la sécurité des malades. Elle est organisée selon des modalités adaptées à chaque niveau : mondiale, nationale ou régionale.

Les intoxications aiguës, accidentelles, suicidaires, ou criminelles sont du ressort de la toxicologie.

### 2.2.1. Le centre mondial de pharmacovigilance de l’OMS

En 1963, la 16<sup>ème</sup> assemblée générale de l’Organisation Mondiale de la Santé a invité des états membres à entreprendre un recueil systématique des observations des effets néfastes à l’échelon de leur territoire. Ce projet pilote, considéré comme l’acte de naissance officiel de la pharmacovigilance, a entraîné la création de centres nationaux au niveau des 10 puis dans 12 pays (Allemagne Fédéral, Australie, Canada, Danemark, Etats-Unis, Grande Bretagne, Irlande, Norvège, Nouvelle Zélande, Pays Bas, Suède, Tchécoslovaquie)

Grâce à l’appui des Etats-Unis, un centre mondial expérimental chargé de rassembler et de faire circuler les informations en provenance des 12 pays à fonctionner de Février 1968 à Décembre 1970 à Alexandria (Virginie, Etats-Unis d’Amérique).

C’est en 1971 que l’OMS crée le centre mondial de la pharmacovigilance (*WHO Drug Monitoring Center*) logiquement implanté dans ses locaux à Genève.

En 1978, à la suite d’un accord entre l’OMS et le gouvernement de la suède, les structures techniques (informatique, impression, correspondance...) du système international sont transférés à Uppsala dans le service suédois des médicaments qui est aussi nommé le *WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring*.

Beaucoup de pays dont la Tunisie collaborent officiellement et régulièrement à ce système international.

Les fonctions du *Collaborating Center* sont essentiellement de :

- ❖ Rassembler et d’analyser les notifications qui lui sont transmises sous forme codifiée par les centres nationaux ;
- ❖ Centraliser, pour les répercuter aux états membres, les décisions qui peuvent être prises par un pays dans le domaine de la sécurité des médicaments ;
- ❖ Maintenir par la télécommunication et réunions périodiques, un contact permanent entre les différents centres nationaux.

### 2.2.2. La pharmacovigilance en France

Le réseau public français de pharmacovigilance comporte 3 niveaux :

- ❖ La veille est exercée en premier lieu par l'ensemble des professionnels de santé qui ont l'obligation légale de notification aux centres régionaux de pharmacovigilance, et ce depuis 1984 : date du premier décret instaurant la pharmacovigilance en France, obligation reprise et étendue aux pharmaciens ainsi qu'au personnel infirmier et aux sages-femmes, par les décrets de 1995 transposant un règlement européen datant de 1993. Cette obligation de notification concerne l'effet indésirable grave (qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou se traduit par une anomalie ou malformation congénitale) ou inattendu (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas avec le résumé des caractéristiques du produits c'est-à-dire avec le texte de l'AMM transcrit dans la monographie du dictionnaire Vidal) ;
- ❖ Un 2<sup>ème</sup> niveau est constitué par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance couvrant le territoire français. Cette distribution régionale particularise le système français et favorise les échanges sur le terrain avec les professionnelles de santé. Les centres régionaux sont les nœuds du réseau ainsi formé et sont chargés de conduire des enquêtes. Pour leur part, les laboratoires pharmaceutiques doivent transmettre obligatoirement aux autorités de santé 2 types de déclaration : les déclarations immédiates d'effets indésirables (Fiches CIOMS1) et les rapports périodiques de pharmacovigilance (ou PSUR, *periodic safety update repor*).
- ❖ Décentralisé pour le recueil et la validation de l'information, le réseau est centralisé au niveau de l'AFSSAPS et de la communication nationale de pharmacovigilance auquel est adjoit un comité technique de

pharmacovigilance. C'est à ce 3<sup>ème</sup> niveau qu'est perçue une alerte qui fait décider la mise en œuvre d'une enquête pouvant mener le directeur général de l'AFSSAPS à l'intérieur pour modifier le résumé des caractéristiques d'un produit, d'inscrire sur une liste de prescription particulière, ou encore pour suspendre ou retirer son AMM.

### ***Démarche clinique de la pharmacovigilance en France***

Les 2 étapes principales de la pharmacovigilance reposent sur un jugement clinique: la détection d'un signal et la recherche d'une relation de causalité.

#### **a) Signal**

Les communautés médicales et scientifiques acceptent que la notification spontanée soit la méthode la plus efficace et la moins coûteuse pour détecter un effet indésirable non prévisible, c'est à dire non lié à la toxicité connue d'une structure chimique ou d'un mécanisme d'action. Il s'agit du signalement par un professionnel de santé à une instance spécialisée d'évaluation et de validation (c'est à dire au centre de pharmacovigilance de sa région), d'un évènement imprévu qu'il estime susceptible d'altérer la santé du patient directement ou indirectement (par exemple en inhibant une réponse thérapeutique). Il ne s'agit pas d'avoir d'emblée établi la réalité de l'effet indésirable: ce sont les pharmacovigilants qui vont, avec l'aide du notificateur, recueillir les données qui permettent de valider l'observation. Cette analyse suit 4 considérations: association temporelle entre la prise du médicament et l'effet, existence d'un mécanisme pharmacologique compatible, mise en évidence de critères diagnostiques ou biologiques et exclusion des autres causes possibles.

L'observation est alors soumise à une analyse d'imputabilité, selon une technique commune aux pharmacovigilants français hospitaliers ou industriels. Elle est basée sur l'estimation d'un score selon la chronologie des évènements, la sémiologie de l'effet indésirable et les résultats d'examens complémentaires appropriés. Ainsi validée, l'observation est saisie dans la banque de données nationales de pharmacovigilance,



selon un format informatique impliquant un contrôle de qualité. Elle est confrontée aux observations analogues déjà répertoriées dans la banque de données ou déjà publiées.

De cette confrontation peut résulter la perception d'un signal ou d'une alerte justifiant la mise en route d'une enquête de pharmacovigilance. Celle-ci rassemble non seulement les données disponibles du réseau public français de la pharmacovigilance, mais aussi les observations recueillies au niveau international par la firme titulaire de l'AMM, ainsi que les publications de cas analogues.

### **b) Relation de causalité**

D'une telle enquête, menée sur la base des notifications, peut résulter un signal plus ou moins fort: la fréquence des effets indésirables évaluée à partir des chiffres de vente, la mise en évidence de leurs facteurs favorisants, la gravité de la maladie induite peuvent justifier d'emblée une décision modifiant l'usage du médicament concerné. Le signal peut aussi être insuffisant pour décider d'une relation causale, en particulier lorsque l'effet indésirable potentiel est très rare ou associé à des facteurs de méprise. Il est alors nécessaire de se tourner vers les méthodes de l'épidémiologie (études de cohorte ou de séries cas-témoins) qui peuvent démontrer l'existence d'une incidence accrue de l'effet suspect en cas d'exposition au médicament. L'évaluation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire après la prise d'anorexigènes illustre cette démarche où la perception d'un signal a fait entreprendre une étude cas-témoins, seule raisonnable en face d'une incidence très faible de cette affection, qui a révélé l'association (statistiquement) significative. Ces méthodes peuvent rester infructueuses face à un risque très faible ou ne touchant qu'une fraction de la population étudiée: les difficultés d'interprétation des études cas-témoins menées à la suite d'un signal évoquant un risque d'affection démyélinisante après la vaccination contre l'hépatite B en témoignent.

La mise en oeuvre de la seule pharmacoépidémiologie pour une surveillance systématique de la cohorte des 2 à 3 premiers milliers de patients traités par un médicament arrivant sur le marché est peu rentable et très coûteuse. C'est la conjonction d'un signal saisi par la notification spontanée et de la démonstration

statistique apportée par une enquête de cohorte ou une étude cas-témoin qui donne son efficacité à cette démarche conjointe. Cette approche a trouvé une application au Royaume-Uni, impulsée en 1975 par *W.H.W. Inman* sous la dénomination de *prescription-event monitoring* grâce au système britannique surveillant les thérapeutiques en identifiant les prescriptions des médecins généralistes.

### **2.2 3 Le centre national de pharmacovigilance en Tunisie**

La Tunisie a choisi d'avoir un centre avec implantation hospitalière et régionale. Dans un premier temps, un centre national a été créé à Tunis avec possibilités de création de services régionaux dans les villes où ils existent une implantation hospitalo-universitaire importante (Tunis, Sfax, Sousse, Monastir).

Le centre national de pharmacovigilance (CNPV) a été créé par la loi des finances de 1985 et est opérationnel depuis Décembre 1990.

Il est placé sous la tutelle du Ministère de la santé publique.

Le décret régissant son statut est paru au journal officiel du 27 Juillet 1993.

Le CNPV comprend 2 types de services :

- ❖ Les services techniques à caractère hospitalo-universitaire avec un service de recueil et d'analyse des données chargés notamment du recensement de l'étude de l'imputabilité et de l'analyse statistique des effets indésirables des médicaments et un service du laboratoire de pharmacologie clinique chargé notamment du dosage des médicaments, des études scientifiques et de la participation à l'enseignement ;
- ❖ Le service administratif et financier chargé notamment de la gestion du personnel et des biens meubles et immeubles, de la préparation et présentation du budget, de l'ordonnancement des dépenses et de la tenue de la comptabilité. Le CNPV a pour attribution :

#### **a) Dans le domaine médical et technique :**

- Déceler aussi précocement que possible, les effets indésirables graves et inattendus dus aux médicaments utilisés en Tunisie. Le

recueil de l'information se fait par notification spontanée à l'aide d'une fiche adaptée aux réalités tunisiennes, par téléphone ou par visite médicale ;

- Vérifier l'imputabilité de ces effets aux médicaments ;
- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts et en tenir compte pour décider de la poursuite ou non de la commercialisation du médicament ;

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter ;

- Effets indésirables très fréquents mais bénins : on poursuit l'utilisation du produit. Cependant on doit en tenir compte pour veiller au confort du malade et éviter à long terme l'apparition d'une complication ;
- Effets indésirables peu fréquents mais qui peuvent mettre en jeu la vie du malade alors qu'il existe une alternative thérapeutique à ce médicament. Cela peut conduire à arrêter la commercialisation des médicaments. C'est le cas par exemple des médicaments contenant de la Glafénine (GLIFANAN, ALGUR...) et du Triazolam (HALION) qui ont été supprimés du commerce en 1991 ;
- Effets indésirables graves, mais la maladie pour laquelle le médicament est utilisé, met elle-même en jeu la vie du malade. C'est le cas souvent des médicaments anti-cancéreux qui comportent beaucoup de risques, mais qui par ailleurs soulagent le malade au moins partiellement. Dans ce cas on poursuit l'utilisation du médicament.

**b) Dans le domaine de la formation :**

- Participer à l'enseignement et l'information et les conséquences des effets indésirables des médicaments ;
- Créer un fichier national des cas modifiés ;
- Donner des avis techniques motivés aux personnalités et aux

organismes ayant pouvoir légal de décision sur l'autorisation d'utilisation et la réglementation des médicaments. Le CNPV est représenté dans toutes les commissions d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et peut ainsi intervenir directement dans toutes les décisions.

La pharmacovigilance de l'industrie a précédé celle des pouvoirs publics. Elle reste mal connue car elle ne donne pas lieu à des publications.

En Tunisie elle est parfois même absente. Dans les meilleurs des cas, elle est confiée à un médecin ou à un pharmacien chargé de suivre la carrière du produit. Après la commercialisation, la firme pharmaceutique dispose d'un réseau d'informateurs permanents, les visiteurs médicaux. Ceux-ci recueillent, au cours de leur visite périodique, les incidents auprès des médecins ou pharmaciens. Ces visiteurs ont d'après la juridiction tunisienne, l'obligation d'informer le CNVP de tous les effets indésirables qu'ils recueillent.

Des services régionaux existent à Sfax, Sousse, Monastir et à Tunis. Ils sont chargés de recueillir systématiquement les informations sur les effets indésirables des médicaments qui doivent être communiqués par les établissements publics d'hospitalisation ou à titre individuel par les médecins, les pharmaciens, les chirurgiens -dentistes, les sages-femmes et les infirmiers de la région. De plus ils conduisent des enquêtes et des travaux demandés par le ministre de la santé publique et contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance. Ces centres ont également le rôle de centre de renseignement, ils peuvent être directement interrogés par les personnels de la santé. Les observations recueillies et validées sont archivées au CNPV.

#### **2.2.4 Pharmacovigilance au Mali**

Au Mali, les activités de pharmacovigilance sont menées par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

Suite à des informations obtenues via le site *Web* de l'AFFSSAP, des actions réglementaires sont entreprises par la division assurance -qualité de la DPM.

Cette division envoie des lettres selon l'information au Conseil National Ordre des Pharmaciens du Mali, Conseil National Ordre des Médecins du Mali, au Conseil National Ordre des Sages-femmes du Mali, aux Hôpitaux Nationaux et régionaux, à la Direction de la DCSSA, à l'INPS, aux pharmaciens responsables des établissements d'importation et de vente en gros de produits pharmaceutiques, à la pharmacie populaire du Mali (PPM).

La DPM a fait une proposition de fiches de déclaration des effets indésirables actuellement en évaluation dans certaines régions du Mali.

<b>Quelques actions réglementaires menées par la DPM</b>		
<b><i>Objet : Retrait de spécialité</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
MEDROL 16mg comprimé sécable, B/20	Libération des moisissures en cours d'identification sur certains lots	2003
<b><i>Objet : Arrêt de commercialisation</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
OSPEN 1MUI comprimé sécable boîte de 12 des laboratoires Novartis	Décision du Laboratoire	2003
<b><i>Objet : Suspension et retrait d'AMM</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
CATGUTS	Risque d'infectiosité des intestins des bovins, atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine	
<b><i>Objet : Mis à jour de dossier</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
FORFLAX 10g, poudre pour solution en sachet	Extension des indications chez l'enfant à partir de 8 ans	2003
<b><i>Objet : Réduction de la durée de péremption</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
VITABACT Collyre	Réduction de la durée de péremption de 24mois au lieu de 30 mois	2002
<b><i>Objet : Modification du résumé des caractéristiques de produit</i></b>		
<b>Produit</b>	<b>Motif</b>	<b>Date</b>
FORLAX	Levée de la contre-indication de FORLAX chez la femme enceinte	2001

### **2.2.5 Rôle des professionnels de santé dans la pharmacovigilance**

- ❖ Notifier au centre régional de pharmacovigilance le plus rapidement possible (il faut que l'alerte soit donnée au plus vite surtout si le médicament est nouveau) toute présomption d'effets indésirables ou inattendus, tout effet résultant du mésusage ou tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer ;
- ❖ Répondre aux demandes du destinataire de la notification ;
- ❖ Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé ;
- ❖ Se tenir informer des données de pharmacovigilance récemment acquises.

#### *Le pharmacien et la pharmacovigilance*

En 1982 les pharmaciens n'étaient pas cités dans la pharmacovigilance en France, il faut attendre le 6 mai 1995 pour que soit créée la traçabilité des produits sanguins.

Les rôles principaux des pharmaciens sont :

- ❖ La prévention par l'organisation du circuit des médicaments ;
- ❖ La déclaration des effets indésirables, même s'ils sont connus ;
- ❖ La formation et l'information -l'éducation des professionnels de santé et des patients.

### **2.2.6 Rôle de l'Agence du médicament dans la pharmacovigilance :**

- Disposer des informations sur les effets indésirables présumés des médicaments, quelle qu'en soit la source, et tout particulièrement émanant des centres régionaux de pharmacovigilance, des responsables de la mise sur le marché des médicaments du comité des spécialités pharmaceutiques et des états membres de l'OMS ;
- Assurer les moyens nécessaires aux centres régionaux de pharmacovigilance pour qu'ils puissent remplir leur mission ;

- Veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire national et portée à son attention, soit enregistrée et communiquée immédiatement à l'Agence européenne du médicament et au responsable de la mise sur le marché des médicaments ;
- Evaluer ces informations, en s'entourant notamment de toute participation qualifiée, et promouvoir toute évaluation permettant la compréhension des effets indésirables présumés ;
- Veiller à ce que les données recueillies soient, dans toute la mesure du possible, conformes aux bonnes pratiques de pharmacovigilance
- Apprécier l'opportunité de toute demande d'enquête émanant du comité technique et de la Commission nationale de pharmacovigilance du responsable de la mise sur le marché des médicaments, du comité des spécialités pharmaceutiques ou de toute autre origine, et prendre toute mesure nécessaire pour leur réalisation ;
- Communiquer toute information utile au rapporteur du centre régional de pharmacovigilance chargé de l'enquête, qu'elle a désigné ;
- Prendre les mesures qui s'imposent au vu des avis émis par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, en informer le ministre chargé de la santé, et s'assurer de leur application ;
- Transmettre dans les meilleurs délais toute mesure prise en matière de pharmacovigilance aux autres commissions consultatives concernées par le médicament à usage humain, responsables de la mise sur le marché des médicaments, centres régionaux de pharmacovigilance, professionnels de santé, en concertation avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments et aux instances communautaires et internationales ;

- Etablir les modalités de communication avec la presse professionnelle ou les médias grand public, le cas échéant ;
- Participer aux décisions et à l'élaboration de textes réglementaires nationaux, communautaires et internationaux concernant la pharmacovigilance ;
- Promouvoir l'information et la formation en pharmacovigilance.

### **2.2.7 Rôle des centres régionaux de pharmacovigilance**

- Recueillir et enregistrer toute notification d'effet indésirable présumé provenant de quelque source que ce soit, et tout particulièrement d'un professionnel de santé ou d'un responsable de la mise sur le marché des médicaments. La circulation de ces informations devra respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné, ainsi que celle du notificateur ;
- Documenter toutes les notifications selon des moyens et des délais appropriés à la gravité ou au caractère de nouveauté de l'effet indésirable présumé ; enregistrer toute information relative à une prise de médicament(s), lors de l'allaitement ou de la grossesse, et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse ; déclarer, dans les meilleurs délais, les effets graves à l'Agence du médicament ;
- Valider, autant que possible, les données en vérifiant leur authenticité et leur cohérence avec les documents originaux accessibles ;
- Evaluer le lien de causalité entre le(s) médicament(s) et l'apparition des effets indésirables présumés, selon la méthode d'imputabilité officielle et informer le notificateur des conclusions ;
- Effectuer la saisie informatique de toutes les notifications validées dans la banque de données de pharmacovigilance ;
- Archiver toutes les notifications recueillies ;



- Coopérer avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments en particulier en cas d'effets indésirables présumés, graves et inattendus, et dans les cas où tous deux ont reçu la même notification ;
- Assurer une mission de renseignement sur les effets indésirables des médicaments pour les professionnels de santé, tenir un registre des demandes de renseignement et consigner les réponses ;
- Conduire, en tant que rapporteur désigné par l'Agence du médicament ; les enquêtes et études demandées par celle-ci ;
- Assurer le secret professionnel et traiter avec la réserve nécessaire toute information non encore validée. Chaque centre ne peut disposer librement que de ses propres données ;
- Participer au sein de sa région autant que de besoin à la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance ;
- Promouvoir les actions d'information et de formation ; contribuer au progrès scientifique en améliorant les méthodes de pharmacovigilance ainsi que la connaissance et la compréhension de la nature et des mécanismes des effets indésirables des médicaments ;
- Disposer de procédures et de techniques de contrôle de qualité, ainsi que de procédures opérationnelles standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les référentiels d'audits réguliers.

#### **2.2.8. Rôle du responsable de la mise sur le marché d'un médicament :**

- Désigner à l'autorité compétente un responsable permanent et qualifié en pharmacovigilance dont les missions principales sont de recueillir, gérer et évaluer les informations relatives aux effets indésirables présumés, mésusages et abus de ce médicament, centraliser les données, notamment sur les ventes et l'usage de ce médicament, nécessaires en particulier à la rédaction des rapports

périodiques, être le correspondant des autorités compétentes pour les problèmes concernant la sécurité d'emploi de ce médicament, notamment transmettre les notifications d'effets indésirables et établir des rapports périodiques selon les règlements en vigueur et évaluer les risques liés à l'usage de ce médicament compte- tenu de ses avantages et des alternatives thérapeutiques ;

- S'assurer de la mise en oeuvre des moyens nécessaires pour enregistrer tout signalement, y compris les abus et mésusages, provenant d'un professionnel de la santé et parvenu directement ou via un employé de la firme. Le traitement informatique des données sur les effets indésirables présumés est recommandé, enregistrer toute information relative à une prise de médicament(s), lors de l'allaitement ou de la grossesse, et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse, documenter particulièrement tous les cas graves ou inattendus, valider dans la mesure du possible les données par rapport aux documents originaux accessibles, évaluer le lien de causalité entre ce médicament et l'apparition des événements indésirables présumés, obligatoirement selon la méthode d'imputabilité officielle, et informer le notificateur des conclusions.

### **2.2.9. Rôle des auteurs de publication**

- S'astreindre à diffuser rapidement les informations pertinentes dont ils disposent sous forme de publications de bonne qualité, qu'ils soient professionnels de santé, responsable de la mise sur le marché ou autorité compétente ;
- Déclarer préalablement aux autorités compétentes les effets graves ou inattendus et, de façon plus générale, signaler, avant parution, les publications à leur attention, ainsi qu'à celle du responsable de la mise sur le marché du ou des médicament(s) concerné(s) ;

- Mettre sur demande à la disposition des responsables éditoriaux tous les éléments permettant d'assurer l'authenticité des données, Indiquer, dans le titre de la publication, l'effet indésirable le ou les médicament(s) suspect(s) ;
- Inclure dans la publication les éléments permettant d'évaluer l'observation de façon optimale la description des caractéristiques du sujet concerné : âge, sexe, antécédents et maladies en cours et la description de l'effet indésirable présumé : date de survenue, éléments cliniques et biologiques du diagnostic positif, évolution en précisant la durée du suivi, gravité appréciée selon les critères internationaux

#### **2.2.10. Rôle des responsables éditoriaux :**

- Favoriser la publication rapide des effets indésirables graves et à fortiori inattendus ;
- S'assurer préalablement à l'acceptation que les auteurs ont bien notifié les effets graves ou inattendus aux autorités compétentes. La date de notification figurera sur la publication, au même titre que la date de réception du manuscrit ;
- Soumettre les publications à un comité de lecture disposant d'une personne qualifiée en pharmacovigilance ;
- Communiquer le projet de publication au(x) responsable(s) de la mise sur le marché du(des) médicament(s) concerné(s) et offrir la possibilité de publier les réponses éventuelles à la suite de l'article, à condition que les arguments présentés soient également justifiés de façon rigoureuse ;
- Encourager le comité de lecture à pratiquer les vérifications nécessaires, au titre de l'assurance de qualité.

## **2.3 Autres vigilances**

### **2.3.1 La matériovigilance**

La matériovigilance a pour objet : la surveillance des incidents ou des risques d'incidents pouvant résulter de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

### **2.3.2 La réactovigilance**

La vigilance des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dite réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents consistant à une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes.

Elle s'exerce sur l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro après leur mise sur le marché ainsi que sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro fabriqués par un établissement dispensant des soins, pour son propre usage et utilisés exclusivement au sein de ce même établissement, sur leur lieu de fabrication ou dans des locaux situés à proximité immédiate.

### **2.3.3 L'infectiovigilance**

C'est la surveillance des Infections Nosocomiales / Iatrogènes.

### **2.3.4 La cosmetovigilance**

C'est la surveillance des effets indésirables graves susceptible d'être dû à un produit cosmétique.

### **2.3.5 L'hémovigilance**

On entend par hémovigilance l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition, ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs L'hémovigilance est

un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle comporte pour toute unité préparée d'un produit sanguin labile :

- le signalement de tout effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique de ce produit ;
- le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives à son prélèvement, à sa préparation, à son utilisation ainsi qu'aux effets mentionnés au a ci-dessus ;
- l'évaluation et l'exploitation de ces informations en vue de prévenir la survenance de tout effet inattendu ou indésirable résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles ;

### **2.3.6 la toxicovigilance**

Elle a pour objet la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information

### **2.3.7 La biovigilance**

La bio vigilance a pour objet : la surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes, ainsi que des effets indésirables résultant de leur utilisation.

#### *La iatrogénéicité médicamenteuse et la pharmacovigilance*

La iatrogénéicité médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments prescrits, délivrés sans prescription, ou utilisés en automédication. Son champ est donc plus large que celui des seuls effets indésirables puisqu'il comprend les risques médicamenteux induits par le contexte de la prescription ou le maniement du médicament.

Le rôle de la pharmacovigilance se situe ici à plusieurs niveaux : l'estimation de l'évitabilité d'un effet indésirable doit faire intervenir l'environnement ou le contexte social de la prescription du médicament.

L'évaluation de l'impact sur la iatrogénéicité médicamenteuse de mesures de prévention appliquée au niveau national, régional ou local.

Cela sous-entend la réalisation de mesures de référence pour quantifier une situation sanitaire définie et leur répétition pour en suivre l'évolution.

### **3. METHODOLOGIE**

#### **3.1 Type d'étude :**

C'est une étude descriptive transversale de type prospectif qui s'est déroulée de Juin 2004 à Avril 2005.

#### **3.2 Lieu d'étude**

Notre étude a été effectuée dans les centres de santé de référence des communes I, II, IV, V, VI, des services de traumatologie, d'Hépatogastroentérologie, de gynéco-obstétrique du CHU Gabriel TOURE et dans certaines officines.

Les prestataires de soins médicaux des officines ont souhaité garder l'anonymat.

#### **3.3 Population d'étude**

Il s'agit de tous les prestataires de soins médicaux et patients d'au moins 18 ans et de tout sexe en consultation ayant bénéficié des premiers soins des structures de santé ci-dessus citées.

#### **3.4 Echantillonnage**

##### **➤ Critères d'inclusion**

On a été inclus dans l'étude, les prestataires de soins médicaux, et les patients en consultation âgés d'au moins 18 ans et ayant eu des soins médicaux et ayant pris au moins un médicament au cours de l'enquête.

##### **➤ Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude, les patients hospitalisés, les patients en consultation n'ayant pas encore bénéficié de soins médicaux, et les patients dont l'âge est inférieur à 18 ans.

##### **➤ Calcul de la taille de l'échantillon**

La participation des praticiens à une étude de pharmacovigilance menée en France fut de 17,6%. [11]

Si nous retenons la prévalence de 18%

$$n = \frac{\xi^2 PQ}{i^2}$$

$$\xi = 1,96$$

$$P = \text{Prévalence (18\%)}$$

$$i = 0,05$$

$$Q = 100 - P$$

$n = 227$  pour un risque d'erreur égal 0,05

Une étude française a montré que 21% des patients traités par médicaments et adressés à un Samu pour une raison médicale, consultaient pour un possible EIM [45].

Si nous retenons la prévalence de 21%

$$n = \frac{\xi^2 PQ}{i^2}$$

$$\xi = 1,96$$

$$P = \text{Prévalence (21\%)}$$

$$i = 0,05$$

$$Q = 100 - P$$

$$n = 255 \text{ pour un risque d'erreur égal } 0,05$$

### 3.4 Méthode d'étude

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête individuelle et analysées au logiciel Epi info.

Le tri à plat, le tri croisé et le test chi 2 furent utilisés pour l'analyse statistique des données.

### 3.5 Supports :

- . Les matériels utilisés ont été :
- les questionnaires d'enquêtes
- un ordinateur portable
- les logiciels Word, Epi Info

### 3.6 : Ethique :

Les prestataires de soins médicaux et les patients étaient volontaires. C'est après le consentement éclairé, que les entrevues ont eu lieu.

Le médecin traitant était toujours consulté avant l'entrevue avec les patients



## 4. RESULTATS

### RESULTATS GLOBAUX

Au cours de notre période d'étude, nous avons réalisé

- 227 entrevues avec les prestataires de soins médicaux dont : 20 en commune I, 26 en commune II, 95 au CHU Gabriel Touré (services de traumatologie, d'Hépatogastroentérologie, de gynéco-obstétrique), 27 en commune IV, 30 en commune V, 19 en commune VI.
- 255 entrevues avec les patients en consultation dont : 40 en commune I, 51 en commune II, 40 en commune IV, 50 en commune V et 40 en commune VI et dans certaines officines des 6 communes et 34 au CHU Gabriel Touré.

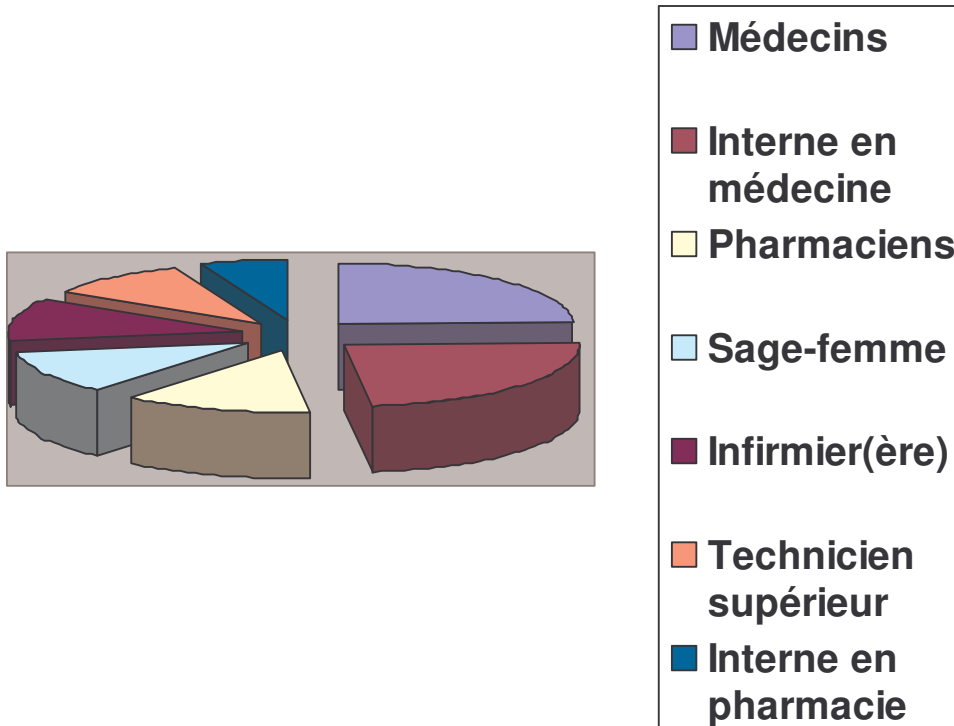
Toutes les fiches ont été interprétées.

## I. PRESTATAIRES DE SOINS MEDICAUX (PSM)

### A. DONNEES DESCRIPTIVES

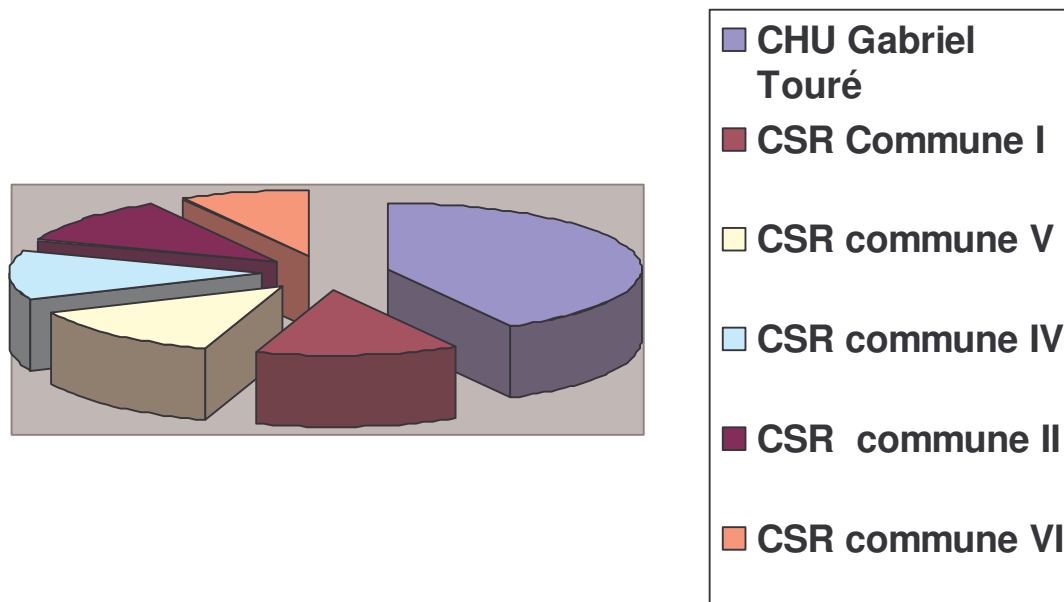
#### 1. Données socio démographiques

**Graphique I:** Répartition des prestataires de soins médicaux (PSM) selon la catégorie socioprofessionnelle.



Les médecins étaient les plus représentés avec 24,2% suivis des internes en médecine avec 23,8%.

**Graphique II : Répartition des PSM selon les structures de santé.**



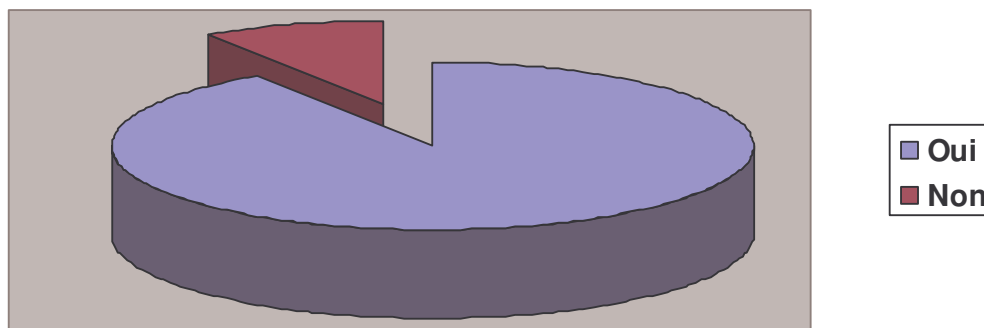
\*CSR= Centre de Santé de Référence

\*\*CHU= Centre Hospitalo-Universitaire

La majorité des PSM étaient au CHU Gabriel Touré (41.9%).

## 2. Qualité des médicaments

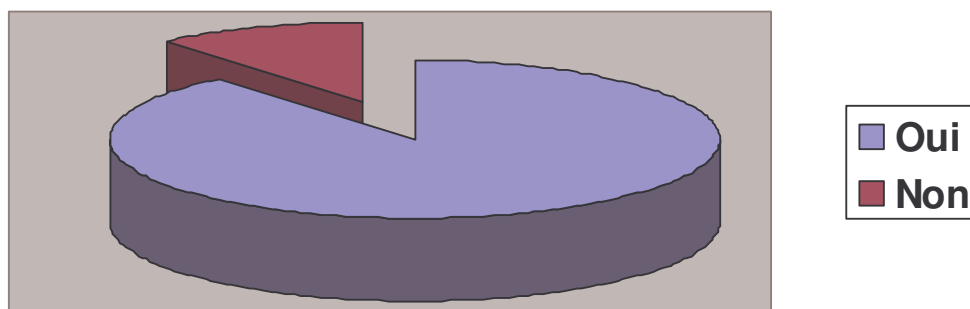
**Graphique III** : Répartition des PSM selon leur confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques de Bamako



Plus de 90 % des PSM interrogés avaient déclaré qu'ils avaient confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques du district de Bamako.

Parmi les 21 PSM qui avaient déclaré n'avoir pas confiance aux médicaments disponibles dans les officines, 81% pensaient à une source illégale d'approvisionnement.

**Graphique IV :** Nécessite de surveillance d'apparition des évènements indésirables après leur mise sur le marché d'après l'opinion des PSM



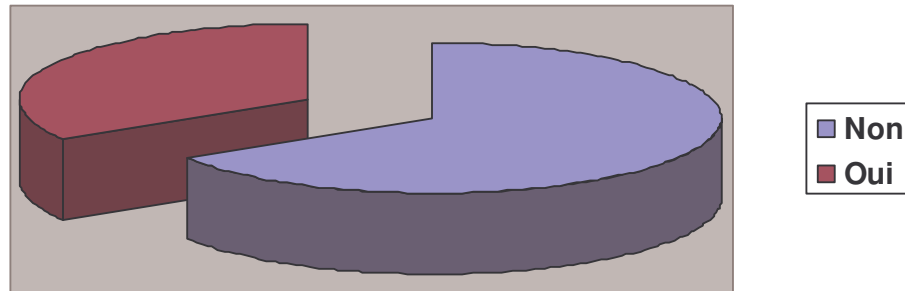
La majorité (89%) des PSM pensait que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est essentielle.

Parmi les raisons citées par les PSM qui estiment essentielle la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché, l'obtention d'informations sur les risques liés à l'utilisation des médicaments était citée dans 81, 2%.

Parmi les 25 PSM déclarant que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché n'est pas essentielle, 84% affirmaient que cette surveillance n'était pas possible à Bamako.

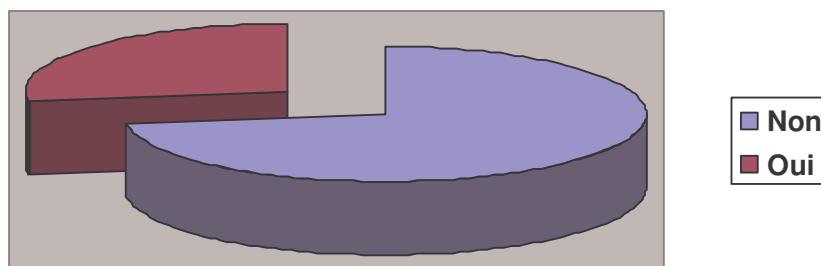
### 3. Evènements indésirables médicamenteux (EIM)

**Graphique V :** Problème des EIM dans le district de Bamako selon les PSM



Environ 66,1% des PSM pensaient que les EIM ne constituaient pas un problème sérieux à Bamako.

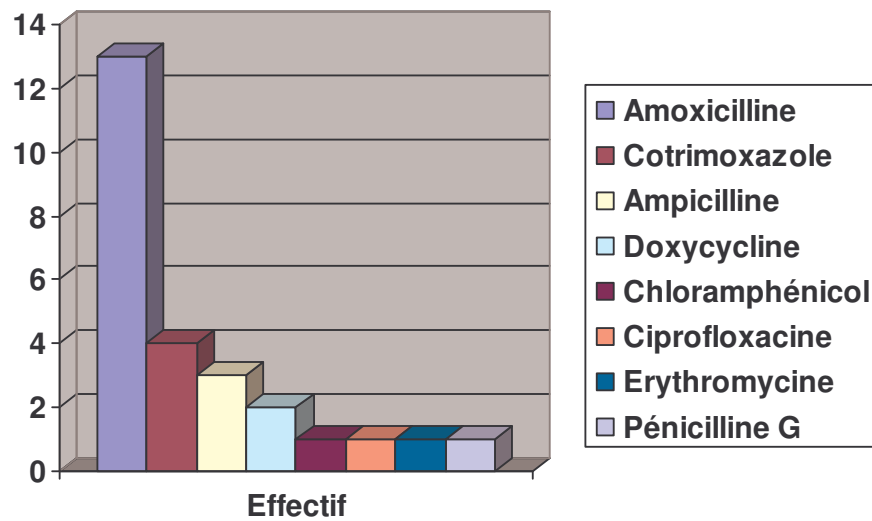
**Graphique VI :** Répartition des PSM selon leur propre expérience sur la survenue d'évènements indésirables chez leurs patients au cours des 6 derniers mois



Parmi les PSM, 27,3% avaient observé des EIM chez leurs patients au cours des 6 derniers mois.

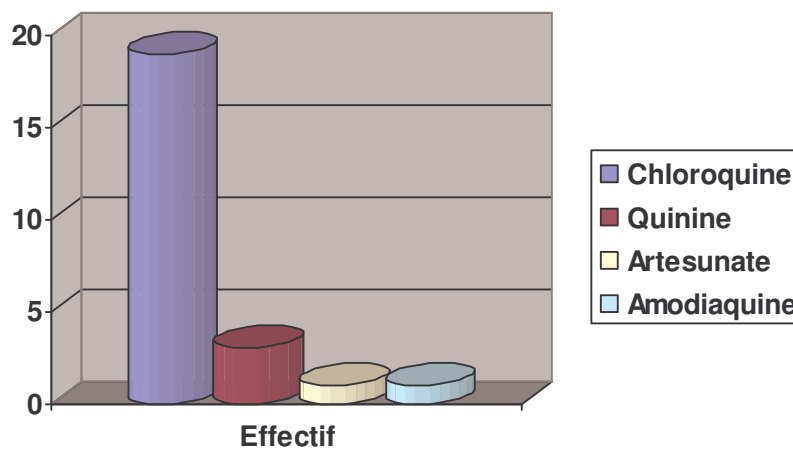
Les antibiotiques étaient responsables de 22,4% des EIM, puis viennent les antipaludiques (20,7%).

**Graphique VII :** Répartition des antibiotiques incriminés dans l'occurrence des EIM



L'antibiotique le plus incriminé dans les EIM était l'amoxicilline dans 50% des cas.

**Graphique VIII:** Répartition des antipaludiques incriminés dans l'occurrence des EIM

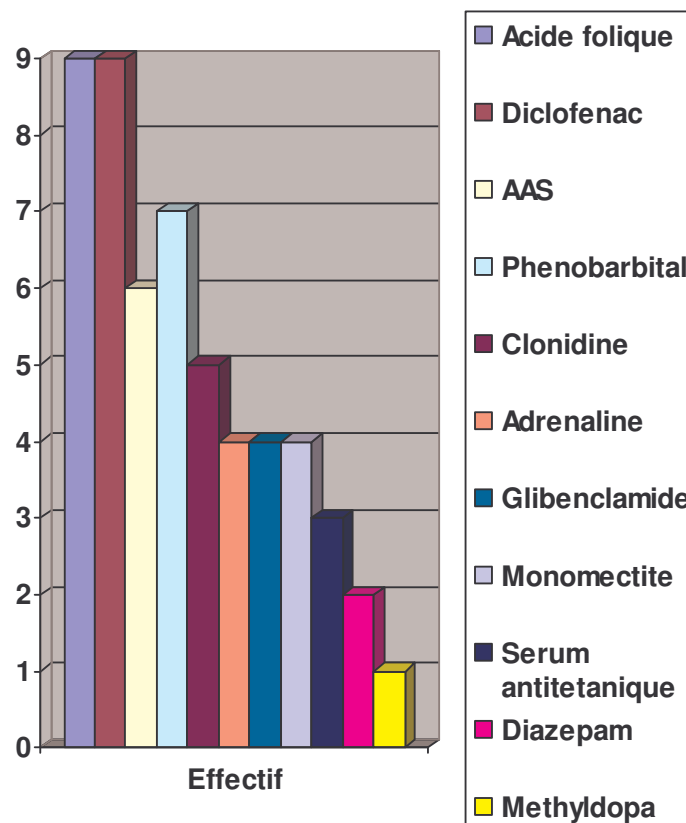


La chloroquine représentait 79,2% des antipaludéens incriminés dans la survenue des EIM.

Le métoclopramide, le seul spasmolytique rencontré au cours de l'étude était responsable de 12 cas d'EIM.

Parmi les autres médicaments responsables d'EIM, on peut citer le diazépam, le bedelix, le sérum antitétanique.

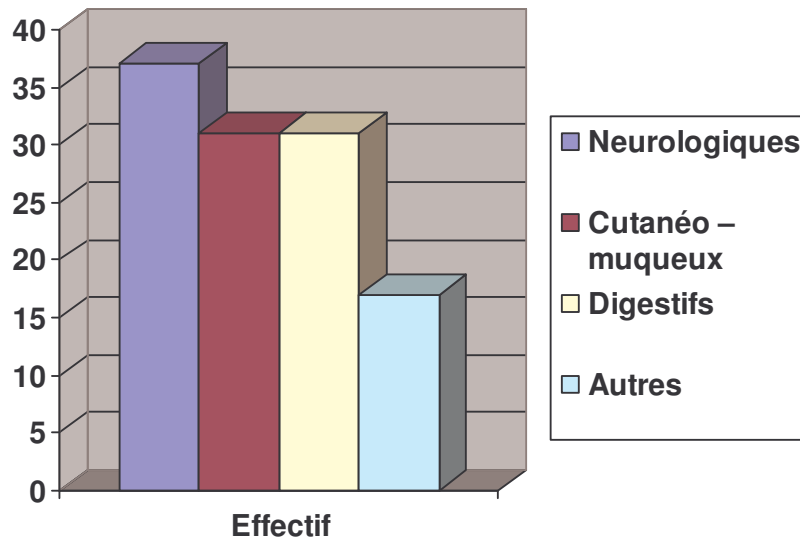
**Graphique IX:** Répartition d'autres médicaments incriminés dans la survenue des évènements indésirables



L'acide folique et le diclofenac étaient responsables d'EIM dans 16,7% des cas.

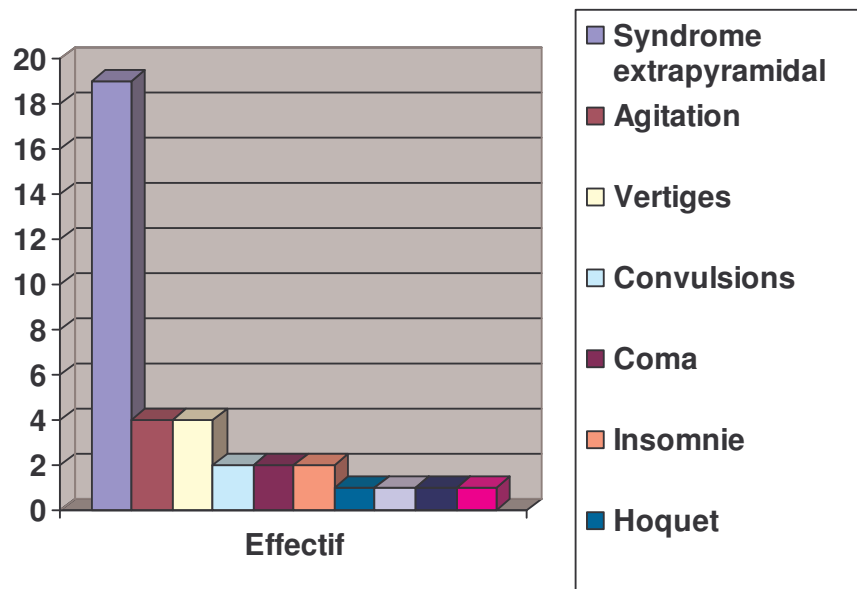


**Graphique X:** Répartition des EIM rencontrés



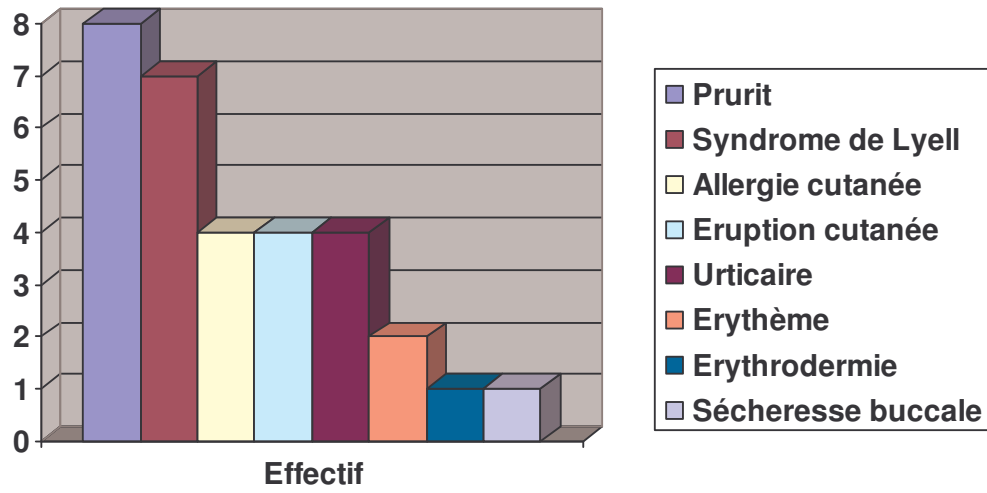
Les EIM étaient d'ordre neurologique dans 31,9% des cas.

**Graphique XI:** Répartition des EIM neurologiques rencontrés



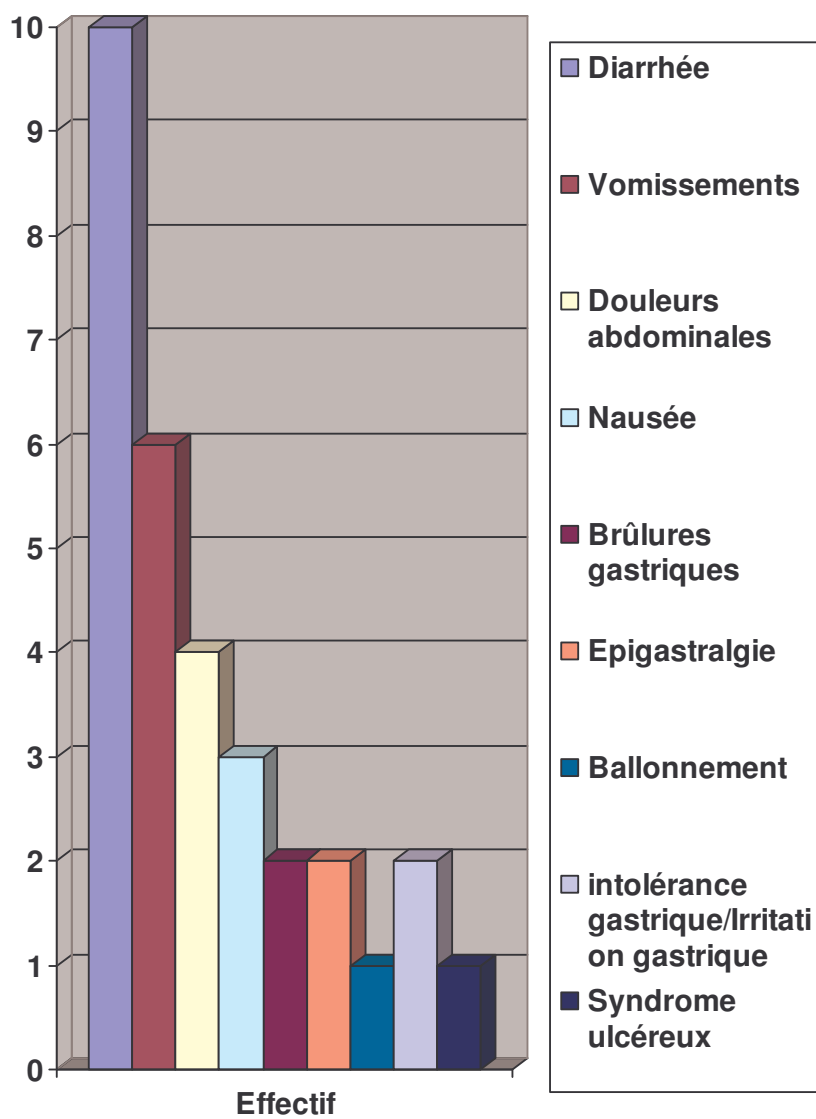
Le syndrome extrapyramidal représentait 51,4% des EIM neurologiques rencontrés.

**Graphique XII:** Répartition des EIM cutanéomuqueux rencontrés



Les prurits constituaient 25,8% des EIM cutanéomuqueux rencontrés.

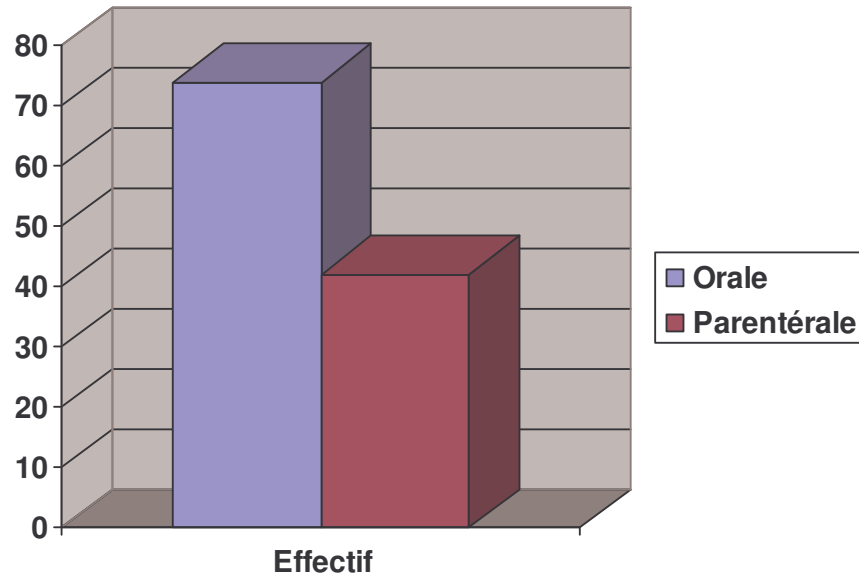
**Graphique XIII:** Répartition des EIM digestifs rencontrés



La diarrhée constituait 32,3% des troubles digestifs rencontrés.

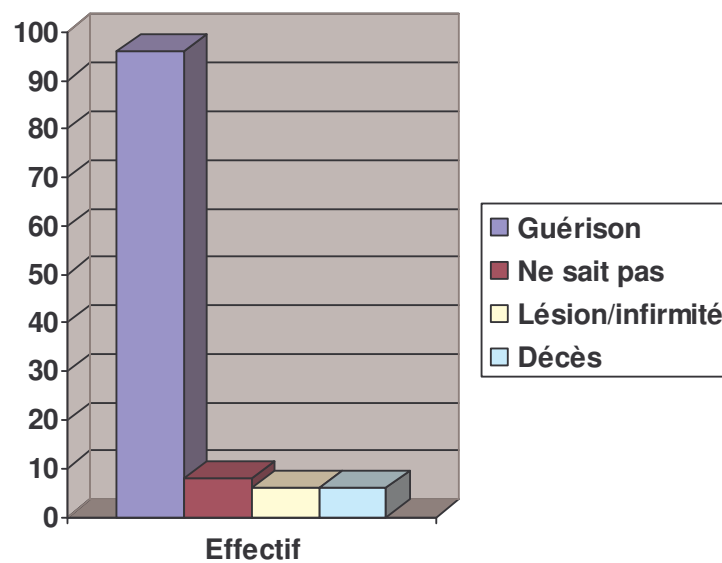
Autres EIM tels que les frissons, la prostration, l'hypoglycémie, la détresse respiratoire, ont été rencontrés.

**Graphique XIV:** Répartition des voies d'administration des médicaments responsables des EIM



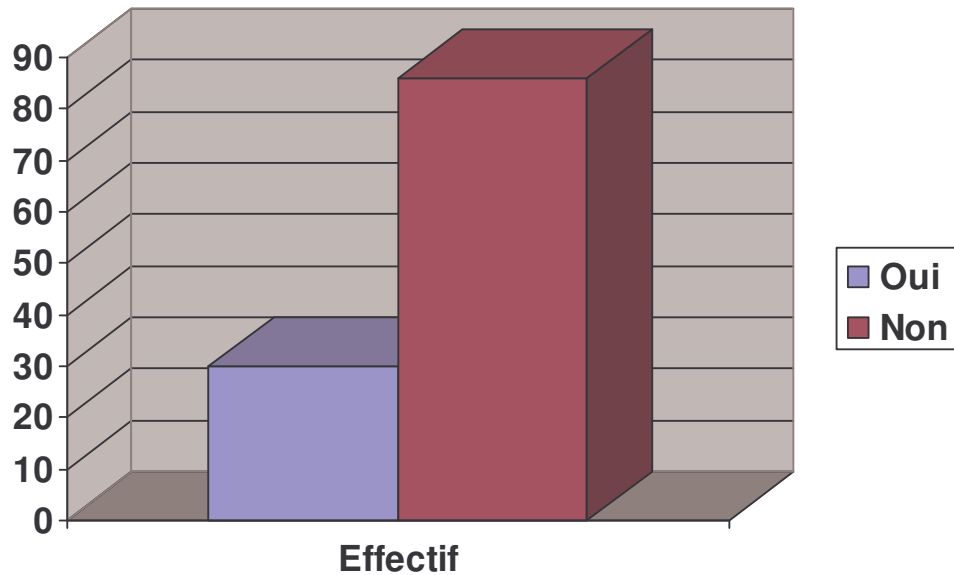
Les médicaments responsables des EIM étaient administrés par voie orale dans 63,8% des cas.

**Graphique XV:** Répartition de l'évolution des EIM



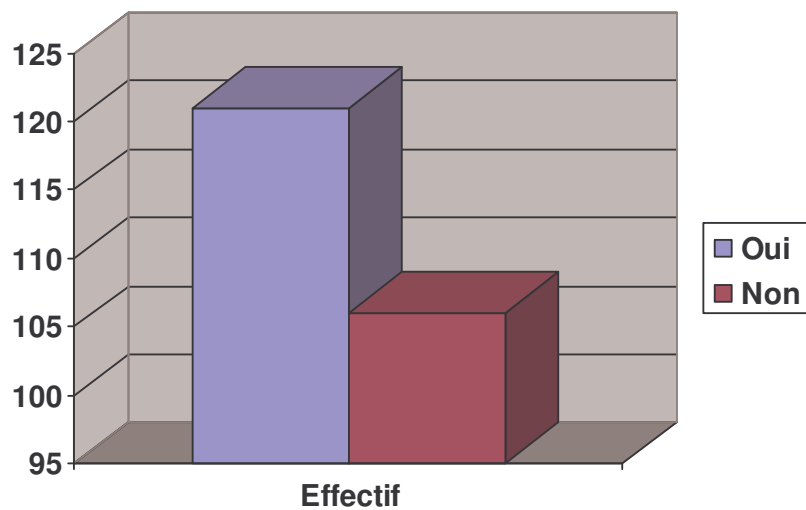
Dans 82,8% des cas, les EIM ont eu une évolution favorable.

**Graphique XVI :** Répartition de la référence des EIM



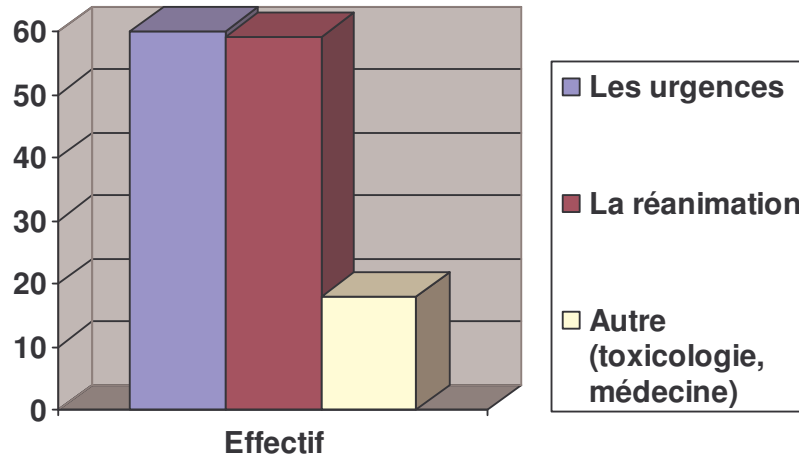
Dans 74,1% des cas, les EIM n'avaient pas été référés dans des services appropriés pour leur prise en charge.

**Graphique XVII :** Répartition des PSM selon leur connaissance quant à l'existence d'un service de gestion des EIM



Dans 53,3% des cas, les PSM ne savaient pas à quel service s'adresser pour la gestion des EIM

**Graphique XVIII** : Répartition des services pour la gestion des EIM selon les PSM



Les PSM avaient indiqué dans 49,6% des cas, le service des urgences comme service de gestion des EIM.

## B. ASPECTS ANALYTIQUES

**Tableau I:** Répartition des PSM selon leur niveau de confiance aux médicaments et leur niveau d'instruction

<b>Confiance aux médicaments</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
<b>Niveau d'instruction des PSM</b>					
*Cadre (supérieur)	141	68,5%	12	57,1%	153
**Non cadre (secondaire)	65	31,6%	9	42,9%	74
Total	206	100%	21	100%	227

\*cadre= médecins, pharmaciens, internes en médecine, interne en pharmacie

\*\* non cadre= sages-femmes, techniciens supérieurs, infirmiers (es)

P= 0.29

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre le niveau d'instruction des PSM et leur confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques de Bamako.

**Tableau II** : Répartition de la confiance aux médicaments et leurs structures de santé.

<b>Confiance aux médicaments</b> <b>Structure de santé</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
CHU Gabriel Touré	89	43,2%	6	28,6%	95
CSR commune V	26	12,6%	4	19,0%	30
CSR commune IV	25	12,1%	2	9,5%	27
CSR commune II	24	11,7%	2	9,5%	26
CSR Commune I	23	11,2%	7	33,3%	30
CSR commune VI	19	9,2%	0	0%	19
Total	206	100%	21	100%	227

P = 0,05

Il y a une liaison statistique significative entre les structures de santé et la confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques de Bamako.

Les PSM du CHU Gabriel Touré ont plus confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques de Bamako que ceux des centres de santé de référence.



**Tableau III** : Répartition de la nécessité de surveillance des EIM d'après l'opinion des PSM et leur niveau d'instruction

Surveillance des médicaments Niveau d'instruction des PSM	Oui		Non		Total
Cadre (Supérieur)	135	66,8%	18	72,0%	153
Non cadre (Secondaire)	67	33,2%	7	28,0%	74
Total	202	100%	25	100%	227

P= 0,76

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre la nécessité de surveillance des médicaments après leur mise sur le marché d'après l'opinion des PSM et leur niveau d'instruction.

**Tableau IV** : Répartition des PSM selon leur propre expérience sur la survenue d'évènements indésirables chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et leur niveau d'instruction.

Observation des EIM Niveau d'instruction des PSM	Oui		Non		Total
Cadre	40	64,5%	113	68,5%	153
Non cadre	22	35,4%	52	3,2%	74
Total	62	100%	165	100%	227

P=0,56

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre l'expérience sur la survenue des EIM des PSM chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et leur niveau d'instruction.

**Tableau V** : Répartition des PSM selon leur propre expérience sur la survenue d'évènements indésirables chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et leur catégorie socioprofessionnelle

<b>Observation des EIM</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
<b>Catégorie de PSM</b>					
Interne en médecine	27	43,5%	27	16,4%	54
Sage-femme, Techniciens supérieur, Infirmier(e)	22	35,5%	52	31,5%	74
Médecin	12	19,4%	43	26,1%	55
Pharmacien	1	1,6%	29	17,6%	30
Interne en pharmacie	0	0,0%	14	8,5%	14
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100%</b>	<b>165</b>	<b>100%</b>	<b>227</b>

P = 0.0017

Il y a une liaison statistique significative entre l'expérience des PSM sur la survenue des EIM des PSM chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et leur catégorie socioprofessionnelle.

Les internes en Médecine ont observé plus d'EIM chez leurs patients au cours des 6 derniers mois.

**Tableau VI :** Répartition des PSM selon leur propre expérience sur la survenue EIM chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et le type de structure de santé

<b>Observation des EIM</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
<b>Type de structure de santé</b>					
CSR	52	83,9%	80	48,5%	132
CHU	10	16,1%	85	51,5%	95
Total	62	100%	165	100%	227

\*Type de structure de santé : dans l'étude il y avait deux types de structure de santé : le CHU et le CSR.

P= 0,0081

Il y a une liaison statistique significative entre l'expérience des PSM sur la survenue d'évènements indésirables chez leurs patients au cours des 6 derniers mois et le type de structure de santé.

Le nombre d'EIM observé dans les CSR était supérieur à ceux observé dans le CHU.

**Tableau VII:** Répartition des classes médicamenteuses en fonction des EIM observés

<b>EIM</b> <b>Classes</b>	<b>Autres</b>	<b>Cutanés</b>	<b>Neurologiques</b>	<b>Digestifs</b>	<b>Total</b>
Autres	10 58,8%	15 48,4%	8 25,8%	21 56,7%	54
Spasmolytiques	2 11,8%	3 9,7%	5 16,1%	2 6,4%	12
Antipaludéens	2 11,8%	9 29,0%	8 25,8%	5 13,5%	24
Antibiotiques	3 17,6%	4 12,9%	10 32,2%	9 24,3%	26
Total	17 100%	31 100%	31 100%	37 100%	116

P=0,21

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre la classe médicamenteuse et la survenue des EIM.

**Tableau VIII :** Niveau d'instruction des PSM et leur connaissance par rapport au service de gestion des EIM

<b>Connaissance gestion des EIM.</b> <b>Niveau d'étude des PSM</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Total</b>
Cadre	91 74,0%	62 59,6%	153
Non cadre	32 26,0%	42 40,4%	74
Total	123 100%	104 100%	227

P=0,02

Il y a une liaison statistique significative entre la connaissance du service de gestion des EIM et le niveau d'instruction des PSM.

Les PSM cadres connaissent le ou les services de gestion des EIM que les PSM non cadres.

**Tableau IX:** Connaissance des PSM par rapport aux services de gestion des EIM en fonction des structures de santé.

<b>Gestion des EIM</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
<b>Structures de santé</b>					
HGT	69	57,0%	26	24,5%	95
Commune VI	13	10,7%	6	5,7%	19
Commune I	12	10,0%	18	17,0%	30
Commune II	11	9,1%	15	14,2%	26
Commune IV	9	7,4%	18	17,0%	27
Commune V	7	5,8%	23	21,7%	30
Total	121	100%	106	100%	227

P=0.0019

Il y a une liaison statistique significative entre la connaissance des PSM du service de gestion et les structures de santé.

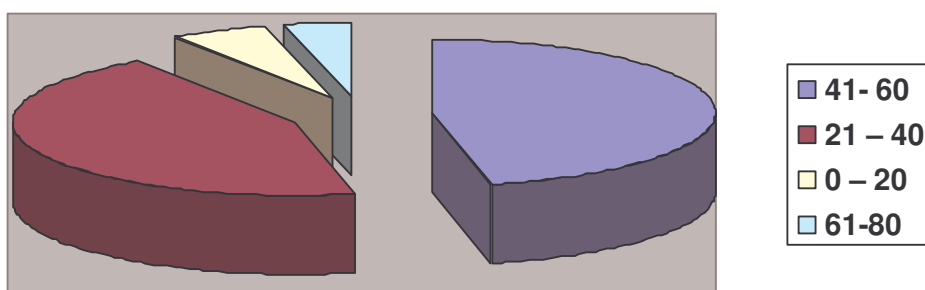
Au CHU Gabriel Touré, la majorité des PSM savent à quel service s'adresser pour la gestion des EIM.

## II. PATIENTS.

### A. DONNEES DESCRIPTIVES

#### 1. Données sociodémographiques

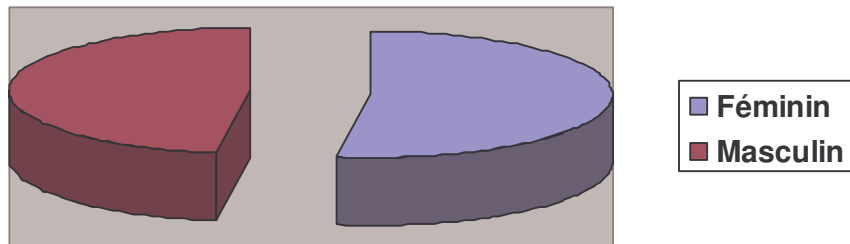
**Graphique XIX:** Répartition des patients selon l'âge



La tranche d'âge 41-60 était la plus représentée.

La moyenne d'âge était de 44,14 plus ou moins 15,90 avec des extrêmes de 18 à 80ans.

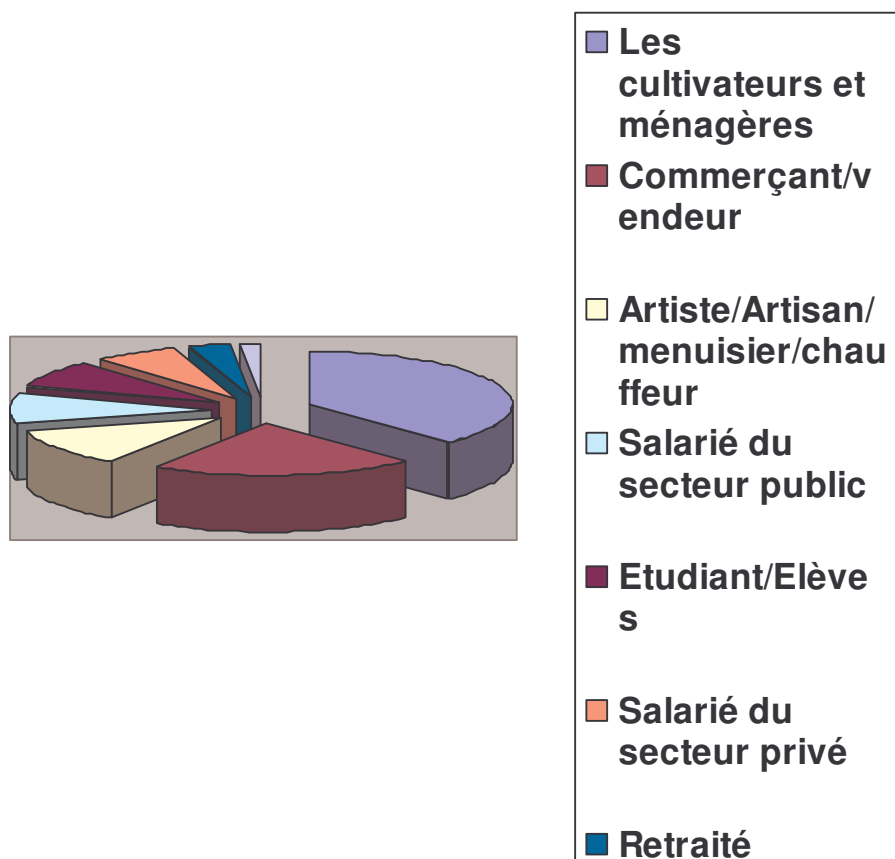
**Graphique XX:** Répartition des patients selon le sexe



Le sexe féminin était le plus représenté (52,2%).

Le sex-ratio était de 1.1 en faveur des femmes.

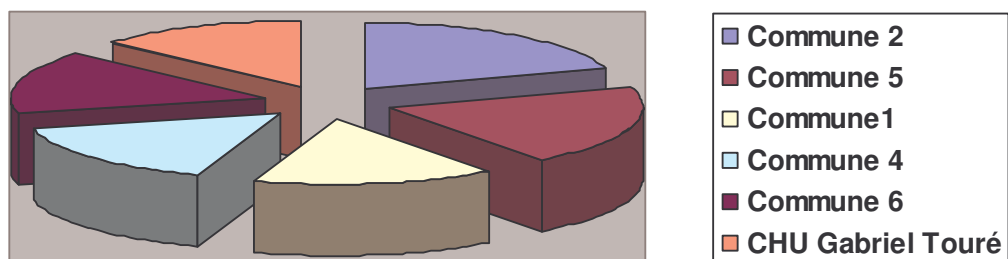
**Graphique XXI:** Répartition des patients selon la profession



Les cultivateurs et ménagères représentaient 38,0% des patients.

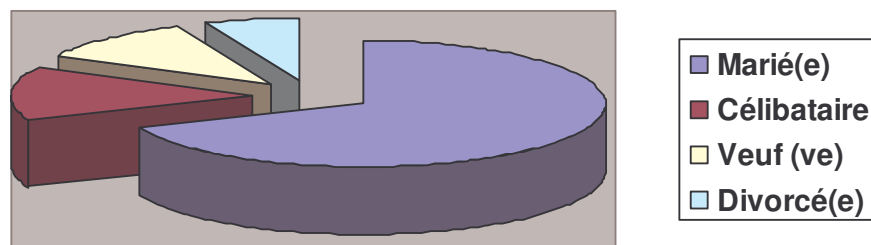


**Graphique XXII:** Répartition des patients selon la structure de santé



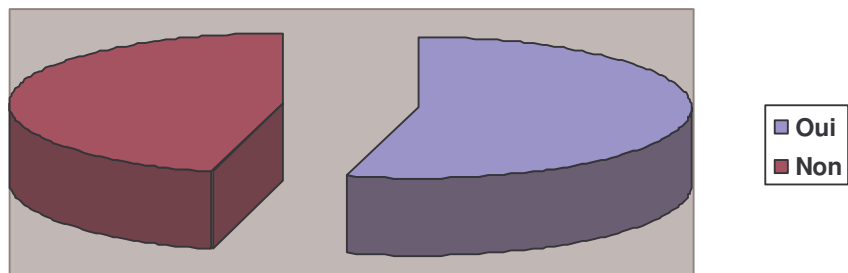
20% de nos patients résidaient en commune II.

**Graphique XXIII:** Répartition des patients selon la situation matrimoniale



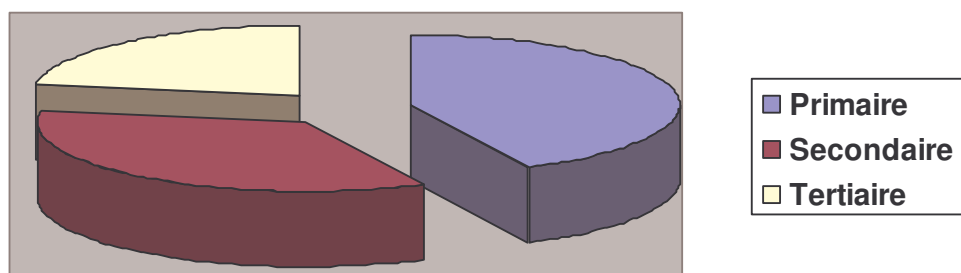
La majorité de nos patients était mariée (69,0%).

**Graphique XXIV** : Répartition des patients selon l'alphabétisation en français



L'essentiel des patients étaient alphabétisés en français (54,1%).

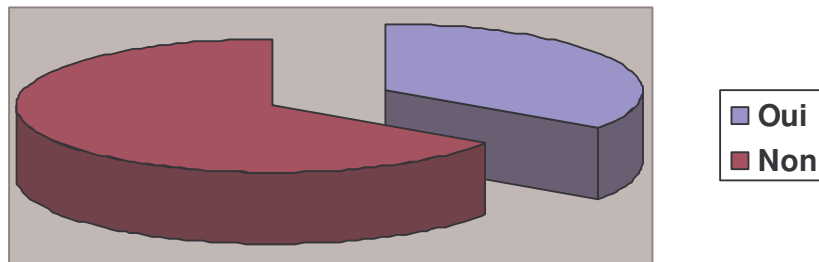
**Graphique XXV**: Répartition des patients selon le niveau d'instruction



Plus de 40 (42,7%) des patients alphabétisés en français étaient de niveau primaire.

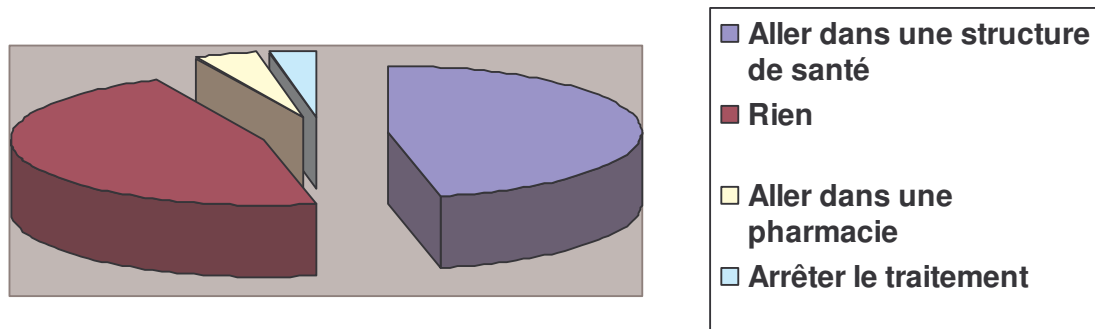
## 2. Evènements indésirables (EIM)

**Graphique XXVI** : Répartition des patients selon la survenue des EIM dus aux médicaments pris au cours de l'enquête



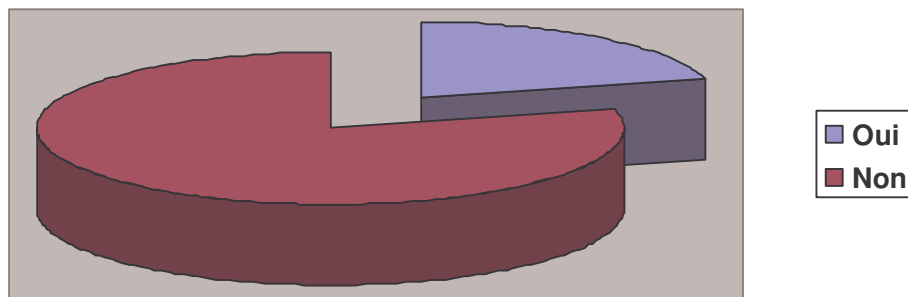
Parmi les 255 sujets enquêtés, 34,5% avaient connu des EIM suite à la prise des médicaments consommés au cours de l'enquête.

**Graphique XXVII:** Répartition des patients selon leur attitude face aux EIM



Près de 70 (61%) des patients souffrant d'EIM se sont présentés dans une structure de santé.

**Graphique XXVIII:** Répartition des patients à développer des EIM dans les six derniers mois précédents l'enquête.



Au cours des 6 derniers mois précédents l'enquête, 21,2% des patients se rappelaient avoir développé des EIM.

## B. ASPECTS ANALYTIQUES

**Tableau X:** Répartition des patients selon leur classe d'âge et la survenue des EIM

EIM Classe d'âge en années	Oui		Non		Total
0-40	41	46,6%	79	47,3%	120
41-80	47	53,4%	88	52,7%	135
Total	88	100%	167	100%	255

P=0.9

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre la classe d'âge des patients et la survenue des EIM

**Tableau XI:** Répartition des patients selon leur sexe et la survenue des EIM

EIM Sexe	Oui		Non		Total
Masculin	49	55,7%	73	43,7%	122
Féminin	39	44,3%	94	56,2%	133
Total	88	100%	167	100%	255

P=0.07

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre le sexe des patients et la survenue des EIM.

**Tableau XII:** Répartition des patients selon leur profession et la survenue des EIM

<b>EIM</b> <b>Profession</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
Cultivateur/Ménagère	25	28,4%	73	43,7	98
Commerçant/vendeur	18	20,4%	35	21,0%	53
Salarié du secteur public	14	16,0%	10	6,0%	24
Artiste/Artisan/menusier/chauffeur	11	12,5%	17	10,2%	28
Salarié du secteur privé	9	10,22%	8	4,8%	17
Etudiant/Elèves	6	6,7%	15	9,0%	21
Retraité	5	5,7%	4	2,4%	9
Autres (muezzin, éleveur)	0	0,0%	5	3,0%	5
Total	88	100%	167	100%	255

P = 0.02

Il y a une liaison statistique significative entre la profession des patients et la survenue des EIM.

Les cultivateurs et les ménagères ont constitué la couche socio-professionnelle ayant connu plus d'EIM au cours de l'enquête.

**Tableau XIII:** Répartition des patients selon leur alphabétisation en français et la survenue des EIM

<b>EIM</b> <b>Alphabétisation</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
Oui	60	68,2%	78	46,7%	138
Non	28	31,8%	89	53,3%	117
Total	88	100%	167	100%	255

P=0,0071

Il y a une liaison statistique significative entre l'alphabétisation en langues françaises des patients et la survenue des EIM.

La majorité des patients ayant connu des EIM au cours de l'enquête avait été à l'école.

**Tableau XIV:** Répartition des patients selon leur niveau d'alphabétisation en français et leur sexe

<b>Sexe</b> <b>Alphabétisation</b>	<b>Masculin</b>		<b>Féminin</b>	
Oui	76	62,3%	62	46,6%
Non	46	37,7%	71	53,4%

P=0,01

Il y a une liaison statistique significative entre l'alphabétisation en langues françaises et le sexe des patients.

**Tableau XV:** Répartition des patients selon leur niveau d’instruction et la survenue des EIM

<b>EIM</b> <b>Niveau d’instruction</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
Primaire	18	30,0%	41	52,6%	59
Secondaire	25	41,7%	23	29,5%	48
Tertiaire	17	28,3%	14	18,0%	31
Total	60	100%	78	100%	138

P = 0.03

Il y a une liaison statistique significative entre le niveau d’instruction des patients et la survenue des EIM.

Parmi les patients ayant été à l’école et ayant connu des EIM au cours de l’enquête, ceux de niveau secondaire étaient nombreux.



**Tableau XVI:** Répartition des patients selon les structures de santé et la survenue des EIM

EIM Structure de Santé	Oui		Non		Total
Commune V	23	25,3%	27	16,5%	50
Commune I	21	23,1%	19	11,6%	40
CHU Gabriel Touré	15	16,5%	19	11,6%	34
Commune VI	14	15,4%	26	15,9%	40
Commune IV	10	11,0%	30	12,3%	40
Commune II	8	8,8%	43	26,2%	51
Total	91	100%	164	100%	255

P = 0.0042

Il y a une liaison statistique significative entre la structure et la survenue des EIM.

Beaucoup de patients ont connu des EIM au cours de l'enquête en commune V

**Tableau XVII:** Répartition des patients ayant déclaré qu'ils partent dans une structure de santé en cas des EIM et le sexe des patients

Sexe Aller dans une structure de santé	Oui		Non		Total
Féminin	32	52,5%	7	28,0%	39
Masculin	29	47,5%	18	72,0%	47
Total	61	100%	25		86

P=0.03

Il y a une liaison statistique significative entre les patients qui partent dans une structure de santé en cas d'EIM et le sexe des patients.

La majorité des patients ayant déclaré qu'ils partent dans une structure de santé en cas d'EIM étaient de sexe féminin.

**Tableau XVIII:** Répartition des patients qui ne font rien en cas d'EIM en fonction du sexe des patients

<b>Rien</b>	<b>Oui</b>		<b>Non</b>		<b>Total</b>
<b>Sexe</b>					
Masculin	15	79,0%	33	47,1%	48
Féminin	4	21,0%	37	52,9%	41
Total	19	100%	70	100%	89

P = 0.0027

Il y a une liaison statistique significative entre les patients qui ne font rien en cas des EIM et le sexe des patients.

Les patients qui ont déclaré ne rien faire face aux EIM sont essentiellement des hommes.

## 5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a porté sur 227 prestataires de soins médicaux et 255 patients. Dans cette étude pilote sur la pharmacovigilance dans le district de Bamako, les structures de santé cibles étaient les centres de référence des 6 communes. Il n'y avait pas de centre de référence en commune III, le nombre de prestataires de soins médicaux des 5 autres centres de référence était nettement inférieur à notre échantillon.

Pour combler ce déficit, nous avons inclus le centre hospitalo-universitaire du Gabriel Touré, certaines officines et CSCOM de certaines communes.

La prévalence des évènements indésirables dans notre étude était de 34,5%.

Cette prévalence pourrai être difficilement appréciable du fait que :

- notre enquête était transversale et n'a porté que sur quatre mois pour toutes les structures de santé ci-dessus citées ;
- toutes les structures de santé du district de santé de Bamako n'ont pas été incluses dans l'étude ;
- le service d'hémo-oncologique gérant beaucoup de patients traités avec des médicaments (chimiothérapie) potentiellement pourvoyeurs d'EIM n'était pas inclus dans l'étude ;
- certains prestataires de soins médicaux et certains patients pourraient confondre les évènements indésirables à l'évolution de la maladie.

Malgré ces insuffisances, les données observées à partir de cette étude pourront s'ajouter aux rares données existant sur l'évaluation de la survenue d'évènements indésirables au Mali.

Notre étude a donné une prévalence de 34,5% d'EIM chez les patients, QUENEAU P et al ont eu une prévalence de 21% dans une étude concernant les patients en consultation [46]. Ceci peut être expliqué par la prise des médicaments plus réglementée dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

L'Australie, a un taux de prévalence de 16,6% d'EIM chez les patients hospitalisés, cette différence peut être dû au suivi permanent que bénéficient les patients hospitalisés dans les structures de santé [38]

La majorité des PSM (66,1%) pensaient que les EIM ne constituaient pas un problème sérieux à Bamako, et pourtant 25,9% des EIM avaient été référés dans des services appropriés pour leur prise en charge parce que considérés comme sérieux et 6 de ces EIM ont abouti au décès des patient.

La moyenne de patients ayant présenté des EIM était de 2 au cours des 6 derniers mois dans le district de Bamako.

Dans notre étude, nous avons eu une prédominance des troubles neurologiques avec 51,4% syndrome extrapyramidal et 10,8% de vertiges et d'agitation.

La classe médicamenteuse la plus incriminée dans les EIM était celle des antibiotiques (22,4%) et l'amoxicilline était incriminé dans 50% des cas d'EIM dus aux antibiotique. Ceci peut être expliqué par l'utilisation large de l'amoxicilline dans le district de Bamako.

Ces EIM causés par l'amoxicilline étaient la diarrhée et les vomissements, notons que ces EIM (diarrhée, vomissements sont connus et cités dans les caractéristiques de l'amoxicilline).

Selon une observation faite en France par QUENEAU P et al les troubles rencontrés étaient digestifs avec 61,3% de nausées et 3,2% des douleurs abdominales et les classes médicamenteuses les plus incriminées furent les psychotropes (20,5%), les diurétiques(11,7%) et les anticoagulants (9,3%) [46]. L'utilisation large des psychotropes en France.

Il est important de signaler que cette étude fut réalisée de façon prospective sur deux périodes d'une semaine.

Dans notre étude, les internes en médecine ont déclaré la majorité des EIM (43,5%), au cours d'une étude française BONGARD V, BAGHERIE H et al, les

pharmaciens ont fait le plus de déclarations d'évènements indésirables (38,2) [11]. Ceci peut être expliqué par le grand nombre d'internes en médecine dans nos structures de santé de Bamako et que les pharmaciens sont peu présents dans nos structures de santé et l'inexistence d'un centre de pharmacovigilance au Mali.

Au CHU Gabriel Touré, les PSM avaient plus confiance aux médicaments, ceci est peut être du au fait qu'au CHU Gabriel Touré on a rencontré peu d'EIM.

Le faible taux d'EIM au CHU Gabriel Touré pourrait s'expliquer par la présence au sein de cette structure de nombreux spécialistes pour la prise en charge des diverses pathologies.

Au CHU Gabriel Touré, les PSM connaissaient les services de gestion des EIM, ceci est du à la forte présence de spécialistes PSM dans cette structure de santé de troisième référence.

Dans notre étude, la prévalence des EIM prédominait chez les hommes, tandis qu'au Canada, selon Lexchin, J [34] les femmes observaient plus d'EIM que les hommes, la différence entre l'étude canadienne et la nôtre peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, 62% des patients alphabétisés en langues française étaient des hommes.

Dans notre étude, la majorité des patients avec EIM étaient alphabétisés, ceci s'explique par le fait que les alphabétisés sont à même de différencier les EIM de l'évolution défavorable de leur pathologie par la consultation des notices par exemple.

Parmi ces alphabétisés, ceux du niveau secondaire étaient les plus nombreux.

Les couches socioprofessionnelles les plus exposées étaient les cultivateurs et les ménagères.

Les hommes étaient plus susceptibles de ne rien faire et d'attendre que l'effet se dissipe (81% comparativement à 19% chez les femmes) tandis que les femmes

étaient plus susceptibles d'aller dans une structure de santé (52,5%, comparativement à 47,5% chez les hommes).

Dans notre étude deux patientes de niveau secondaire consultaient exclusivement pour EIM.

Des cas de convulsions et de coma dus à la chloroquine avaient été déclarés par certains PSM, ces EIM peuvent être d'origine iatrogène du à un surdosage, une hypoglycémie et ou une mauvaise gestion de la chloroquine.

## 6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans l'ensemble, les PSM ont confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques de Bamako.

La principale raison du manque de confiance de certains PSM est une éventuelle source illégale d'approvisionnement des officines de Bamako

Malgré cette confiance aux médicaments, les PSM pensent que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est essentielle parce que cette surveillance permettra de sécuriser les médicaments ont –ils déclaré.

Certains PSM pensent que cette surveillance n'est pas possible à Bamako.

Les résultats de cette enquête s'opposent nettement à l'opinion de la majorité des PSM qui pensent que les EIM ne constituent pas un problème sérieux dans le district de Bamako, en effet la prévalence des EIM s'est accrue au cours de ces 6 derniers mois (de 21,5% au cours des 6 mois précédents l'enquête contre 34,5% au cours de l'enquête)

.La majorité des évènements indésirables étaient mineurs et connus, mais certains ont fait l'objet de référence dans des services appropriés pour leur prise en charge et d'autres ont été cause de mortalité de certains patients.

Les évènements indésirables peuvent se manifester à tout âge quelle que soit le sexe, la catégorie socioprofessionnelle ou la provenance des patients.

Les évènements indésirables peuvent être liés aux patients, aux médicaments ou aux prescripteurs.

Il faut donc penser systématiquement à une cause iatrogène devant tout symptôme nouveau et à fortiori inattendu et ou grave chez tout malade traité.

Un nombre important de personnes souffre d'EIM dans le District de Bamako, ce qui les expose à des risques plus élevés de maladie et de mortalité

La formation et l'éducation sont une clef majeure de la prévention des EIM.

C'est là qu'apparaît la pharmacovigilance, chargée de maintenir une continuité de surveillance après qu'un médicament ait été mis sur le marché, la mise en

place d'un centre de pharmacovigilance devrait permettre de mieux évaluer l'importance de certains accidents.

Le but ultime de la pharmacovigilance est l'amélioration du rapport bénéfice / risque des médicaments commercialisés pour choisir le traitement le mieux adapté et le plus profitable à un malade donné pour maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs de ses risques potentiels

Après cet état des lieux, nous recommandons :

○ *Au Ministère de la Santé :*

- La mise en place d'un centre national de pharmacovigilance ;
- La mise en place d'un système national de collecte des effets indésirables graves et moins graves des médicaments ;
- La mise en œuvre de projets pilotes pour évaluer diverses méthodes de collecte de données sur les effets indésirables ;
- La constitution d'une base de données de pharmacovigilance au Mali ;

○ *A l'ordre des pharmaciens du Mali*

- L'information, la sensibilisation et la formation des praticiens de la santé à la pharmacovigilance en générale et à la déclaration des évènements indésirables en particulier.



## **7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**1. ABENHAIM L, MORIDE Y, BRENOT F.**

Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension.

*Med* 1996; 335: 609-16.

**2. BAKER G R, NORTON P.**

Making patients safer! Reducing incidents in Canadian Healthcare

. *Hospital Quarterly* 2001; 21.

**3. BATES D W, CULLEN D J, LAIRD N.**

Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention.

*JAMA* 1995; 274: 529-34.

**4. BATES D W, SPELL N, CULIEN D J, BURDICK E, LAIRD N, PETERSEN L A, SMALL S D, SWEITZER B J, LEAP L L.**

The Coast of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients.

*JAMA* 1997; 277:307-11.

**5. BATES W.**

The costs of adverse drug events in hospitalized patients

*JAMA* 1997; 277: 307-11.

**6. BEGAND J C.**

Etude des effets indésirables des médicaments

*Pharmacologie Clinique* 1998 ; 40 :111-118.

**7. BEGAUD B, EVREUX J C, JOUGLARD J, LAGIRER G.**

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments

*Thérapie* 1985 ; 40 :111-118

**8. BHASALE A L, Graeme C M, Sharon E R.**

Analysing Potential Harm in Australian General.

. *MJA*1998; 169 :73–76.

**9. BLENDON R J, DESROCHES C M, BRODIE M, BENSON J M,  
ROSEN A B, SCHNEIDER E et al.**

Patient Safety : views of practicing physicians and the public on medical errors?  
*Nengl J of med* 2002 ; 347: 1933-40.

**10.BOND C, RAEHL L, FRANKE T.**

Medication incidents in United States Hospitals.  
*Pharmacotherapy* 2001; 9: 1023-1036.

**11.BONGARD V, MENARD T S, BAGHERI H , KABIRI K,  
LAPEYRE M M, MONTASTRUC J L.**

Preception of the risk of adverse drug reactions : differences between  
health professionals and non health preofessionals.  
*Clin Pharmacol* 2002; 54 : 433-436 .

**12.BOOTMAN, J L, HARRISON L T, DONALD L.**

The health care cost of drug-related morbidity and mortality in  
nursing facilities  
*Arch Intern Med* 1997; 157 : 2089–2096.

**13.BEGAUD B.**

Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie  
*ARME-Pharmacovigilance* 1998 ; 249-25.

**14.CARPENTIER F, MINGAT J, CANONINA J. N, SAVIUC P,  
BARNOUD D, MARTIN B.F, GUIGNIER M.**

Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service  
d'urgences médicales.  
*Therapie* 1986; 53 :365-70.

**15.CHAN M, NICKLASON F, VIAL J.H.**

Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly.  
*Inter Med J* 2001 ; 31:199-205.

**16. CLASSEN D G, STALLEY M.S, PESTONIK L, SCOTT E.R,  
BURKE J.P.**

Adverse Drug Events in Hospitalized Patients.

*JAMA* 1997; 277:301-6.

**17. COX P. M., D'AMATO S, TILLOTSON D J.**

Reducing medication incidents.

*Am J Med Qual* 2001; 16 : 81-6.

**18. DAGHFOUS S, ELAIDI S, LOUESLATI M H, SRAIRI S, M  
LAKHAL, BELKHHIA Ch.**

Pharmacovigilance en Tunisie.

*La Tunisie médicale* 1994; 72(2):2-5

**19. DE POUVOURVILLE G**

The economic consequences of NSAID induced gastrointestinal damage.

*British J Of Medical Economics* 1992; 2: 93-103.

**20. DOUCET J, JEGO A, Noel D, GEFFROY C.E, CAPET C,  
COQUARD A. COUFFIN E, FAUCHAIS A.L, CHASSAGNE P et  
al.**

Preventable and non-preventable factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly.

*Clin Drug Inves* 2002 ; 22 : 385-92.

**21. EINARSON TR.**

Drug-related hospital admissions.

*Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-840.

**22. FAICH G.A, KNAPP D, DREIS M, et al.**

National Adverse Drug reaction Surveillance

*JAMA* 1985; 257: 2068-70.

**23. FOURESTIE V, ROUSSIGNOL E, ELKARRAT D, RAUSS A,  
SIMON N.**

Classification clinique des maladies des urgences : définition et reproductibilité.  
*Réan Urg* 1994, 3, 573-8.

**24.FERNANDEZ C.**

Pediatrics Medical Incident Symposium. Frontline approaches in clinical practice. Capital District Health Authority

*Nouvelle-Écosse* 2001; 11-12 .

**25.GREEN S H, GOODWIN L, MOSS J.**

. Problems in general practice: medication incident.

*The MDU Risk Management* 1996 ; 21:1-8.

**26.HAFNER J W, BELKNAP S M, SQUILLANTE M D, BUCHEIT K**

Adverse Drug Event in Emergency Department Patients.

*Annals of Emergency medicine* 2002 ; 39:258-67.

**27.IMBS JL, PLETAN Y, SPRIET A.**

Evaluation de la iatrogénèse médicamenteuse évitable.

*Thérapie* 1998; 53 :365-70.

**28.KIZER K W.**

Health Care Quality Evangelist.

*JAMA* 2001 ; 285:869-71.

**29.LAZAROU J.**

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients.

*JAMA* 1998; 279:1200-5.

**30.LAZAROU J, POMERANZ B, COREY P.**

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients.

*A meta-analysis of prospective studies* 1998; 279: 1200-5.

**31.LEAP I I, BRENNAN T A LAIRD.**

The nature of adverse events in hospitalised patients : results of the harvard medical practice Study II.

*N. Med* 1991 ; 324 : 377-84.

**32.LECHAT P.**

Voeux de l'Académie Nationale de Médecine en date du 16 Mars 1993 sur la formation initiale en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine.

*Bull Acad Natle Med* 1993 ; 177: 459.

**33.LESAR T S, BRICELAND L L, et al.**

Médication prescribing errors in a teaching hospital.

*JAMA* 1990; 263: 2329-34.

**34.LEXCHIM J.**

Adverse Drug Reactions: Review of the Canadian Literature.

*Canadian Family Physician* 1991; 37: 109-118.

**35.MAC DONALD T.M, MORANT S.V, ROBINSON G.**

Association of upper gastrointestinal toxicity of non steroidal antiinflammatory drugs with continued exposure : cohort study

*BMJ* 1997; 315:1333-7.

**36.MICHEL F B**

Actualités en allergies médicamenteuses

La iatrogénie médicamenteuse et sa prévention.

*Bull Acad Natle Med* 2000; 184: 733-49.

**37.MOORE N, NOBLET C.**

Fréquence des effets indésirables des médicaments.

*La lettre du pharmacologue* 1996 ; 54 : 126-67.

**38.OLIVIER P, BOULBES O, TUBERY M et al.**

Assessing the feasibility of using and adverse drug reaction preventability scale in clinical practice.

*Drug Saf* 2002 ; 25: 1035-44.

**39.ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**

Qualité des soins ; Rapport du Secrétariat n°EB109, Décembre 2001.

[http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB109/feb1099.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB109/feb1099.pdf)

**40.ORSER B.**

Reducing medication incidents.

Canadian Medical

*Association Journal* 2000; 162 : 1150-1.

**41.PERAULT M C, PINELLI A L, CHAUVEAU I, SCEPT M,  
REMBLIERE C, VANDEL B.**

Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers.

*Thérapie* 1999 ; 54 :183-5.

**42.PHILLIPS D P, CHRISTFELD P, GLYNN L M.**

Increase in US medication-incident deaths between 1983 and 1993.

*Lancet* 1998; 351: 643-4.

**43.PHILLIPS M A S**

National program for medication incident reporting and benchmarking:

Experience with MedMARx

*Hospital Pharmacy* 2001; 36 : 509-13.

**44.POUYANNE P, HARAMBURU F, BEGAUD B.**

Admissions to hospital caused by adverse drug reactions.

*BMJ* 2000; 320:1036.

**45.LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN**

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies.

*JAMA* 1998; 279: 1200-1205.

**46.QUENEAU P, BANNWARTH B, CARPENTIER F, GULIANA J.L  
et al**

Effets indésirables médicamenteux observés dans des Services d'Accueil et d'Urgence français.

*Bull Acad Natle Med* 2003; 187: 647-670

**47.QUENEAU P, BOUVENOT G, GRANDMOTTET P.**

Formation initiale et continue. Plaidoyer pour une meilleure formation des médecins en thérapeutique.

*Bull Acad Natle Med* 1998; 182:1369-82.

**48.QUENEAU P, CHABOT J M, RAJOANA H, BOISSIER C,  
GRANDMOTTET P.**

Iatrogénie observée en milieu hospitalier: analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives.

*Bull Acad Natle Med* 1992; 176 : 511-20

**49.QUENEAU P, CHARBAUD J M, RAJAONA H, BOISSIER C.**

Iatrogénie observée en milieu hospitalier: à propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale.

*Bull Acad Natle Med* 1992; 176: 511-20.

**50.SANTE CANADA**

Sondage sur l'opinion du public quant aux enjeux principaux liés à la surveillance des produits de santé commercialisés au Canada ; Rapport Final, 298-02, Décembre 2003

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd/dpt/mhpd\\_decima\\_survey\\_2003\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd/dpt/mhpd_decima_survey_2003_f.html)

**51. SENST B L, ACHUSIM L E, GENEST R P, COSENTINO L A,  
FORD CC, LITTLE J A.**

Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network.

*Pharm* 2001; 58:1126-32.

**52.SPRIET P, STRIET A et al.**

Les méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments

*Thérapie* 1981 ; 36 : 609-18

**53.TRAMER M R, MOORE R A, REYNOLDS D J, MACQUAY H J.**

Qualitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression.

*Pain* 2000; 85:169-82.

**54.VAYRE P.**

Du risque au dommage : les frontières aléa/faute en responsabilité médicale

*Bull. Acad. Natle Med* 2000 ; 184, 131.

**55.. VITAL D D.**

Epidémiologie des effets indésirables des médicaments

*Masson Ed* 1993, 1-7.

**56.. WOLFE M.M, LICHENSTEIN D R, SINGH G.**

Gastrointestinal toxicity of non steroidal antiinflammatory drugs.

*NEJM*1999; 340:1888-99.



## **ANNEXES**

- **FICHES SIGNALÉTIQUE**

**Nom** : SIDIBE

**Prénom** : Mariam

**Titre de la thèse** : Etude sur la pharmacovigilance au Mali : cas du District de Bamako

**Année Universitaire** : 2004-2005

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie

**Secteur d'intérêt** : Pharmacologie clinique

**Mots-clés** : Pharmacovigilance, effets indésirables, qualité des soins, information sur les médicaments.

### **Résumé**

Notre étude a été effectuée dans les centres de santé de référence des communes I, II, IV, V, VI, des services de la traumatologie, de la d'Hépatogastroentérologie, de la gynéco-obstétrique du CHU du Gabriel TOURE et dans certaines officines pharmaceutiques des dites communes.

Elle avait pour but de faire une étude sur la pharmacovigilance dans le District de Bamako.

De Juin 2004 à mai 2005, nous avons interrogé 227 prestataires de soins médicaux et 255 patients en consultation dans les 6 communes du district de Bamako.

Plus de 90 % des PSM interrogés avaient déclaré qu'ils avaient confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques du district de Bamako, cette confiance es plus marquée chez les PSM du CHU du Gabriel Touré que ceux des Centres de Santé de Référence.

Près de 90% des prestataires de soins médicaux pensaient que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est essentielle.

L'essentiel des prestataires de soins médicaux (66.1%) pensaient que les EIM ne constituaient pas un problème sérieux à Bamako

Parmi les prestataires de soins de santé, 27,3% avaient observé des événements indésirables médicamenteux dans leur structure de santé au cours des 6 derniers précédents l'enquête.

Nous avons noté une croissance de la prévalence des événements indésirables dans le district de Bamako au cours de 6 derniers mois (de 21,5% à 34,5%).

Les antibiotiques étaient responsables de 22,4% des EIM, puis viennent les antipaludiques, et les EIM étaient d'ordre neurologique dans 31,89% des cas.

Nous avons constaté une croissance des EIM au cours des 6 derniers mois.

Dans 89,7% des événements indésirables médicamenteux ont eu une évolution favorable, dans 25,9% des cas, les événements indésirables médicamenteux avaient été référés dans des services appropriés (urgence, réanimation) pour leur prise en charge et 5,2% des ces événements indésirables médicamenteux ont conduit à la mort.

Les événements indésirables peuvent se manifester à tout âge quelle que soit le sexe, la catégorie socioprofessionnelle ou la provenance des patients.

Les événements indésirables peuvent être liés aux patients, aux médicaments ou aux prescripteurs.

• FICHES D'ENQUETE

**Etude pilote sur la pharmacovigilance pour prestataire de soins médicaux :**

**A. Données socio-démographiques**

N° de dossier : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

I. *Etes-vous ?*

1. Médecin       2. Pharmacien       3. Interne en médecine  
 4. Interne en pharmacie       5. Sage-femme, technicien supérieur,  
infirmier

II. *Dans quel centre êtes-vous ?*

1. Commune I       2. Commune II       3. Commune III  
 4. Commune IV       5. Commune VI       6. Commune VI

**B. Qualité des médicaments**

I. *Avez vous confiance aux médicaments disponibles dans les officines pharmaceutiques maliennes?*

1. Oui       2. Non

❖ **Si non, pourquoi?**

1. La source d'approvisionnement illégale des médicaments

❖ **Si 1, pourquoi ?** .....

- .....  
 2. Les conditions de gestion (conditions de conservation, de conditionnement, de distribution) des médicaments non respectées dans les officines  
 3. Autre

II. *Pensez-vous que la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché est essentielle?*

1. Oui       2. Non

i. Si oui, pourquoi ?

1. Les médicaments seront plus en sécurité  
 2. Il est nécessaire de protéger la santé de la population  
 3. À cause du nombre croissant d'effets indésirables  
 4. Cela permettra de fournir plus d'informations sur les risques liés à l'utilisation des médicaments  
 5. Autre

ii. Si non, pourquoi ?

1. A cause du nombre faible d'effets indésirables  
 2. Cela n'est pas possible au Mali  
 3. Autre (à préciser)



III. *Save-vous à quel service s'adresser pour la gestion des effets indésirables ?*

O 1. Oui

O 2. Non

Si oui le(s)quel(s)

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

## Etude pilote sur la pharmacovigilance au Mali pour patients

### A. Données socio-démographiques

N° de Dossier : .....

Date : .....

- 1) *Quelle est votre profession ?*  
 1. Cultivateur/Ménagère       4. Commerçant/vendeur  
 2. Artiste/Artisan/ménusier       5. Salarié du secteur public  
 3. Salarié du secteur privé       6. Etudiant
  
- 2) *Situation matrimoniale :*  
 1. Célibataire       2. Marié(e)       3. Divorcé(e)       4. Veuve
- 3) *Avez-vous été à l'école?*  
 1. Oui       2. Non
  
- 4) *Si oui, quel est votre niveau d'instruction ?*  
 1. Primaire       2. Secondaire       3. Tertiaire
  
- 5) *Êtes-vous alphabétisé(e) en langues nationales?*  
 1. Oui       2. Non
  
- 6) *Quel est votre âge en années : .....*
  
- 7) *Quel est votre sexe?*  
 1. Homme       2. Femme
  
- 8) *Dans quelle commune êtes-vous?*  
 1. Commune I       2. Commune II       3. Commune III  
 3. Commune IV       4. Commune V       5. Commune VI

9)

### B. Effets indésirables médicamenteux :

- 1) Prenez-vous actuellement les médicaments dit de la médecine moderne?  
 1. Oui       2. Non
- 2) Avez-vous connaissance de la survenue d'effets secondaires suite à la prise de ce ou ces médicaments ?
  - ❖ Si oui, quel(s) médicaments ?

❖ Si oui, quels effets ?

- ❖ Avez-vous eu ce ou ces médicaments par :  
 1. Automédication       2. Prescription médicamenteuse

- ❖ Qu'avez-vous fait quand vous avez éprouvé ce ou ces effets indésirables ?
  - O 1. Aller dans une structure de santé
  - O 2. Aller dans une pharmacie ;
  - O 3. Rien ;
  - O 4. Autre

3) *Avez-vous connaissance de la survenue d'autres effets indésirables ?*

- O 1. Oui
- O 2. Non

- ❖ Si oui, quel(s) médicaments

- ❖ Si oui, quel(s) effets indésirables ?

- ❖ Avez-vous ce ou ces médicaments par :
  - O 1. Par automédication
  - O 2. Prescription médicale

- ❖ Qu'avez-vous fait quand vous avez éprouvé ce ou ces effets indésirables ?
  - O 1. Aller dans une structure de santé
  - O 2. Aller dans une pharmacie ;
  - O 3. Rien ;
  - O 4. Autre

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non*

*seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

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

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*