

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI**

ANNEE 1989

No

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple Un But - Une Foi

**Étude de Quelques Aspects des problèmes de
Pharmacovigilance dans le district de Bamako**

THESE

**Présentée et Soutenue Publiquement le devant
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali**

Par

Mr Abdoulaye SACKO

Pour Obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président

Professeur Aly Nouhoum Diallo

Docteur Elimane MariKo

Members

Docteur Boulkassoum H Idara

Directeur de Thèse Professeur Boubacar SIDIKI CISSE

**LISTE DU PERSONNEL DE L'ECOLE
NATIONALE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE POUR
L'ANNEE UNIVERSITAIRE 1988 - 1989**

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE UNIVERSITAIRE 1988 - 1989

Professeur Sambou SOUMARE	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
Hama B. TRAORE	Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1 - PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de DER Chirurgie Générale Médecine-Légale
Professeur Aliou BA	Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-traumatologie, Secourisme
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie

2 - ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, soins infirmiers
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophtalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TRUSCHELL	Chirurgie

3 - ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1 - PROFESSEURS AGREGES

Professeurs Souleymane SANGARE	Chef de D.E.R Pneumo- Phtisiologie
Professeur Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie

2 - ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Eric PICHARD	Médecine Interne
Docteur Sanoussi NANAKASSE	Dermatologie-Léprologie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Interne

ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Somita M. KEITA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Qumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy DECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Marie Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Docteur Alain LAURENS	Chimie
Docteur François ROUX	Biophysique
Monsieur El Hadj MaKhtar WADE	Bibliographie
Professeur Pierre Jean REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physiologie Humaine .

Je dedie ce travail

- A mon père, feu El Hadj Makan Sacko, qui a guidé mes premiers pas à l'école, m'a soutenu moralement et matériellement au tout début de ce travail avant que la mort ne me l'arrache brutalement le 18 Juillet 1989.

Puisse, Allah le tout puissant, lui accorder sa grâce et l'accueillir dans le paradis.

Amen

- A mes mamans qui ne se sont jamais lassées de me combler de cette affection maternelle nécessaire à l'épanouissement de l'enfant.

Je leur suis reconnaissant.

- A mes frères et sœurs qui ont tous été de coeur avec moi pour la réalisation de ce travail.

Je leur remercie.

- A mes cousins et cousines pour leur soutien qui ne m'a jamais fait défaut.

Je leur remercie.

- A mes beaux frères et belles sœurs qui m'ont accordé toute leur attention pour la réalisation de ce travail.

Merci

- A mes oncles, pour tout le courage et toute la chance qu'ils m'ont souhaités pour la réalisation de ce travail.

Merci

- A tout le personnel de l'I.N.R.S.P.

- Au personnel du laboratoire de Toxicologie de l'I.N.R.S.P pour les relations amicales qui ont existé entre nous pendant ce travail.

- A mes amis du laboratoire P.P.M

- A mes amis de l'Officine Massaman Keita pour leur aide constante.

- A mes amis de l'E.D.M pour leur aide dactylographique.

- A mes camarades de la promotion 83 - 89.

Courage aux uns et félicitations aux autres.

- A mes copins et copines .

Je ne cite pas de noms par peur d'en oublier.

- A mon amie, Aminata Singaré étudiante à l'E.N.M.P pour sa sincère amitié.

Mes Remerciements

- Au Professeur Ali Nouhoum Diallo Professeur de pathologie médicale générale à l'E.N.M.P. Vous qui avez accepté la présidence de ce jury malgré vos multiples préoccupations.

Retrouvez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

- A notre Maître le Docteur Elimane Mariko Professeur de pharmacodynamie à l'E.N.M.P.

Trouvez-ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

- Au Docteur Boukassoum Haidara conseiller au M.S.P.A.S Professeur de législation à l'ENMP.

Pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer au jury qui jugera notre travail.

Trouvez-ici l'expression de notre reconnaissance et de notre grand respect.

- A notre Directeur de Thèse, le Professeur Boubacar Sidiki Cissé.

Chef de D.E.R des science pharmaceutiques à l'ENMP

Chef du service de Toxicologie à l'INASP

Professeur de toxicologie à l'E.N.M.P

Vous avez initié et suivi ce travail avec attention.
Votre sens du travail bien exécuté fait de vous un maître
exemplaire.

Trouvez-ici l'expression de notre vive reconnaissance et
de nos sincères remerciements.

S O M M A I R E

	Pages
Introduction	1 - 3
CHAPITRE I	
Historique	4 - 7
CHAPITRE II	
Définitions	8
Définition synthétique	8 - 9
Définition discursive	9 - 14
Définition EYRAUD	15 - 16
CHAPITRE III	
Evolution de la Pharmacovigilance dans le reste du monde	17
1 - Introduction	17 - 10
2 - Progrès Scientifique	17 - 20
3 - Facteurs Humains	21 - 36
CHAPITRE IV	
Organisation de la Pharmacovigilance	37
Pharmacovigilance Internationale	38 - 43
Pharmacovigilance Locale	44 - 47
Pharmacovigilance Nationale	48
CHAPITRE V	
Perception Africaine de la Pharmacovigilance ..	52
1 - Afrique d'avant les indépendances	53
2 - Afrique après les indépendances	54 - 56
CHAPITRE VI	
Problématique de la Pharmacovigilance au Mali ..	57
1 - Avant l'indépendance	57
2 - Après l'indépendance	58 - 63

CHAPITRE VII

Identification des Produits mis en cause	
1 - Methodologie	64 - 65
2 - Resultats	66 - 81

CHAPITRE VIII

Problèmes posés par les Produits incriminés	
1 - Problèmes d'information et d'opinion	82 - 83
2 - Problèmes Techniques	84 - 87
2 - 1 - Cas des autalgiques antipyretiques	87 - 89
2 - 2 - Cas des antibiotiques	90 - 91
2 - 3 - Cas des antihypertenseurs	92 - 93
2 - 4 - Cas des barbituriques	94 - 96
2 - 5 - Cas de la chloroquine	96 - 97
3 - Problèmes administratifs et décisionnels	97 - 99

CHAPITRE IX

Résumé et Conclusion	100 - 106
----------------------------	-----------

Abreviations

E.I	= Effets indésirables
O.M.S	= Organisation Mondiale de la Santé
O.M.P	= Office Malien de Pharmacie
S.I.P.O.A	= Société Industrielle Pharmaceutique de l'Ouest Africain
U.M.P.P	= Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques
S.P.E.C.I.A	=
I.N.R.S.P	= Institut National de Recherche en Santé Publique
P.P.M	= Pharmacie Populaire du Mali
A.A.S	= Acide Acetyl Salicylique

I N T R O D U C T I O N

La première étude de pharmacovigilance remonte à 1877 et elle fut l'oeuvre de la "British Medical Association" sur les accidents consécutifs à l'administration de Chloroforme comme anesthésique.

Malgré cette attitude relativement ancienne, la pharmacovigilance apparaît comme une discipline récente des trois dernières décennies.

C'est en effet en 1962 que le drame de la Thalidomide provoque une véritable prise de conscience du problème de pharmacovigilance.

A ce moment, tous les éléments propres à sensibiliser les opinions nationale et internationales étaient réunis : accidents imprévus dramatiques, provoqués par un médicament jugé jusqu'alors anodin et utilisé selon les normes. Le retard accusé dans l'établissement difficile de la relation entre ces accidents et la prise du médicament responsable avait multiplié les conséquences.

Dans ces conditions, l'avenir d'une population entière pouvait être mis en cause et des mesures particulières s'imposaient pour prévenir de pareilles catastrophes.

Auparavant en 1938, aux U.S.A, le congrès avait adopté un amendement instituant la recherche expérimentale des effets tératogènes possibles des médicaments.

Ainsi la «Food and drug Administration» avait entrepris de révéler systématiquement la valeur thérapeutique (activité, toxicité) des médicaments, mis sur le marché.

C'est dans cette mouvance que s'installa aux U.S.A à Alexandria en 1968 le centre OMS de pharmacovigilance qui sera par la suite transféré en Suisse à Genève.

Au même moment commençaient en France les premières enquêtes hospitalières de pharmacovigilance avec la création en 1974 du Centre National de Pharmacovigilance et la désignation de quelques centres hospitaliers de référence.

Il a fallu attendre la 15^{ème} Assemblée Générale de l'O.M.S en 1962 avec l'adoption de la résolution demandant que soit entrepris un programme d'échange de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments pour que le problème se pose objectivement en Afrique.

Mais, malgré cette recommandation et l'évolution si minime soit-elle de la pharmacovigilance à travers le reste du monde, cette discipline connaît un retard ou même une léthargie quant à son organisation et à son développement sur le continent africain.

En effet, en Afrique, très peu d'études ont été consacrées à la pharmacovigilance.

Dependant, quelques tentatives sont à signaler au Sénégal, en Côte d'Ivoire, au Maroc et des colloques ont été organisés lors de certaines manifestations scientifiques et médicales (journées médicales et pharmaceutiques de Dakar et Abidjan).

A ce jour, au Mali, aucune recherche n'a été entreprise sur ce thème et compte tenu de la pullulation des médicaments dans notre pays, nous avons jugé nécessaire d'entreprendre une étude sur la pharmacovigilance.

Le plan de notre travail comportera un chapitre se rapportant à l'historique. Le chapitre II portera sur les définitions tandis que le chapitre III abordera l'évolution de la pharmacovigilance dans le reste du monde. Les chapitres IV et V seront consacrés, respectivement à l'Organisation de la pharmacovigilance et à la perception africaine de cette discipline.

Les travaux personnels seront axés :

- sur la problématique de la pharmacovigilance au Mali.
- l'identification des produits présentant des E.I et les problèmes en découlant.
- l'esquisse d'une stratégie pour la mise en place d'une structure de pharmacovigilance au Mali

CHAPITRE I

HISTORIQUE

La nature d'un système de contrôle du médicament traduit nécessairement l'attitude adoptée par la puissance publique vis à vis du médicament. Cette attitude est elle même influencée par le comportement social.

De ce point de vue, l'histoire du médicament paraît très schématiquement caractérisée par trois périodes successives (magique, rationaliste et scientifique) et à chacune de ces périodes correspond une certaine tentative de surveillance ou de contrôle.

C'est ainsi que, pendant la période magique où le médicament appartenait à la fois au domaine du sacré et du pouvoir, toute tentative de contrôle du médicament se réduisait à un échec distinguant l'usage bénéfique par l'apothicaire de l'usage maléfique par le sorcier.

Pendant la période rationaliste, le médicament acquiert son autonomie propre par rapport à la drogue nuisible et le problème de contrôle assuré par un Etat se pose en terme de garantie contre les seuls dangers d'un usage erroné possible.

Cet objectif limité était recherché dans trois directions : la réglementation des préparations magistrales et officinales, la surveillance de la qualité des produits concernés, la réglementation de

la profession de pharmacien et de ses responsabilités induites de la protection dont elle bénéficiait.

La principale garantie recherchée en ce moment résidait dans la nature même du médicament : la reconnaissance acquise, l'intérêt de la santé publique.

L'orientation scientifique du médicament est venue avec la troisième période qui date du début du 20^e siècle. Cette période caractérisée par les progrès rapides de la thérapeutique, l'extension de la pharmacopée, l'industrialisation systématique de la production du médicament, l'accroissement de la consommation de produits pharmaceutiques et l'évolution des techniques d'analyse, devait entraîner un changement progressif de l'attitude de la puissance publique vis à vis du médicament (12).

Cette évolution schématisée de l'histoire du médicament et de son contrôle trouve d'ailleurs son parallèle dans la transformation des problèmes posés par la prescription médicale.

Longtemps considérée comme un art fondé sur un autre (le diagnostic), la prescription est passée à un usage rationalisé, issu de corrélations éprouvées et rigoureuses entre d'une part l'application de médicaments, de techniques ou de combinaisons de

procédés, et d'autre part une augmentation du pourcentage de guérison et de pourcentage d'évaluation des risques encourus.

Les progrès ainsi réalisés ont permis d'aboutir à un stade nouveau où le prescripteur ne veut plus s'accomoder de seules certitudes statistiques, mais souhaite s'annexer la possibilité d'un pronostic précis pour chaque malade individuel dont il assure la responsabilité : il se heurte alors aux difficultés affectant aussi bien le malade que la maladie.

A ce niveau le prescripteur devient selon la terminologie moderne «un décideur» appelé en fonction de la théorie de la décision à optimiser ses choix en combinant problématique scientifique et problématique humaine. Ainsi le décideur tenu comme responsable des conséquences que peut avoir une prescription médicale, doit savoir mesurer les incertitudes dont s'accompagnent inévitablement les thérapeutiques qu'il met en oeuvre ; l'évaluation du risque devient pour ainsi dire une composante de son comportement quotidien. Cette vigilance dans la prescription, amène le praticien à recourir non seulement aux données de la pharmacologie clinique mais aussi à exiger une information actualisée issue du contrôle permanent du médicament (17).

Ces novations dans la fonction de prescription ne

sont pas moins un élément, qui ne doit pas être négligé, parmi l'ensemble des modifications profondes des données qui ont déterminé une évolution de la législation relative au contrôle du médicament (au moyen de visa, d'autorisation de mise sur le marché), laquelle a débouché au terme d'une véritable mutation des comportements sur un système complémentaire original de surveillance du médicament qui est la «Pharmacovigilance» (18).

CHAPITRE II

DEFINITIONS

La pharmacovigilance est une discipline récente dont tous les problèmes techniques n'ont pas été solutionnés. Des terminologies existent mais, leur contenu n'a pas été précisé. Cependant il faut signaler au passage que le terme de pharmacovigilance correspond à l'anglais «Drug monitoring» dont la traduction littérale est "surveillance des médicaments" (10).

les difficultés rencontrées pour promouvoir un système autonome de surveillance de médicaments ont influencé la notion de pharmacovigilance, dans la mesure où celle-ci a été conduite à marquer son domaine par des actions progressives. A ce phénomène se sont ajoutées les incertitudes liées à l'apparition de toute nouvelle discipline.

Il en est résulté dans la définition même de la pharmacovigilance, des hésitations multiples dont les conséquences sont encore durables.

Nous distinguons ainsi deux catégories de définition: celles synthétiques et a prioristes et les autres discursives et empiriques.

1 - Définitions synthétiques

Ce sont les plus satisfaisantes pour celui qui les énonce car elles constituent un aboutissement qui a le

mérite de fixer de façon normative le sujet.

Cependant ces définitions présentent certaines insatisfactions puisque quantitativement elles privilègient certains aspects aux dépens d'autres. Une définition d'une telle nature traduit une option personnelle sujette à critique. C'est ainsi qu'en 1972 l'O.M.S. a défini la pharmacovigilance comme étant «toutes activités tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre médicaments et réactions adverses dans une population» (10).

2 - Définitions discursives

C'est cette catégorie de définitions qui paraît bien correspondre au domaine de la pharmacovigilance en raison de ses caractéristiques propres.

Mais, si l'on s'engage dans cette voie qui pourrait, à son terme, déboucher sur une tentative de synthèse, il convient de retenir non seulement que le point de départ est la définition O.M.S. de 1969 «la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses liées aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance» (10) mais aussi, que la pharmacovigilance est une politique nouvelle du médicament qui, en tant que telle suppose une stratégie et un mécanisme (4).

2 - 1 - Stratégie

La notion de pharmacovigilance se détermine en fonction de la place tenue par ce système dans l'ensemble d'un dispositif national de santé. Des objectifs peuvent être retenus à tous les niveaux du dispositif national de la santé.

- C'est ainsi que dans la politique générale de santé publique, la pharmacovigilance apparaît comme une préoccupation par la poursuite de deux objectifs fondamentaux : technique et économique.

Au plan technique la pharmacovigilance constitue la voie permettant de concilier : la facilité de mise à la disposition des prescripteurs et du public des produits médicamenteux nécessaires, et les garanties d'une sécurité d'emploi.

Au plan économique, la pharmacovigilance permet de veiller au respect d'un équilibre global coût-rendement des divers éléments constitutifs d'un système de santé publique par ses actions (information, orientation des comportements collectifs, appréciation des bénéfices apportés à la santé collective par rapport aux risques encourus).

- Au point de vue de la thérapeutique, la pharmacovigilance, par son action révélatrice des

limites du médicament permet de donner à la spécialité pharmaceutique la place qui doit être sienne dans un complexe mieux organisé.

- Dans la politique du médicament, la pharmacovigilance est appelée à remplir une triple fonction de :

- * Précaution (détection des effets imprévus)
- * Prévention (élimination de l'emploi inopportun et identification des patients les plus menacés de manifestations d'E.I)
- * Comparaison (établissement de fréquences comparées en matière de survenue d'incidents par des produits proches)

L'action de la pharmacovigilance doit être soutenue par une inflexion des actions propres de ces diverses politiques au profit des objectifs particuliers de cette même pharmacovigilance, autrement dit de son mécanisme.

2 - 2 - Mécanisme

Les objectifs de la pharmacovigilance peuvent être appréhendés selon trois approches :

a) Approche thématique : tend à préciser le domaine d'intervention de la pharmacovigilance.

Globalement ce domaine concerne les manifestations

imprévues apparaissent en cours de vie du médicament. Ainsi trois problèmes se trouvent posés, le premier relatif à la qualification des manifestations, le second au caractère d'imprévisibilité, le dernier à la notion de vie du médicament.

- A l'évidence, le système de pharmacovigilance a été diligenté par l'O.M.S et institutionnalisé à des fins strictes d'alertes relatives aux E.I.

Il ne serait cependant pas possible d'écarter délibérément du système toute prise en compte des connaissances nouvelles acquises en matière d'effet bénéfique.

Dans cet esprit, l'information doit être transférée à des fins d'exploitation vers l'industrie et la procédure de contrôle de l'autorisation de mise sur le marché.

- Quant au caractère d'imprévu, il concerne aussi bien la qualité du produit administré que les conditions d'administration du produit.

Dans tous les cas il convient d'exclure du domaine de la pharmacovigilance les accidents dus soit à une mauvaise fabrication pour insuffisance de contrôle, soit à une altération du principe actif, soit à une négligence des précautions

d'usage préalablement définies ou même les incidents survenant en violation des prescriptions et modes d'emploi.

Ainsi donc le domaine de la pharmacovigilance doit être circonscrit aux effets décelés dans des conditions normales d'emploi. Aussi, son organisation doit avoir la vocation de s'occuper des problèmes généraux d'intoxication.

- Pour ce qui est de l'usage du médicament, période commençant avec l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le problème posé est double à savoir le niveau des précautions et la nature du dispositif à mettre en oeuvre pour la surveillance.

Ainsi, si le post marketing peut être envisagé comme l'objectif idéal d'une politique ambitieuse de pharmacovigilance, il ne paraît pas réaliste. La raison essentielle de la pharmacovigilance est la protection de la santé publique.

b) Approche fonctionnelle : permet de recenser les diverses "fonctions" dont la combinaison détermine les activités de la pharmacovigilance.

Ainsi la fonction primordiale est celle d'alerte consistant à déceler, transmettre et enregistrer les effets inconnus aperçus lors de l'usage d'un médicament.

Le corollaire de cette fonction d'alerte est une fonction de traitement des données car le recensement des faits conduit à la nécessité d'en apprécier la fiabilité et d'en interpréter la signification.

La troisième fonction est une fonction opérationnelle qui permettra d'orienter les informations traitées pour une prise de décisions administratives.

La fonction informative enfin est à la fois à l'origine et au terme du processus de pharmacovigilance puisqu'elle doit aussi bien promouvoir le recueil des cas qu'assurer la diffusion en retour des produits du système.

c) Approche factorielle . Permet de définir la hiérarchisation des fonctions déterminées et l'adéquation des moyens aux objectifs poursuivis.

A partir de l'analyse des fonctions d'alerte et de traitement qui sont manifestement fondamentales a été structuré le système initial de pharmacovigilance.

Il n'est alors point surprenant que l'O.M.S ait fixé comme objectifs de cette récente discipline «la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses des médicaments».

C'est devant ces objectifs que l'O.M.S a aussi défini la réaction adverse comme étant «une réaction nuisible (ou nocive) non recherchée qui apparaît fortuitement aux doses normalement utilisées chez l'homme à des fins prophylactique, diagnostique ou thérapeutique» (10).

*

Le domaine de la pharmacovigilance n'étant pas encore figé, ses objectifs et les moyens qui leur sont affectés évoluent. Alors, sauf à préjuger l'avenir, sa définition ne peut être qu'extensive. Ainsi, la définition restrictive de l'O.M.S constituait de ce fait une énonciation d'urgence qui privilégiait par nécessité tactique les objectifs et les structures prioritaires ; en maintenir les termes reviendrait à imposer un apriorisme réducteur qui, à terme, pourrait condamner les objectifs initiaux eux-mêmes. Compte tenu de ces divers éléments, la définition synthétique qu'il paraît convenable d'énoncer est la suivante «la pharmacovigilance est la politique de surveillance du médicament, intervenant postérieurement à la mise sur le marché, qui consiste à recenser et à évaluer scientifiquement les E.I du médicament apparaissant dans des conditions normales d'emploi, en vue de promouvoir dans les meilleurs délais les décisions administratives indispensables à la protection de la santé publique. d'inciter les fabricants aux compléments de recherches souhaitables et d'informer

les usagers des précautions nécessaires aux fins d'une utilisation optimale et rationnelle, bénéfique pour l'individu et économe pour la collectivité» (18).

Quelles que soient les difficultés rencontrées pour énoncer cette définition, si nécessaire soit la définition restrictive de l'O.M.S de 1972, la pharmacovigilance se doit d'être active dans son système et son fonctionnement.

CHAPITRE III

EVOLUTION DE LA PHARMACOVIGILANCE DANS LE RESTE
DU MONDE

1 - Introduction

Comme sa traduction littérale le dit, l'évolution de la pharmacovigilance s'explique simplement par l'évolution du contrôle du médicament.

Ainsi l'abandon d'une philosophie libérale en matière de médicament au profit de l'élaboration progressive d'une structure de contrôle n'est compréhensible qu'en fonction d'une analyse des modifications profondes qui ont affecté l'ensemble du contexte social dans lequel s'insèrent les actions des autorités en charge de la protection de la santé publique. Ces modifications sont intervenues autant avec les progrès scientifiques (révolution thérapeutique et évolution technique) qu'avec les facteurs humains.(18)

2 - Progrès scientifiques

Deux séries d'évènements ont bouleversé le comportement vis à vis du médicament (et de sa surveillance) dans la vie contemporaine : la révolution thérapeutique et l'évolution des techniques.

2 - 1 - Révolution thérapeutique

Cette révolution datant du 20^e siècle a modifié à la

fois l'utilisation faite du médicament et l'appréciation faite de ses effets.

a) Utilisation du médicament

Grâce aux progrès accomplis dans la connaissance des processus physio-pathologiques et biochimiques, les cliniciens et pharmacologues ont pu mettre au point des thérapeutiques adaptées aux divers dysfonctionnements de l'organisme.

Ainsi, l'accélération des savoirs, le développement de l'acquisition et l'exploitation des connaissances ont modifié profondément les conditions de recours aux médicaments. Cet aspect a revêtu un double aspect : quantitatif et qualitatif.

- Du point de vue quantitatif, les phénomènes observables font apparaître à la fois une incidence directe (sur les produits) et une incidence indirecte (sur les pratiques).

Sur les produits on a noté une extension du nombre des associations médicamenteuses et des principes actifs utilisés, ainsi qu'une multiplication des spécialités pharmaceutiques.

Sur les pratiques la place relative occupée par la thérapeutique médicamenteuse n'a cessé de s'accroître, parfois en dépit des progrès scientifiques enregistrés

parallèlement par les autres thérapeutiques.

- Au point de vue qualitatif, la révolution a concerné non seulement le passage de molécules "douces" à des molécules "dures" (par référence à la terminologie admise en toxicologie), mais également les progrès opérés dans les modes d'administration destinés à accroître l'efficacité recherchée.

b) Effets du médicament

Les acquis thérapeutiques ont permis de mieux connaître les effets des médicaments pour pouvoir cerner à la fois les limites et les risques. Il est ainsi apparu :

- d'une part que les effets pervers des médicaments n'étaient pas liés seulement à la mauvaise utilisation qui pouvait en être faite, mais aussi à des phénomènes secondaires propres aux substances curatives utilisées.

- D'autre part, que l'évolution de la médecine contemporaine a mis en évidence que ces effets néfastes sont d'autant plus à craindre que les substances sont plus actives.

Sous ces deux aspects, la révolution thérapeutique a conduit à accroître non seulement les risques potentiels liés à l'usage des médicaments mais également les difficultés qui entourent la

surveillance de cet usage.

2 - 2 Evolution des techniques

L'évolution des techniques créait à la fois les besoins d'un contrôle des médicaments et les moyens de l'assurer avec une meilleure efficacité.

Ainsi cette évolution a marqué les structures de production et les processus d'analyse.

a) Structures de production

Afin de répondre à la révolution thérapeutique, la fabrication du médicament est passée du stade artisanal au stade industriel. Ainsi la réglementation fondée essentiellement sur la responsabilité du pharmacien d'officine devenait inopérante dès lors que la vente de spécialités se substituait progressivement à la préparation magistrale.

b) Processus d'analyse

Au moment où l'acquis scientifique et les structures industrielles de production rendaient nécessaire la création de procédures de contrôle, l'évolution des techniques d'analyse accroissait les possibilités d'investigation au double plan quantitatif et

qualitatif.

Ces nouvelles possibilités étaient le fruit d'une triple révolution : conceptuelle, méthodologique et instrumentale.

3 - Facteurs humains

Aussi fondamental qu'ait été ce bouleversement de l'infrastructure scientifique, économique et technique, qui a profondément modifié les termes dans lesquels se posait le problème de contrôle des médicaments, il n'aurait pas suffi à lui seul à entraîner la mutation, même progressive, d'un système libéral en une structure interventionniste si d'autres facteurs ne s'étaient manifestés en faveur de cette évolution.

Il n'est en effet pas possible d'apprécier le changement intervenu en négligeant aussi bien les résistances qu'il pouvait susciter que les facteurs qui l'ont facilité.

3 - 1 Résistances

Les résistances sont de deux ordres :

a) Au plan psychologique

Toute réglementation en matière de médicament se heurte nécessairement aux réactions tant du corps médical (médecins, pharmaciens) que des malades.

Pour le corps médical, la notion de contrôle du médicament apparaît toujours comme une restriction, plus ou moins justifiée certes, à la liberté de prescription. Ainsi elle est inconsciemment ressentie comme une limite aux progrès possibles de la thérapeutique comme au mieux un retard, au pire un obstacle à la finalité primordiale de la lutte contre la maladie.

Pour le patient, cette notion de sécurité d'emploi demeure à l'évidence une idée abstraite par rapport au bénéfice curatif escompté d'une prescription médicale.

b) Au plan économique

Les investissements importants qu'implique la recherche pharmaceutique supposent une rentabilisation que toute procédure technocratique de contrôle risque de différer, voire d'interdire.

3.2 - Evolution politique

Au delà de l'évolution politique mondiale

enregistrée en faveur d'un interventionnisme justifié, dans les sociétés contemporaines, par la responsabilité reconnue à l'Etat d'imposer un contrôle dicté par des impératifs d'ordre général, deux éléments spécifiques au domaine de la santé publique sont intervenus : l'adaptation d'un système de protection sociale et les contraintes internationales.

a) Système de protection sociale

Un tel système est forcément fonction des possibilités socio-économiques de l'Etat concerné. Cependant il implique, dans la mesure où les médicaments sont incriminés, que la qualité et l'action thérapeutique de ces produits soient officiellement démontrées, ce qui justifie le principe d'un contrôle fondé sur le développement d'expertises scientifiques.

La généralisation d'une telle protection entraîne un effet direct sur la consommation des médicaments. Ainsi, en devenant un produit de grande consommation, le médicament multiplierait les risques que son usage à toujours comportés.

b) Les contraintes internationales

Elles consistent au développement d'un contrôle plus ou moins international dans la mesure où des accords

précis dans le domaine de la santé ou de l'industrie pharmaceutique prévoient l'adoption de règles et de procédures similaires par tous les Etats membres de l'O.M.S

En outre le développement des échanges d'information sur les risques d'utilisation de certaines substances médicamenteuses, qu'il soit le fait d'organismes internationaux spécialisés (O.M.S) ou de simples relations de coopération bilatérale, crée les conditions d'une nouvelle responsabilité des autorités nationales dûment informées des problèmes causés et des solutions apportées au plan international.

Parce que les pays importateurs deviennent de plus en plus exigeants sur la qualité des contrôles auxquels étaient soumis les produits dans les pays d'origine, les réglementations locales ont progressivement développé des normes de plus en plus précises à l'octroi de licences d'importation de produits pharmaceutiques.

3.3 - Evolution sociale

Tout en demeurant attaché à la notion de liberté de prescription, le médecin prend de plus en plus conscience que l'emploi d'une drogue efficace, implique pour son patient des risques qui ne doivent être pris que lorsque la prescription pharmaceutique

est d'une utilité avérée ; que la qualité de la santé, loin d'être liée à une surconsommation de médicaments, implique l'établissement d'un bilan prévisionnel entre les risques pris et les bénéfices espérés.

Dans le même temps, le public vis à vis du médicament était progressivement influencé par la multiplication de manifestes intolérances et la crainte développée à la suite de divers accidents dont certains ont revêtu une ampleur nationale voire internationale.

Il est de fait par exemple que les drames du Stalidon et de la Thalidomide ont eu en France une incidence directe non seulement sur le comportement social, mais également sur l'attitude de l'administration, voire sur l'évolution même de la réglementation avec l'introduction de l'obligation de l'essai tératologique systématique. (2)

D'une façon générale, une conception réaliste des dangers potentiels du médicament a progressivement atténué la réaction de confiance fétichiste qu'il suscitait. Ainsi la conscience du risque inhérent à l'usage de tout médicament limitait peu à peu la révérence naturelle envers le label scientifique dont était paré tout produit pharmaceutique (2)

Internationalement le système de contrôle du médicament a été établi essentiellement en trois étapes successives qui ont mis l'accent sur :

- l'adoption de la procédure de visa
- la détermination d'un corpus législatif et réglementaire
- la création de structures diligeantant la mise sur le marché.

Bien que ces trois étapes soient nécessaires pour un contrôle efficace, il existe une autre qui varie selon les pays et les associations régionales ou sous régionales.

Ainsi par exemple la C.E.E a donné des directives pour tous ses Etats membres sur la notion de marché commun en matière de médicaments en arrêtant le 26 Janvier 1965 une directive concernant "le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques"

La caractéristique essentielle de cette politique d'harmonisation est de s'inscrire dans un cadre interventionniste avec un souci de contrôle permanent (6).

L'activité de la pharmacovigilance s'explique par plusieurs raisons :

La première est de répondre aux textes officiels qui fixent les buts des essais cliniques et dévoluent le recensement des E.I ou réactions adverses des

médicaments après leur commercialisation. Il s'agit de compléter les premières données de tolérance recueillies. Celles-ci sont limitées dans le temps d'une part, par la taille de l'échantillon de population soumis au traitement d'autre part et enfin par l'absence de traitement associé.

Elles ne peuvent ainsi donc identifier ni les cas rares, ni les cas survenant à long terme, ni les cas favorisés par des circonstances extérieures aux médicaments eux-mêmes, ni les cas liés à des interactions médicamenteuses sauf exception telle l'association T.A.O + dérivés de l'ergot de seigle

La deuxième raison est que les événements thérapeutiques nocifs doivent être soigneusement évalués quant à leur degré de relation avec le (ou les) médicament en cause ainsi que dans les conséquences qui en découleront éventuellement (retrait du marché, suspension provisoire, mise en garde ou infirmation de la toxicité au contraire)

Par ailleurs la réalisation de cette surveillance du médicament commercialisé pose différents problèmes qui sont entre autres :

- la non unanimité actuelle sur les modes d'activités de la pharmacovigilance.

En effet certains défendent une pharmacovigilance selective qui ne retient que les cas graves tandis que d'autres pensent que tout évènement nocif accompagnant la prise du médicament doit être signalé, analysé, repertorié, même s'il est déjà connu.

- les incidents rencontrés qui alimentent les données numériques et conduisent à des réévaluations périodiques précises du médicament et de son "poids" dans le créneau thérapeutique où il prend place comparé aux médicaments équivalents.

- l'imputabilité qui est la probabilité pour que le (ou les) médicament soit responsable de l'effet observé.

Il existe d'autres problèmes non moins importants puisqu'il est manifeste que les médicaments ne sont pas souvent utilisés au maximum de leurs possibilités ni conformément aux critères généralement admis. Ainsi par exemple, on sait peu de choses des conséquences cliniques que peuvent avoir les différences importantes qui existent dans les modalités de prescription d'un pays à l'autre et d'une région à une autre d'un même pays.

De la même manière, on obtient aussi rarement d'une façon systématique et exhaustive des données de consommation de produits pharmaceutiques après leur

mise sur le marché.

Cependant, ces données doivent être utilisées pour faciliter la détermination des rapports avantages/risques et coût/efficacité et pour signaler toute consommation excessive, insuffisante ou abusive de certains médicaments ou catégories de médicaments moyennant une interprétation correcte (16).

De ce point de vue la surveillance du médicament ou pharmaco-surveillance doit donc résulter d'une démarche scientifique rationnelle avec une méthodologie qui propose pour chaque E.I l'analyse de l'imputabilité de chaque médicament. (13)

L'on retient ainsi sept critères regroupés en deux catégories.

La catégorie I notée chronologie et évolution comprend les trois premiers critères qui sont respectivement : la chronologie, l'arrêt du traitement et la réadministration.

Quant à la catégorie II, elle concerne la clinique et la paraclinique pour les autres critères dont la symptomatologie clinique, les autres explications possibles, le terrain et les examens complémentaires.

Chaque critère doit être apprécié d'une manière univoque quel que soit l'observateur car, ces critères

permettent de déterminer l'imputabilité intrinsèque c'est à dire indépendante de toute donnée bibliographique qui pourrait en fausser l'interprétation.

Quant à l'imputabilité extrinsèque qui consiste à rechercher dans la littérature si le cas étudié a déjà été attribué à la prise du médicament, elle est systématisée selon qu'il existe ou non des références bibliographiques sur le cas.

Ce système a l'avantage de mieux caractériser les cas en permettant de dégager par exemple ceux dont l'imputabilité intrinsèque est forte et l'imputabilité extrinsèque faible.

Dependant ce système est peu reproductible. Ce défaut peut néanmoins s'expliquer par les différents qualificatifs ou critères proposés qui doivent être adaptés à chaque E.I.

Par ailleurs, les cliniciens sont tenus par la loi, à travers ce système de référence officiel d'imputabilité utilisé et récemment actualisé, de rapporter aux centres de pharmacovigilance les effets inattendus ou toxiques des médicaments. La même loi amène l'industrie à déclarer tous les E.I qui lui ont été notifiés après les avoir évalués.

Malgré que ce système ait servi de base, il est arrivé que des groupes de travail s'en écartent. Mais la tâche prioritaire a toujours été de définir pour chaque E.I., les qualificatifs des critères chronologiques, l'interprétation de l'évolution d'une réaction adverse après que le traitement ait été interrompu, poursuivi ou éventuellement réadministré, l'existence des signes cliniques ou biologiques évocateurs ou caractéristiques d'une origine médicamenteuse en général ou d'un produit en particulier. (1)

En outre, il est important de passer en revue pour chaque E.I le détail des informations à rassembler. Il s'agit d'une liste idéale dont le caractère impératif peut varier en fonction du terrain ou d'autres circonstances, et qui sert en même temps de guide pour la conduite à tenir devant un E.I. De cet esprit surgit le problème de recensement de faits, de notification et d'évaluation. Les deux premiers points étant les premiers pas à franchir, il est apparu différents niveaux d'évaluation dont l'évaluation des objets et celle de la structure.

Elle vise à apprécier l'adéquation des objectifs du service de pharmacovigilance aux buts fixés ainsi que leur conformité aux besoins de la population desservie. Cette évaluation stratégique juge donc de la pertinence des objectifs des programmes développés face aux problèmes de la population cible.

- Evaluation de la structure

Elle apprécie la quantité, la qualité et l'organisation des ressources humaines, matérielles et financières des programmes de pharmacovigilance.

L'hypothèse de cette évaluation est que si les moyens sont adéquats, les services et les résultats des programmes seront satisfaisants.

- Appréciation des résultats

Il s'agit de mesurer le degré d'atteinte des objectifs assignés à la pharmacovigilance. Cette évaluation est particulièrement difficile dans des situations non expérimentales (sans groupe témoin), car les changements observés peuvent être liés à d'autres causes que les services rendus. Ces évaluations se font à terme d'utilité et d'efficacité (pour la population à qui est destiné le programme). Ceci suppose que des indicateurs de résultats existent, c'est à dire que l'on puisse mesurer l'influence du programme de pharmacovigilance sur l'état de santé de la population.

Ce schéma théorique des évaluations des services de santé paraît plus adapté aux activités de soins qu'aux activités d'information et de prévention, associées à une activité de surveillance épidémiologique qui font

le quotidien d'un centre de pharmacovigilance.

Nous retrouvons tous ces niveaux d'évaluation dans le tableau récapitulatif qui suit :

Tableau I

Différents niveaux d'évaluation de l'activité
d'un centre de pharmacovigilance

<u>Structure</u>	
-	Personnel médical et non médical
-	Equipement bureautique et informatique
-	Système d'information et ressources documentaires
<u>Processus</u>	
-	Services offerts
*	Centre de renseignement
*	Expertise (essais clinique, etc...)
-	Impact de ces services
*	Accessibilité
*	Utilisation par la population cible
*	Relation avec les autres composantes du système de santé
<u>Résultats</u>	
-	Population générale
*	Diminution de l'incidence et des conséquences des E.I. médicamenteux
*	Amélioration de leur dépistage
*	Prévention des E.I. (facteurs risques?)
-	Médecins
*	Adéquation des réponses (rapidité et informativité)
*	Satisfaction
-	Réseau national
*	Recueil des informations
*	Participation aux enquêtes
*	Alerte sur les E.I. nouveaux

Processus :

- recueil des observations d'effets indésirables
- détection des effets indésirables nouveaux
- recherche méthodologique

Les informations étant dispersées dans la littérature, il est impossible qu'un praticien puisse être à jour sur tous les médicaments que consomment ses patients. Alors un centre de renseignement doit pouvoir répondre rapidement à toute question et ceci est un moyen privilégié pour transmettre une information adaptée aux besoins des praticiens.

Un recueil exhaustif des observations d'E.I. n'est pas envisageable: une surveillance intensive et prolongée est inacceptable par les praticiens ; l'analyse et l'interprétation de ces données serait trop coûteuse pour le système de pharmacovigilance et risquerait d'aller à l'encontre du but recherché qui est une alerte rapide pour les E.I. graves.

Ainsi, en plus des objectifs déjà assignés à la pharmacovigilance, d'autres buts ont été signalés et sont entre autre :

- le recueil des déclarations et informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments.

- la conduite des enquêtes et travaux de pharmacovigilance demandés par les autorités chargées de la santé publique.

- la contribution au développement de l'information en matière de pharmacovigilance. (14)

Par ailleurs, passer sous silence l'évaluation de la gravité et du coût des E.I serait une erreur impardonnable à toute politique de pharmacovigilance.

Alors évaluer la gravité et le coût des E.I des médicaments apparaît comme une nécessité au même titre que la détection des effets nouveaux. Il s'est avéré que la gravité et le coût des E.I des médicaments ne sont pas toujours évaluables sur la base des données habituellement disponibles en pharmacovigilance. Il conviendrait alors de réfléchir à ce problème dès le stade de recueil des faits, d'évaluer la gravité observée de manière plus complète, d'évaluer également de manière systématique les gravités estimée et potentielle. (5)

La pharmacovigilance bien définie ne peut et ne doit épargner aucun domaine utilisant le médicament. C'est ainsi qu'après les drames vécus, elle fut élargie à la toxicologie et à la tératologie sous les dénominations toxicovigilance et tératovigilance.

CHAPITRE IV

ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Il est logique que l'initiative et les premiers développements de cette discipline récente se soient manifestés au plan international, dans le cadre de l'OMS, par l'organisation systématique d'échanges d'information entre pays sous deux séries de motifs ; l'une d'ordre technique et l'autre d'ordre politique.

(8)

1 - Motifs techniques

Il convient de rappeler que la prise au sérieux du problème de pharmacovigilance est née du drame produit par les effets tératogènes de la Thalidomide.

Il est parallèlement apparu que :

- la même gamme de produits pharmaceutiques de base était utilisée dans presque tous les pays et que l'effort d'innovation déployé par les industries concernées visait généralement des marchés internationaux.

- les dommages causés par les effets indésirables des médicaments avaient une portée internationale compte tenu de l'expansion commerciale des produits concernés.

- qu'une politique efficace de prévention passait par la circulation fluide d'informations statistiques recueillies sur les populations les plus vastes et les plus diverses.

2 - Motifs politiques

Cette mondialisation des dommages rendait manifestement intolérables les délais de plusieurs dizaines d'années qui étaient jusqu'alors nécessaire pour mettre en évidence les liens de causalité entre l'utilisation d'un médicament et les accidents constatés.

C'est pour cette raison que les organismes internationaux et singulièrement l'O.M.S sont profondément influencés par les comportements anglo-saxons qui ont toujours penché vers des pratiques de contrôle à postériori-dont relève toute bonne politique de pharmacovigilance.

Cet aperçu mondialiste du problème de pharmacovigilance encore susceptible de discussions et de contradictions, sinon de confusion dans beaucoup d'esprits explique pourquoi l'O.M.S a adopté une politique de pharmacovigilance internationale et suscité le développement de pharmacovigilances locale et nationale.

3 - Pharmacovigilance internationale

L'O.M.S a mis la pharmacovigilance internationale en quatre stades succesifs.

3 - 1 - Stade incitatif (1962 - 1963)

Ce stade correspond à celui des initiatives prises par l'organisation pour promouvoir une politique mondiale de pharmacovigilance avec la coopération des divers Etats membres. A cette fin, deux series de directives ont été adoptées :

* En 1962, la quinzième assemblée générale de l'organisation a demandé au directeur de l'organisation de lancer un programme visant à améliorer l'efficacité et l'innocuité des médicaments commercialisés.

* En 1963, la seizième assemblée générale a invité les Etats membres à entreprendre le recueil systématique des observations relatives aux réactions sérieuses et à les communiquer aux autres participants.

Il s'agissait alors de faire adopter le principe d'un programme de pharmacovigilance à l'échelle internationale avec comme objectifs le recueil et la transmission des informations entre pays décidés à coopérer.

Dès 1963, huit pays avaient entrepris ces échanges limités toutefois à des cas particuliers et c'est à partir de ce stade que le problème se posa en Afrique.

3 - 2 - Stade conceptuel (1964 - 1970)

Les principes ayant été posés, l'organisation s'est efforcée au cours des années suivantes d'en préciser le contenu institutionnel et méthodologique.

- En matière institutionnelle, des groupes scientifiques se sont réunis en 1964 et 1965 pour formaliser deux types de renseignements exploitables : les décisions administratives sur les limitations d'emploi et les notifications relatives à l'apparition de réactions adverses presumées.

Par la suite, une résolution adoptée en 1966 par la dix-neuvième assemblée mettait en oeuvre un projet "pilote" fondé sur la pratique d'une pharmacovigilance intensive à base hospitalière et l'exploitation de rapports rédigés par des centres nationaux habilités qui devaient faire apparaître les possibilités d'une analyse expérimentale de données enregistrées et l'intérêt d'une telle action au plan de la pharmacovigilance et de la thérapeutique. Ainsi grâce à l'aide du gouvernement Américain d'alors, un centre mondial expérimental fut installé en 1968 à Alexandria.

- En matière de méthodologie, des groupes d'experts élaboraient des formulaires types de notification codifiés pour servir de cadres aux rapports transmis, ainsi que des classifications et listes de référence des

médicaments. Ils précisèrent parallèlement les conditions d'une étude homogène des réactions adverses.

Ces travaux ont abouti en 1969 à la première tentative de définition internationale de la pharmacovigilance.

L'accent était ainsi mis sur l'aspect pragmatique des activités de cette discipline et cette pratique était justifiée par la nécessité (individuelle et collective) d'optimiser et de rationaliser l'utilisation des médicaments afin d'améliorer la sécurité des malades.

3 - 3 - Stade gestionnel (1971 - 1976)

Les résultats obtenus lors de la mise en oeuvre du "projet pilote" et au cours de l'expérience poursuivie entre 1968 et 1970 au centre d'Alexandria ont déterminé le passage du système au stade gestionnel. Ce passage s'est traduit à trois niveaux.

- Fonctionnel : La vingt et troisième assemblée mondiale de la santé a décidé que le "projet pilote" de 1966 pouvait entrer dans une phase opérationnelle, comportant notamment la mise en jeu d'un dispositif d'alerte en cas d'urgence au bénéfice des Etats membres.

- Structurel : Le système international était mis en place selon un schéma comportant l'existence d'un centre

mondial, de centres nationaux et d'éléments annexes. Le centre mondial était installé à Genève en 1971 avec deux types de missions, incitatives (susciter enquêtes, études et réunions d'experts, encourager les Etats à créer leur programme de surveillance) et informatives (centralisation et diffusion des renseignements).

- Methodologique : L'O.M.S recommandait l'élaboration de nouveaux programmes plus ambitieux, notamment pour les analyses, les signaux d'alerte et les recherches spéciales.

Elle officialisait également la nouvelle définition de la pharmacovigilance (définition 1972), qui, par rapport à celle de 1969 portait témoignage du passage d'actions ponctuelles diverses à une activité organiquement structurée

3 - 4 - Stade coopératif (depuis 1977)

Depuis quelques années, l'O.M.S paraît poursuivre une politique systématique de désengagement qui s'explique par des motifs de politique générale se manifestant par des comportements multiples.

Au plan des motifs, il est possible de déceler à la fois une option politique délibérée et la prise en considération d'une donnée nouvelle de fait.

Le choix politique a consisté à privilégier les problèmes des pays en voie de développement. De ce point de vue, une politique de pharmacovigilance concerne à l'évidence prioritairement les pays qui cumulent un niveau de vie élevé, où les consommations médicales et pharmaceutiques sont importantes et une structure administrative élaborée capable de mettre en oeuvre une réglementation sophistiquée en matière de médicaments.

Bien que certains Etats en développement aient manifesté leur intérêt pour le système international de pharmacovigilance, l'urgence et les préoccupations de fond ne se situaient pas à ce niveau pour eux.

Comme conséquences, du point de vue des activités du système international, l'O.M.S se consacre désormais à des activités de gestion simple c'est-à-dire essentiellement à la communication aux Etats membres de rapports généraux ou spécifiques, de listes d'homologation de produits ou de décisions réglementaires intervenues. Il abandonne ainsi à l'initiative des seuls centres nationaux le lancement d'études ou d'enquêtes qui leur paraîtront nécessaires ou souhaitables de diligenter. Ce changement d'orientation s'est traduit sur le plan institutionnel par une délégation de responsabilité au niveau national. Dans cet esprit un accord est intervenu pour que les centres nationaux exercent désormais eux mêmes une influence directe sur la définition du programme international (15).

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

4 - Pharmacovigilance locale

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

Cet effacement relatif témoigne en réalité de la vitalité des pharmacovigilances nationales dont il convient d'apprécier les réalités respectives.

Préalablement, il importe de savoir si, compte tenu de cette renonciation de l'O.M.S à jouer le rôle de coordination active et d'inspiration d'une politique commune multinationale, une nouvelle organisation ne devrait pas prendre le relais d'une action internationale.

Ainsi comme pharmacovigilance locale nous citons le cas Européen. C'est en ce sens qu'une résolution sur " les réactions secondaires des médicaments" a été adoptée le 27 Mars 1974 par le comité des Ministres de la CEE.

Cette initiative fort ambitieuse au niveau des principes exposés, n'a cependant obtenu jusqu'à présent que des résultats forts minces dans leur mise en oeuvre.

L'ambition affichée était de créer, à l'instar de la pharmacovigilance internationale, un véritable système Européen, dont étaient précisés les organes, missions et pouvoirs.

Du point de vue organique, la résolution créait un comité d'experts et instaurait une inspection des médicaments mis sur le marché. Les missions confiées à ce comité devait être conçues comme extrêmement larges puisqu'elles englobaient non seulement des fonctions d'information (organisation d'un système de collecte des informations) mais aussi d'études scientifiques (évaluation des renseignements) et de contrôles techniques (contrôle des lots de fabrication).

Le comité devait enfin disposer de véritables pouvoirs d'injonction, sur les industriels et grossistes pour le retrait des lots défectueux et sur les professions de santé (médecins, pharmaciens,...) sous forme d'instructions.

La réalité a été fort décevante : les comptes rendus sur la suite donnée à cette résolution ont été de pure forme et aucune politique commune véritable n'a en fait été élaborée dans ce domaine.

Les raisons de cet échec paraissent imputées à la conception même de la pharmacovigilance retenue au plan Européen et à la politique générale de la CEE en matière de médicaments.

Enfin l'existence d'un système international de pharmacovigilance ne présupposait pas la possibilité de créer un système Européen : le passage d'une aire O.M.S à un domaine CEE impliquait certes une réduction (toujours possible) du champ d'application géographique, mais surtout une extension des objectifs poursuivis qui en modifiait profondément la nature, il ne s'agissait plus de coordonner des politiques nationales mais de les intégrer. Dès lors se trouvait posé un préalable qui n'est qu'imparfaitement réalisé : celui de l'uniformisation des procédures d'autorisation de mise sur le marché car il ne pouvait y avoir politique commune en matière de médicaments sans une cohérence des conditions d'accès au marché.

Pour l'ensemble de la CEE le recours au comité central des spécialités pharmaceutiques n'est qu'optionnel et les décisions prises n'ont qu'une valeur consultative.

Au delà de la CEE, divers comités tendant à une collaboration interétatique dans le domaine du médicament ont été également constitués comme par exemples en Europe de l'Est dans le cadre du Conseil d'Assistance Economique Mutuelle ou entre les pays de l'Association Européenne de Libre Echange.

De même l'Europe du Nord-Ouest, en créant le Conseil Nordique des médicaments, tente d'établir des normes communes pour la pharmacopée, la publicité, les essais techniques et les procédures de demande de visa.

Les échanges au sein du Comité des Experts et les travaux d'harmonisation réalisés par le comité central des spécialités pharmaceutiques préparent conjointement la voie à une véritable pharmacovigilance Européenne.

Par ailleurs, la création d'un véritable "Centre Européen de Pharmacovigilance" poserait sans doute plus de problèmes qu'il ne rendrait de services comme par exemples les particularités des structures nationales (privées, administratives ou scientifiques) et les différences de niveau de développement des systèmes de pharmacovigilance des divers pays ou "pharmacovigilances nationales" qui la composeront.

Dans cet esprit, bien que priorité doit être donnée à deux aspects à savoir l'information (collecte et circulation) et la formation (séminaires, bourses, etc...), la faillite d'une seule pharmacovigilance nationale peut faire échouer le système (18).

5 - Pharmacovigilance nationale

Une des caractéristiques fondamentales des systèmes nationaux de pharmacovigilance réside dans leur extrême diversité. Il est difficile d'en dresser le catalogue analytique qui constituerait à lui seul un domaine spécifique d'étude. Il n'est pas moins souhaitable d'en élaborer une typologie sommaire, qui semble pouvoir être fondée sur l'utilisation de deux critères.

5 - 1 - Critère structurel

Il convient de distinguer trois systèmes d'organisation selon la place respective occupée par les autorités administratives.

a) Système étatisé :

Il est celui où prédomine la contrainte administrative et est représenté notamment par celui adopté aux USA dans lequel toutes les données recueillies par le laboratoire sur le suivi d'un médicament doivent être obligatoirement transmises à une agence fédérale : la Food and Drug Administration (F.D.A) depuis l'amendement Kefauver-Harris de 1962 à la Food and Drug Law.

Il en est de même du Canada où la centralisation est assurée par la Health Protection Branch du ministère fédéral de la santé.

b) Système privé :

A l'opposé du système étatisé il est fondé sur la responsabilité des professionnels au sein d'un organisme privé doté du seul agrément gouvernemental. L'illustration la plus nette est fournie par le régime de la RFA où la commission de médicament de statut privé, n'use des services de l'institut national de la santé qu'à titre de support technique.

Aussi, la pharmacovigilance Italienne fonctionne assez mal d'ailleurs selon les mêmes principes: l'effet le plus actif étant jusqu'alors l'association privée des Pharmaciens d'Hopitaux.

c) Système mixte :

Ce sont les plus nombreux et ils associent selon des équilibres variables responsabilités administratives et initiatives privées.

5-2- Critère fonctionnel :

La distinction fondamentale semble devoir être trouvée dans le caractère plus ou moins contraignant conféré à la transmission de l'information.

Ainsi, le système de la notification volontaire laisse toute la latitude aux laboratoires de conserver

le résultat de leurs études et aux prescripteurs et pharmaciens de s'abstenir de toute divulgation des cas observés (exemples de la RFA et de la Nouvelle Zélande).

Quant au système de la déclaration obligatoire, il soumet les professionnels de la santé et les industriels à l'obligation de communiquer les observations relatives aux réactions indésirables des médicaments.

Ainsi au Japon et en Australie, obligation est faite aux industriels de communiquer les effets secondaires observés lors de l'usage de médicaments nouveaux, pendant trois ans après la mise sur le marché, respectivement au centre fonctionnant auprès de la direction de la Pharmacie du ministère Japonais de la santé et à l'Australian Drug Evaluation Committee. Des mesures similaires existent également en Suède et en Norvège.

Par ailleurs, les systèmes mixtes conjuguent les possibilités de notification volontaire et l'organisation de circuits de dépistage à caractère contraignant.

Il va de soi que dans un domaine aussi récent, les classifications présentent un intérêt relatif dans la mesure où non seulement la pratique ne se conforme pas toujours aux principes édictés mais aussi les réglementations sont elles mêmes fluctuantes comme par

exemple en Australie où l'obligation de déclaration n'est pas sanctionnée et est en fait très partiellement respectée ou bien même aux USA, où coexistent le système légal autoritaire et le circuit de surveillance volontaire initié par les professionnels au sein de la "Joint Commission" ou "Prescription Drug Use" (18).

Il est manifeste alors que la pression administrative s'accroît du fait de l'annexion par la pharmacovigilance, dans la plupart des pays, du contrôle des études relatives aux effets des médicaments nouvellement commercialisés (contrôle post-marketing) et de l'orientation de plus en plus affirmée de ces études sur la recherche des effets indésirables.

CHAPITRE V

PERCEPTION AFRICAINE DE LA PHARMACOVIGILANCE

Si la pharmacovigilance se développe petit à petit depuis plus de vingt ans en Europe et en Angleterre, il n'en est pas de même en Afrique singulièrement en Afrique noire Francophone où pourtant l'implantation de réseau de centres est de plus en plus ressentie comme une priorité des priorités pour la réussite de la stratégie de l'utilisation rationnelle des médicaments.

En Afrique, la surveillance des médicaments est en réalité une véritable recherche qui nécessite une collaboration étroite entre les professionnels de la santé et les services administratifs chargés de la pharmacovigilance.

Cependant, cette recherche sur les effets inattendus des médicaments peut être freinée par divers obstacles: certains d'ordre technique ou économique peuvent paraître évidents tandis que d'autres sont en rapport avec l'idée que se font les prescripteurs Africains de la pharmacovigilance en tant que système de gestion des effets inattendus des médicaments que les pays Africains doivent envisager.

Par ailleurs, la perception de la pharmacovigilance au sein d'une population médicale et paramédicale Africaine est difficile à cerner. Elle doit pourtant avoir le mérite de sensibiliser la population concernée au problème de pharmacovigilance .

Mais, puisque les bases d'une conscientisation sur le problème sont lancées, et du fait des méthodes d'enquêtes sur la pharmacovigilance déjà usitées (échantillonnage, questionnaires mal appréciés très souvent...) nous ne pouvons que faire une approche du problème puisqu'un certain décalage est apparu dans ces méthodes, entre les souhaits formulés par les professionnels de la santé de collaborer aux systèmes de la pharmacovigilance et la réalité qui montre qu'en pratique cette collaboration n'est qu'insuffisamment fonctionnelle.(22)

Ainsi, l'approche de la pharmacovigilance Africaine est envisageable sous deux rubriques: avant les indépendances et, après les indépendances.

1- l'Afrique d'avant les indépendances :

A cette période, les consultations, les soins médicaux, la distribution et l'approvisionnement des structures sanitaires en médicaments, la surveillance des médicaments étaient tous assurés en Afrique par les anciennes métropoles. Alors à cette époque, il y avait une certaine politique de pharmacovigilance dans la mesure où, même s'il n'y avait pas un grand contrôle du médicament, il y avait qu'à même de la rigueur dans le choix et la distribution des médicaments et même dans le suivi des malades.

Aussi, certaines anciennes métropoles, pour mieux renforcer leur rigueur dans la gestion et l'économie de la santé, ont envisagé pour certains regroupements géographiques de pays (tel AOF), la création d'infrastructures de produits pharmaceutiques telle que S.P.E.C.I.A

2- Afrique après les indépendances :

L'Afrique, à l'exception d'une minorité de pays, s'est sentie comme " obligée " de remettre en cause toutes les œuvres entreprises par les colons et, c'est dans ces conditions que la politique de bon nombre de pays Africains en matière de réglementation de médicaments s'est effondrée.

Ainsi est apparu le constat amère du manque de disponibilité de produit pharmaceutiques et du manque de suivi des malades pour la détection des effets nouveaux des médicaments.

Dans le même temps, puisqu'il fallait soigner ou soulager les malades, les prescripteurs délivraient des ordonnances dont les produits ne pouvaient être achetés faute de moyens financiers et très souvent de disponibilité des médicaments prescrits.

Cette inadéquation entre la prescription et la disponibilité des produits dans les pharmacies a entraîné des conséquences souvent fâcheuses comme la prise tardive des produits prescrits, l'oubli ou le manque de suivi des malades par le clinicien qui avait alors conseillé la médication et partant la multiplication des effets secondaires des médicaments.

C'est aussi après cette période des indépendances que les pays Africains ont adhéré un à un à l'organisation mondiale de la santé.

Cependant, cette adhésion à l'O.M.S a eu des aspects positifs puisque, de résolution en résolution, la grande organisation de la santé les conscientisait sur les dangers de l'utilisation des médicaments et les amenait en retour à prendre des décisions susceptibles d'améliorer leurs conditions socio-sanitaires.

C'est ainsi qu'à la quinzième Assemblée Mondiale de l'organisation, après la résolution sur les pharmacovigilances nationales et locales, certains pays Africains se sont manifestés et ont développé des embryons de pharmacovigilance. Ce passage trouve son illustration dans certains travaux sur la pharmacovigilance menés en Afrique et notamment en Maghreb (Maroc), au Sénégal, en Côte d'Ivoire et au Zaïre.

Malgré ces légers progrès, il faut aussi reconnaître que depuis cette quinzième Assemblée Mondiale, les choses sont restées plus ou moins stationnaires en Afrique comme si, dans cette partie du monde on n'a pas bien compris la résolution qui en était sortie.

En Afrique, des groupements d'intérêt en matière de médicaments ont été créés ou développés sur les cendres des regroupements géographiques laissés par la colonisation et généralement en fonction des conditions socio-économiques des pays concernés.

Ainsi, l'industrie pharmaceutique se développe petit à petit avec l'implantation de la S.I.P.O.A au Sénégal et la création de l'UMPP au Mali etc....

En outre en Afrique, certains facteurs sont largement en faveur de l'organisation et du développement de cette discipline scientifique récente.

Ces facteurs feront l'objet de développement dans les travaux personnels.

CHAPITRE VI

PROBLEMATIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE AU MALI

Le Mali à l'instar des autres pays Africains connaît aussi l'insuffisance réglementaire en matière de prescription, de délivrance (distribution) et de contrôle de médicaments.

En outre, les grands problèmes Africains évoqués plus haut en matière de médicament sont d'actualité au Mali.

Ainsi donc, la problématique de la pharmacovigilance au Mali s'articule bien avec la politique générale de santé et nous allons l'évoquer en l'envisageant sous le double aspect: avant l'indépendance et après l'indépendance.

1- Avant l'indépendance

A cette période, au Mali comme ailleurs en Afrique, l'approvisionnement en produits pharmaceutiques de la population, les soins médicaux, le choix, la distribution et le " contrôle " des médicaments étaient assurés par un réseau de formations sanitaires publiques qui était appelé " assistance médicale ".

Les médicaments étaient alors gratuitement fournis aux malades grâce aux crédits alloués par le ministère de la France d'outre mer. Leur gestion et leur utilisation étaient assurées par une structure centrale: la pharmacie d'approvisionnement « pharmappro ».

Le secteur privé était peu développé et se limitait seulement à deux officines: la pharmacie Soudanaise et la pharmacie Pierre Bruent.

2- Après l'indépendance :

Le gouvernement Malien a créé en 1962 la pharmacie populaire du Mali (PPM) afin d'assurer l'importation et la vente de médicaments aux populations sur l'ensemble du territoire national et à un prix uniforme.

Avant 1980, la politique pharmaceutique était mal définie et inadéquate, ceci explique les multiples insuffisances qui étaient entre autres:

- * une tendance de plus en plus élevée à la surprescription
- * un réseau public d'approvisionnement en faillite
- * une profusion injustifiée de spécialités
médicamenteuses sur le marché (environ 2000
importées par la PPM sans compter les trafics
parallèles)
- * un coût excessif des médicaments
- * une faiblesse de la production nationale de
médicaments
- * une négligence de la médecine traditionnelle à
laquelle la majorité de la population a pourtant
recours pour se soigner
- * et enfin l'existence d'une panoplie de textes
législatifs inadaptés aux réalités du pays.

Il a fallu attendre 1980 pour entreprendre une réforme pharmaceutique dont l'objectif principal était de « mettre à la disposition de tous les malades les médicaments indispensables et cela sur toute l'étendue du pays » autrement dit assurer l'accessibilité financière et géographique des médicaments.

Pour y parvenir, certaines dispositions ont été prises et sont :

- adoption de liste restrictive de médicaments essentiels révisables tous les deux ans
- diffusion auprès des prescripteurs d'un manuel de traitement et d'un formulaire thérapeutique
- amélioration de la capacité de diagnostic des formations sanitaires par la rénovation et l'équipement des laboratoires d'analyse médicale.
- amélioration des conditions d'importation par la mise en place d'un système d'appel à la concurrence
- développement du réseau de distribution, principalement à la périphérie par la création de dépôts d'arrondissement, de secteurs de base
- études et mise en place de mécanismes d'acquisition et de distribution des médicaments au niveau des formations sanitaires afin de garantir leur renouvellement.

D'un point de vue institutionnel, cette réforme a introduit de nouvelles mesures comme :

- la suppression de la pharmapro
- la création de l'OMP
- l'achat direct de médicament par le ministère de la santé à la PPM
- l'utilisation de procédure d'appel d'offre pour diminuer le prix d'acquisition des médicaments.

Mais cette réforme a enregistré un échec en raison de l'absence de structures capables de faire atteindre ces objectifs et aussi de volonté politique.

L'OMP a été prématurément dissout et l'approvisionnement confié à la PPM dont la vocation était une rentabilité économique.

La réforme pharmaceutique a ensuite donné naissance à l'initiative de Bamako qui a vu le jour en Septembre 1987 à la suite de résolution conjointe AFR/RC 37/R6, DMS/FISE.

Cette initiative bien que reposant sur la politique de médicaments essentiels vise à créer des projets autonomes de vente de médicaments au détail dont les bénéfices contribueront à financer d'autres composantes des soins de santé primaires.

Théoriquement, cette initiative de Bamako semble bonne. Mais les expériences de recouvrement de coût, si l'on se réfère au projet KBK ont tourné court et l'on est en droit de se demander si cette nouvelle politique ne subira pas le même sort que la réforme pharmaceutique

D'autre part, la création du laboratoire de contrôle de qualité serait d'un apport considérable dans la détection des médicaments de contre façon.

Si pour des raisons économique-administratives le vide juridique persiste en matière de pharmacovigilance au Mali, nous remarquons cependant à travers la démarche suivie, que les prémisses de cette discipline scientifique sont déjà posés et trouvent d'ailleurs leur justification dans l'existence de la commission nationale de visa pour les médicaments.

Aussi, au sein de l'UMPP qui est la seule unité de production locale de médicaments, existe un service de contrôle de qualité. Seulement ce service ne contrôle que les produits UMPP et c'est un contrôle à priori.

Ainsi donc, au Mali comme ailleurs en Afrique, tous les facteurs sont réunis pour donner à la pharmacovigilance la place qui est sienne dans la politique générale de santé.

Parmi les facteurs potentiels qui nécessitent le développement et l'organisation de la pharmacovigilance au Mali nous notons :

- le non respect scrupuleux des objectifs fondamentaux de la politique de santé publique à savoir :
 - . la mise à la disposition des prescripteurs et du public des médicaments
 - . l'assurance d'une sécurité d'emploi.
- la conscientisation des professionnels de la santé sur les dangers de la médication
- la prescription injustifiée par un personnel non qualifié
- la grande ampleur de l'automédecation
- l'abondance de spécialités sur le marché
- la vente hors des pharmacies d'un certain nombre de produits UMPP
- la mauvaise tenue de certaines pharmacies (PPM et privées)
- l'inexistence d'un réseau d'accueil et d'alerte des réactions adverses éventuelles des médicaments vendus au Mali
- la sensibilisation des usagers sur les E.I des médicaments afin qu'ils les portent à la connaissance des médecins traitants.
- l'inefficacité de la commission de visa

Nous notons à ce passage qu'il est capital de trouver pour cette commission nationale de visa une méthodologie de travail adéquate et les moyens appropriés pour qu'elle joue pleinement son rôle ne serait-ce que ses rôles d'information et de recueil des données qui, passent par la concertation des cliniciens et autres services spécialisés.

Si nous devons reconnaître que les dispositions prises par la réforme, l'initiative de Bamako, la division de contrôle de l'UMPP et le laboratoire de contrôle de médicaments sont des approches de pharmacovigilance, nous devons aussi admettre qu'il manque une certaine coordination entre ces services et la commission de visa.

Aussi, puisque la pharmacovigilance doit devenir une véritable discipline scientifique au Mali en raison des multiples problèmes liés aux médicaments mis sur le marché, on se doit d'intégrer les activités de tous ces services cités dans l'intérêt de la santé publique.

CHAPITRE VII

IDENTIFICATION DES PRODUITS MIS EN CAUSE

1- Methodologie

Notre travail a consisté à soumettre un même questionnaire aux professionnels de la santé toute spécialité confondue. ,

Nous avons ainsi mené une enquête de Février à fin Novembre 1989 au niveau de tous les services de santé de Bamako et, nous avons déliberement constitué un échantillon de 100 professionnels composé de 63 medecins dont 11 spécialistes, 13 pharmaciens dont 4 d'officine, 23 cadres intermédiaires dont seulement 3 infirmiers du premier cycle et un seul informateur therapeutique (délégué médical) qui est pharmacien de formation.

Pour réaliser ce travail, nous nous sommes fixés comme objectifs :

- de poser le problème de pharmacovigilance auprès de notre échantillon en terme de survenue de manifestations indésirables consécutives à la prise de médicaments
- de demander à nos enquêtés leurs points de vue sur la définition OMS 1972 de la pharmacovigilance
- de rappeler l'existence de la commission nationale de viss dans le but d'obtenir des informations sur les attributions, le domaine d'activité et la fonctionnalité de cette commission.

La distribution des questionnaires a été réalisée sur les seuls critères de responsabilité dans le service c'est à dire sur les pouvoirs de prescription et de délivrance de médicaments et sur les critères de niveau d'instruction et de formation des agents.

Au cours de notre enquête, nous avons rencontré des difficultés se rapportant à la collaboration de certains de nos professionnels et particulièrement de certains cliniciens. Ces difficultés seront explicitées dans le chapitre des problèmes causés.

L'analyse des données recueillies a fournie des résultats mentionnés dans les différents tableaux.

2- Résultats

Tableau II
Effets indésirables

Effets professionnels	Effets indésirables			Total	%
	oui	non	san avis		
Medecins	57	5	1	63	90,47
Pharmaciens	9	-	4	13	69,23
Infirmiers	20	-	3	23	86,95
Informateur therapeutique	-	-	1	1	100
Total	86	5	9	100	86%

Ce tableau nous indique que sur nos 100 professionnels enquêtés, 86 toute spécialité confondue pensent qu'un médicament peut toujours entraîner une action autre que celle répertoriée dans la littérature. Le fort pourcentage de 90,47 des medecins qui se sont prononcés à ce sujet traduit la nécessité de notifier ces manifestations afin de les signaler pour faciliter les prises de décisions dans l'intérêt de la protection de la santé des populations

2-1 Sources d'information

Cette enquête nous a révélé qu'il existe plusieurs sources d'information utilisées par nos professionnels sur les E.I .

Ainsi, de cette enquête, il est apparu que le Vidal est la source d'information la plus exploitée puisque utilisée par 69 % de notre échantillon. Ensuite viennent les informateurs thérapeutiques qui ont été signalés par 45 des 100 professionnels que nous avons associés à ce travail. Quant à la presse professionnelle (revues médicales et pharmaceutiques) pauvre au Mali, notre enquête a montré qu'elle est utilisée par seulement 44 % de notre échantillon alors que les autres sources d'information qui sont entre autres l'expérience personnelle (observation), les échanges d'information entre collègues et souvent la concertation d'un spécialiste ou même les déclarations des patients ne sont exploitées que par 25 de nos professionnels.

2-2 Attitude face à la survenue d'un E.I

L'attitude adoptée par nos professionnels est plus ou moins semblable selon qu'ils appartiennent au même ordre.

Ainsi les attitudes adoptées face à la survenue d'un E.I sont d'une façon générale :

* arrêt du médicament pour 55 % des médecins consultés

* traitement symptomatique et administration d'antidote pour 26,98 % des medecins de notre échantillon; 15,38 % des pharmaciens et 52,17 % des cadres intermédiaires consultés.

Ce grand pourcentage des cadres intermédiaires impose la nécessité de responsabiliser nos professionnels. Nous signalons en outre que cette proportion des cadres intermédiaires prononcés à ce sujet est inquiétante et traduit la non définition des responsabilités en matière de prescription au niveau de certains services hospitaliers. C'est aussi à ce passage que le développement et l'organisation de la pharmacovigilance se posent en terme de nécessité car la prodigation d'un traitement symptomatique pour corriger un E.I doit être l'aboutissement d'une démarche scientifique minutieuse effectuée par un personnel qualifié et compétent.

Par ailleurs notre enquête nous a révélé que si 88 % de notre échantillon pensent utile de faire part des observations sur un E.I à un spécialiste ou à un centre spécialisé (50 % pour ce dernier cas), les pourcentages sont bien différents pour ce qui est des observations à signaler. C'est ainsi qu'ils sont 69,30 % des pharmaciens à penser qu'il faut signaler toutes les informations entourant l'usage d'un médicament contre 77,77 % de medecins à opter pour la transmission des seuls effets inattendus graves.

2-3- Commission nationale de visa

D'après notre enquête, 55 % de nos professionnels n'ignorent pas l'existence de cette commission.

Seulement 2 medecins sur 63 pensent que cette commission joue un rôle d'information pour ce qui concerne les nouveaux médicaments ayant obtenu le visa.

Aussi, parmi tous les professionnels ayant participé à notre travail, seuls 5 medecins et 2 pharmaciens attestent avoir été sollicités par cette commission pour donner leurs avis sur un nouveau médicament introduit au Mali.

Cette commission de visa devrait être réorganisée pour accomplir la mission délicate qui lui a été confiée

2-4- Définition OMS

Une certaine unanimité s'est faite autour de la définition OMS que nous avons donné dans le questionnaire (86 % de l'échantillon).

Si la pharmacovigilance telle que définie dans le questionnaire est acceptée par la presque totalité de nos professionnels, ils sont cependant 48 medecins et 10 pharmaciens en plus du seul informateur thérapeutique à penser que l'on peut adapter cette définition au contexte Malien pour mener des activités de pharmacovigilance.

Bien que les professionnels associés à cette étude soient convaincus qu'un médicament peut entraîner d'autres manifestations que celles déjà connues, il a été souvent difficile de les emmener à se prononcer concrètement sur un médicament déterminé.

Sur les groupes de médicaments auxquels a fait allusion notre questionnaire, seuls 43 % de notre échantillon se sont réellement prononcés sur un certain nombre de médicaments et les résultats sont donnés dans les tableaux qui suivent :

Tableau III

Cas des Antalgiques - Antipyrétiques

	Médica- ments	A. A. S		Paracetamol		Adalgur		Di-Antalvic	
		Avis	%	Avis	%	Avis	%	Avis	%
Médecins	Spécialistes	3	9,52	1	3,17	1	1,58		1,58
	Généralistes	3		1				1	
Pharmaciens	Officine	2			15,38				
	Autres	1	23,07	2					
Infirmiers	1 ^{er} cycle	1	34,78						
	2 nd cycle	7							
	Informateur therapeutique	1							

Du tableau III, il ressort que parmi les quatre produits mis en cause, l'acide acetyl salicylique occupe la première place.

En effet sur 63 médecins enquêtés, 6 ont incriminé ce produit dans la survenue de manifestations indésirables.

Quant au paracetamol, il est mis en cause dans la survenue d'E.I. par deux médecins dont un spécialiste ce qui correspond à 3,17 % des médecins consultés.

L'Adalgur et le Di-antalvic ont été respectivement cités par un spécialiste et par un médecin généraliste correspondant à 1,58 % des médecins consultés pour chacun d'eux.

Tableau IV

Cas des Antibiotiques

	Médica- ment Effectif	Ampicilline		Peni G		Claforen		Propioccine	
		Avis	%	Avis	%	Avis	%	Avis	%
Médecins	Spécialistes	1	7,93	1	19,04				
	Généralistes	4		11		1	1,58	1	1,58
Pharmaciens	Officine			1	15,38				
	Autres	3	23,07	1					
Infirmiers	1er cycle			2	34,78				
	2nd cycle	1	4,34	6					
Informateur thérapeutique	1			1	100				

Pour le tableau IV, nous remarquons que l'ampicilline est retenue par 9 % de l'échantillon, correspondant à 7,93 % des médecins dont un spécialiste, 23,07 % des pharmaciens consultés et 4,34 % des cadres intermédiaires.

Le benzyl penicillinate de sodium (peni G) a été incriminé par 23 % de notre échantillon soit 19,04 % des médecins avec une incrimination de spécialiste ; 15,38 % des pharmaciens dont un d'officine ; 34,78 % des cadres intermédiaires en plus de notre seul informateur thérapeutique.

Quant aux autres produits (Claforan, Propiocrine), ils ont tous été mis en cause par seulement 1,58 % des médecins chacun.

Tableau V

Cas des Barbituriques

		Médica- ment Effectif	Phenobarbital		Secobarbital	
			Avis	%	Avis	%
Médecins	Spécialistes	11	2	4,76	2	3,17
	Généralistes	52	1			
Pharmaciens	Officine	4		23,07		
	Autres	9	3			
Infirmiers	1 ^{er} cycle	3		13,04		
	2 nd cycle	20	3			
Informateur thérapeutique		1			1	100

Sur le tableau VI, le phenobarbital est mis en cause par trois médecins dont deux spécialistes ce qui correspond à 4,76 % des médecins consultés.

Quant au Secobarbital, deux médecins spécialistes soit 3,17 % des médecins et le seul informateur thérapeutique l'ont retenu.

Tableau VI

Cas des Antihypertenseurs

	Médicaments Effectif	Catapressan		Estulic		Fludex		Nepressol	
		Avis	%	Avis	%	Avis	%	Avis	%
Médecins	Spécialistes	11		2	6,34	1	1,58	1	1,58
	Généralistes	52	1	2					
Pharmaciens	Officine	4		2	15,38				
	Autres	9							
Infirmiers	1 ^{er} cycle	3							
	2 nd cycle	20							
Informateur thérapeutique	1								

Il ressort du tableau VI que le Catapressan a été mis en cause par un médecin généraliste.

Quant au Nepressol et à l'indapamide (Fludex), ils ont été mentionnés par deux médecins spécialistes.

Il apparaît aussi que la guanfacine (Estulic) occupe la première place puisque incriminée par 6,34 % de médecins dont deux avis de spécialistes et par 15,38 % des pharmaciens consultés.

Le seul informateur thérapeutique de notre échantillon, s'est abstenu de déclaration sur ce groupe de médicaments.

Tableau VII

Cas de la Chloroquine

		Médica- ment	Phosphate de chloroquine	
			Effectif	Avis
Médecins	Spécialistes	11	7	33,33
	Généralistes	52	14	
Pharmaciens	Officine	4	2	38,46
	Autres	9	3	
Infirmiers	1 ^{er} cycle	3	3	65,21
	2 nd cycle	20	12	
Informateur thérapeutique		1	1	100

Le tableau VII traduit l'importance des effets liés à l'usage de la chloroquine.

Ainsi nous remarquons que ce produit est mis en cause pour ses effets secondaires par 42 % de notre échantillon soit 33,33 % des médecins contre 38,46 % des pharmaciens impliqués en plus de 65,21 % des cadres intermédiaires et du seul informateur thérapeutique.

Du tableau, il ressort également que des incriminations ont été faites par sept médecins spécialistes et deux pharmaciens d'officine.

3 - Critères d'identification

Bien que le même questionnaire ait été soumis à tous les professionnels de la santé ayant participé à notre travail, nous avons dégagé un certain nombre de critères d'identification des produits en fonction des différentes qualifications de nos professionnels.

Pour cette identification, même si nous accordons plus d'importance à l'avis des médecins, nous faisons cependant une grande différence entre ceux d'entre eux qui sont dans l'administration et qui prescrivent sporadiquement et les autres qui sont constamment dans la clinique.

Dans le même ordre d'idée, les avis des pharmaciens d'officine sont plus importants que ceux des autres pour la simple raison que ce sont eux qui sont responsabilisés dans la délivrance des médicaments et, par ce fait, ils sont très souvent amenés à recenser les plaintes de patient concernant tel ou tel médicament.

Quant aux cadres intermédiaires qui ont tous été sélectionnés dans des services hospitaliers, la différence à leur niveau se situe au niveau du grade (infirmier d'Etat, Sage femme, infirmier premier cycle) et de la responsabilité dans le service (major...).

Ainsi donc, notre étude ne retient un médicament que s'il est mis en cause par au moins 10 % des médecins ou des pharmaciens (généralistes) ou bien par un pharmacien d'officine ou un médecin spécialiste quelle que soit la spécialité.

A partir de ces critères nous avons identifié les groupes de médicaments du questionnaire et retenu :

3 - 1 Antalgiques antipyrétiques

- l'acide acétyl salicylique (A.A.S)
- le paracétamol
- l'association : glafénine, thiocolchicoside et meprobamate (Adalgur)

3 - 2 Antibiotiques

- l'ampicilline
- le benzyl-penicillinate de sodium (Peni G)

3 - 3 Antihypertenseurs

- la dihydralazine (Nepressol)
- la guanfacine (Estulic)
- l'indapamide (Fludex)

3 - 4 Barbituriques

- le phenobarbital (Gardenal)
- le secobarbital (Immenoctal)

3 - 5 La Chloroquine (Phosphate)

CHAPITRE VIII

PROBLEMES POSES PAR LES PRODUITS MIS EN CAUSE

A la lumière de notre enquête, nous avons identifié trois ordres de problèmes : des problèmes d'information et d'opinion pour tous les professionnels de la santé, des problèmes techniques surtout pour les cliniciens et des problèmes administratifs et décisionnels.

1 - Problèmes d'information et d'opinion

Notre étude nous révèle que l'information en matière de médicaments est insuffisante à Bamako.

En effet malgré le fort pourcentage (86 %) de notre échantillon qui estime qu'un médicament peut être à l'origine de manifestations nouvelles, nous avons remarqué qu'ils sont 43 % seulement à préciser les médicaments susceptibles d'entraîner des E.I. De cette étude, il ressort également que la presque totalité de nos professionnels ne sont informés sur les médicaments que par le Vidal ou le délégué médical.

Cependant il existe une commission nationale de visa pour les nouveaux médicaments introduits au Mali à qui incombe la tâche de saisir les cliniciens et tous les services associés pour qu'ils donnent leur avis sur un médicament avant sa mise sur le marché. Nous signalons à ce passage que les résultats enregistrés plus haut sur les attributions et la fonctionnalité de cette commission sont insuffisants.

En outre, notre enquête a montré que 92,30 % des pharmaciens consultés en plus des médecins associés (47,61 %) et du seul informateur thérapeutique pensent que la commission ne joue pas le rôle d'information qui lui est dévolu en ce qui concerne les nouveaux médicaments ayant obtenu le visa.

Par ailleurs, ils sont 100 % des pharmaciens associés à ce travail en plus de 58,73 % des médecins consultés, de 34,78 % des cadres intermédiaires et du seul informateur thérapeutique à penser que cette commission de visa peut aider à mener des activités de pharmacovigilance.

2 - Problèmes techniques

Ces problèmes constituent la conséquence logique des problèmes d'information puisqu'ils sont en fait, le second point des objectifs fondamentaux d'une bonne politique de pharmacovigilance.

En effet c'est quand il y a une bonne circulation de l'information sur l'usage des médicaments anciens et nouveaux que l'on peut notifier et enregistrer les E.I de ces médicaments.

Pour ce qui est de la pharmacovigilance au Mali, tout au long de notre enquête, un certain nombre d'objectifs ont été dégagés par les professionnels qui ont participé à ce travail et se résument à :

- Education des populations sur l'usage des médicaments et les dangers qui en résultent.

- Responsabiliser les professionnels de la Santé.

- Reprimer les prescriptions faites par un personnel non qualifié.

- Surveillance des traitements pour minimiser les effets néfastes des médicaments.

- Notifier et publier les informations sur les réactions adverses des médicaments présents sur le marché.

- Eliminer du marché les spécialités jugées dangereuses ou inutiles du point de vue activité thérapeutique.

- Promouvoir la politique des médicaments essentiels pour un meilleur approvisionnement à bon coût.

- Tenue des ordonnanciers par les pharmaciens d'officine pour réduire l'automédication et les dangers qui y sont liés.

- Informer cliniciens et usagers sur les dangers des médicaments.

- Retro-information des services chargés de la protection de la Santé publique sur les nouveaux effets afin de faciliter les prises de décisions permettant de sécuriser l'usage des médicaments.

En plus de ces objectifs suscités, les participants à l'enquête, outre la reconnaissance du rôle important de la commission nationale de visa, estiment nécessaire la mise en oeuvre d'une méthodologie de travail dont les points essentiels sont :

- Mesures de vérification de l'authenticité du visa du pays d'origine du médicament par la commission.

- Mesures de vérifications des propriétés reconnues au médicament par le pays d'origine.

- Information et retroinformation sur les effets des médicaments.

- Dynamiser l'octroi de visa par l'implication de plusieurs spécialistes.

- Consultation permanente par la commission de visa de nos cliniciens locaux pour les contrôles cliniques des médicaments.

- Précision des attributions, activités, moyens opérationnels et objectifs de la commission de visa.

Résultats de l'enquête sur les médicaments

mis en cause

Cette partie de l'enquête s'est déroulée dans des conditions difficiles.

En effet nous avons rencontré beaucoup de reticences de la part des enquêtés et plus particulièrement au niveau des cliniciens aussi pour combler les lacunes, nous avons pris en compte les problèmes relatifs à chaque médicament.

2 - 1 Cas des antalgiques antipyrétiques

a) Acide acetyl salicylique

Au niveau de la fabrication à l'U.M.P.P, un premier problème a été posé en Mars 1986 relatif à la difficulté de dissoudre le comprimé. Même si ce problème ne concernait pas le principe actif, il était de nature à prolonger sa durée d'action car empêchait son délitement rapide.

Ce produit est très largement utilisé en automédication et fait même l'objet de vente "anarchique" sur les places publiques.

En clinique, en dépit des effets repertoriés dans les littératures, nous avons recensé d'autres problèmes non moins importants.

Ainsi à l'Institut Marchoux, on nous a notifié un cas d'allergie qui était une cytotoxicité. Le mécanisme de cette cytotoxicité est le même que celui de la pénicilline G et concerne les éléments figurés du sang. On explique ainsi par ce mécanisme, l'agranulocytose causée par l'acide acetyl salicylique.

De même, au niveau du service de médecine interne de l'hôpital Gabriel TOURE, on a incriminé l'acide acétylsalicylique dans la survenue des hémolyses avec accélération de la vitesse de sédimentation et aussi dans certaines insomnies du début de nuit. Ce dernier problème ne saurait être imputé à l'acide acétylsalicylique mais plutôt à un autre produit qui y est associé et qui est généralement de la vitamine C.

b) Paracetamol

Bien que ce produit ne soit pas fabriqué par l'U.M.P.P, nous admettons qu'il devrait y subir un contrôle puisque très sollicité sur le marché.

Les littératures ne reconnaissent pratiquement pas d'E.I à ce produit. Ainsi au cours de notre enquête, bien qu'il fut dénoncé par deux cliniciens dont un spécialiste, nous n'avons enregistré aucune description de manifestations indésirables sur ce produit.

Dépendant, à l'officine Massaman Keita, nous nous sommes rendus compte que le Paracetamol rentre aussi dans le cadre des médicaments faisant l'objet d'automédication. En conséquence, nous exhortons prescripteurs et usagers de médicaments à plus de prudence et de vigilance dans l'utilisation de ce médicament.

c) Association : Glafenine, Thiocolchicoside et
Meproamate

Cette association existe sous la dénomination ADALGUR sur le marché. En plus des effets reconnus dans la littérature : accidents allergiques d'allure anaphylactique, lombalgies et insuffisances rénales, notre enquête a révélé au service de médecine interne du Point G que ce médicament a entraîné une hémolyse chez des déficitaires en G₆PD et aussi une épidermolyse massive.

2 - 2 - Cas des Antibiotiques

a) Benzylpenicillinate de Sodium (Peni G)

Au niveau de la fabrication à l'U.M.P.P, nous avons relevé auprès du service de contrôle, une observation relative au conditionnement de ce produit.

En clinique, en plus des E.I traités dans la littérature, nous avons pu consulter et colliger dans le service de dermatologie de l'hôpital Gabriel Touré, entre Avril et Novembre 1989 cinquante et trois (53) cas d'urticaires consécutifs à l'administration ou à la readministration de Penicilline G 1.000.000 U.I.

Pendant cette même période, dans ce même service, on nous a notifié quarante et trois (43) cas de prurit suite à la readministration de Penicilline G chez des malades en provenance du service de Pédiatrie.

D'après Daye TALL (20), à l'Institut Marchoux, l'administration ou la readministration de Penicilline G a entraîné des toxidermies qui sont entre autres des exanthèmes (morbilli-scarlatini-rubeoliformes ou exsudatifs multifformes), des accidents retardés indents (eczemas d'origine interne, éruptions acnéiformes ou pemphigus induit). Cet auteur a fait ressortir aussi que d'autres toxidermies telles que la cytotoxicité, la pathologie des complexes immuns ou

les erythrodermies sont survenues consécutivement à l'administration ou à la réadministration de Penicilline G.

b) Ampicilline

Avec ce produit aucun problème au niveau de la production à l'U.M.P.P n'a été évoqué.

Cependant notre enquête nous a permis de constater qu'il est à l'origine des mêmes problèmes que la Penicilline G.

Aussi, en plus des problèmes reconnus à la penicilline G, l'étude de TALL (20) nous révèle une réaction particulière avec l'ampicilline. Il s'agit d'un Rash particulier très fréquent consécutif à la réadministration d'ampicilline.

En outre, cette même étude nous révèle qu'une utilisation d'ampicilline après une sensibilisation préalable a entraîné d'autres toxidermies qui sont : des exanthèmes (noueux et pigmenté fixe), un erythème bulleux polymorphe, une toxidermie bulleuse simple, une ectodermose érosive ou même le syndrome de Lyell.

2 - 3 - Cas des antihypertenseurs

a) Guanfacine (Estulic)

Au cours de notre enquête, ce médicament a été incriminé par quatre médecins dont deux cardiologues.

Pendant cette enquête, nous n'avons pas enregistré de problèmes autres que ceux décrits dans la littérature.

Ainsi, au service de cardiologie du point G, les manifestations indésirables relatives à l'utilisation de ce médicament ont été citées selon l'ordre qui suit : sécheresse de bouche, somnolence, troubles digestifs et hypotension orthostatique.

Outre ces problèmes suscités, nos enquêtés ont exprimé leur crainte devant la fréquence de survenue de la sécheresse de bouche qui, à leur avis, pourrait constituer un obstacle pour sa prescription.

b) Indapamide (Fludex)

Ce produit a été mis en cause par un seul médecin. Pendant notre enquête au service de médecine interne de l'hôpital du Point G. Ce médecin a imputé à l'indapamide la survenue d'une cytolysse hépatique après un traitement prolongé avec une fréquence de deux fois en huit ans.

c) Dihydralazine

Il existe sur le marché sous le nom de spécialité Nepressol. Au cours de notre enquête, il a été incriminé par un cardiologue de l'hôpital du Point G qui a signalé une chute brutale et dangereuse de la tension artérielle après administration du produit.

2 - 4 - Cas des barbituriques

a) Phenobarbital

En clinique, la prescription de phenobarbital se fait rare à cause de la préférence vouée aux benzodiazepines dont les effets secondaires sont moindres.

Dependant, au cours de notre enquête, nous avons constaté que le phenobarbital est donné en traitement ambulatoire au niveau du service de psychiatrie de l'hôpital du Point G.

Notre enquête a aussi révélé que des complexes au phenobarbital tels que "etaphylline au phenobarbital" sont prescrits sporadiquement au service de pneumo-phthisiologie alors que les malades qui reçoivent ces prescriptions ne sont pas internés donc pas suivis.

Ces pratiques sont dangereuses car au cours de notre enquête, nous avons aussi constaté à la prison de Bamako, que des toxicomanes consomment ce produit en mélange avec d'autres substances.

Aussi, malgré le mutisme de nos cliniciens sur la prescription du phenobarbital et ses dangers, nous avons noté, à l'officine Massaman Keita et à l'officine Mamadou Konaté, une certaine automédication dont il fait l'objet.

En effet dans ces officines, nous avons constaté que six boîtes de mille comprimés sur dix ont été servies en automédication pendant une période de trois mois.

b) Secobarbital

Pendant l'enquête, aucun professionnel n'a attesté avoir été saisi par la commission de visa pour donner son avis sur le secobarbital qui est pourtant importé au Mali.

Cette enquête nous a aussi permis de savoir que ce produit n'est presque pas prescrit à Bamako. Par ailleurs, parmi tous les produits que nous avons identifiés, le secobarbital occupe une place de choix pour ses déviations thérapeutiques.

Ainsi, l'enquête réalisée à la prison de Bamako a révélé que parmi toutes les substances toxicomanogènes utilisées dans ce milieu, le secobarbital est utilisé à 61,40 %. Sur ce même tableau, les dossiers de la brigade des stupefiants de la police nous donnent

comme saisis entre Juin 1988 et Août 1989 cinq mille
huit cent soixante seize (5876) comprimés de
secobarbital.

2 - 5 - Cas de la Chloroquine

Au cours de notre enquête, nous avons relevé au niveau de l'U.M.P.P, une plainte de l'inspection générale de la santé en date du 1^{er} mars 1986 pour un problème de dosage.

Après un dosage de contrôle, la direction de l'U.M.P.P a reconnu que ce phosphate de chloroquine était dosé à 62 mg base au lieu de 100 mg normalement et des correctifs ont été apportés.

Cette vigilance a eu une suite positive car elle a permis de mettre sur le marché de la chloroquine de bonne qualité. Malgré que ce produit ait été signalé par 42 % de notre échantillon, nous avons remarqué que les professionnels qui nous ont aidé à réaliser ce travail n'ont fait que rapporter les E.I connus.

Néanmoins, en plus de ces effets qui lui ont été reconnus, dix des médecins que nous avons enquêtés s'accordent à incriminer la chloroquine dans l'étiologie du déficit en G₆PD.

Tout comme l'acide acetylsalicylique, il fait l'objet d'une automédication inqualifiable et d'une vente très libre sur les autogares de Bamako.

3 - Problèmes administratifs et décisionnels

Cette enquête nous a permis de nous rendre compte que tous les problèmes afférents au médicament en général étaient connus des autorités en charge de la protection de la santé des populations.

Cependant, malgré l'adhésion du Mali à l'O.M.S et la signature par le Mali de la convention O.M.S sur les stupefiants, il y a lieu de s'inquiéter devant cette situation quant à l'adoption et à l'application des décisions relatives au contrôle et à la surveillance des médicaments.

Des réflexions ont déjà été faites à ce sujet et les institutions non plus ne font pas défaut, nous pouvons alors affirmer que cette léthargie dans la prise des décisions et leur application relève du laxisme.

De notre travail, il ressort que la prise de conscience de la nécessité de mener des activités de pharmacovigilance existe et que le vrai obstacle pour atteindre cette fin se situe au niveau de l'administration de la santé.

Les premisses d'un système de pharmacovigilance étant posés, il ne reste plus pour l'administration malienne que de prendre les décisions administratives qui s'imposent et de les mettre en application pour que le système de contrôle de médicaments soit un système efficace et compétent.

Pour ce faire, l'administration (le Ministère de la santé par le biais de l'Inspection de la santé) doit travailler de concert avec les cliniciens et les autres spécialistes du médicament tout en créant et en dynamisant des services spécialisés dans l'alerte et la collecte des informations en matière d'effets nouveaux des médicaments.

C'est peut être à ce prix que la pharmacovigilance trouvera la place qui est sienne dans le système sanitaire du Mali.

CHAPITRE IX

RESUME ET CONCLUSION

Dans ce travail, l'analyse objective des rapports entre les pouvoirs publics et le médicament semble effectivement montrer que la pharmacovigilance a constitué une novation fondamentale dans le système sanitaire mondial. Par conséquent, cet événement ne doit pas, pour autant, être considéré comme un accident ou une péripétie car dans son principe, il correspond à une attitude permanente, dans sa manifestation il est le produit logique d'une évolution médico-pharmaceutique. On peut estimer que la pharmacovigilance constitue de ce fait la réponse nécessaire aux déficits fondamentaux auxquels se trouve confronté tout Etat moderne dans sa politique de santé.

C'est sous cet aspect que nous avons, après l'appréciation du problème à travers le monde, tenté d'analyser la conception malienne de la pharmacovigilance tout en essayant d'étudier quelques aspects des problèmes induits par les produits pharmaceutiques qui ont été identifiés par les professionnels que nous avons enquêtés.

Ainsi, le premier chapitre de ce travail a consisté à faire la genèse de la pharmacovigilance. Dans cette partie, nous avons noté que la première activité de pharmacovigilance remonte à 1877 en Angleterre et que cette discipline scientifique s'est ensuite progressivement instaurée dans le monde avec création

d'un premier centre mondial à Alexandria en 1968 qui a été ensuite transféré à Genève.

Dans le chapitre II que nous avons noté "Définitions", nous avons donné, à côté des deux définitions D.M.S (restrictive et empirique), une troisième définition qui est celle de EYRAUD (18) et qui semble mieux préciser le domaine d'activité de la pharmacovigilance.

Le chapitre III intitulé "Evolution de la pharmacovigilance dans le reste du monde" traite des objectifs poursuivis et souvent atteints par cette discipline récente. Aussi nous avons abordé la démarche suivie et les résultats enregistrés par la pharmacovigilance sur les autres continents. C'est ainsi que nous avons traité les motivations profondes qui ont conditionné la recherche d'outils de travail et de structures adéquates nécessaires au développement et à la bonne organisation de la pharmacovigilance.

Dans le chapitre IV relatif à l'"Organisation de la pharmacovigilance", nous avons mis l'accent sur les différentes phases qu'a connues la pharmacovigilance. Nous sommes ainsi passés de la pharmacovigilance internationale qui fut la première phase prônée et institutionnalisée par l'O.M.S, à la pharmacovigilance locale qui suscitait la mise en oeuvre d'une certaine

structure communautaire en matière de contrôle de médicament. Finalement cela a débouché sur la pharmacovigilance nationale qui permet à chaque Etat de décider de la surveillance des médicaments mis sur le marché en conformité avec les règles édictées par l'O.M.S.

Le cinquième chapitre a traité la "Perception africaine de la pharmacovigilance" en s'inspirant des problèmes relatifs à la distribution, à l'usage et à la surveillance des médicaments en Afrique. C'est ainsi que dans cette partie de notre travail, nous avons ébauché la nature du système sanitaire qui existait en Afrique au moment de la colonisation mais aussi des conditions d'importation ou de fabrication, d'utilisation et de surveillance du médicament après les indépendances. Nous avons aussi recensé tous les problèmes afférents à la gestion des médicaments et des manifestations indésirables que ceux-ci sont susceptibles d'entraîner.

Dans le chapitre VI consacré à la "Problématique de la pharmacovigilance au Mali", nous avons, en plus des problèmes communs à tous les pays africains, dégagé la particularité de la situation au Mali.

Cette particularité a consisté à faire ressortir la léthargie dans l'établissement de la relation médicament-E.I dans les milieux hospitaliers maliens.

Nous avons aussi mis en évidence le laxisme dans les prises de décision en matière de surveillance des médicaments.

Dans le chapitre VII nous avons, en fonction d'un certain nombre de critères qui ont découlé de notre enquête, identifié huit (8) produits qui ont été incriminés dans la survenue d'E.I. Nous avons ainsi demandé à nos enquêtés de se prononcer sur ces médicaments et de préciser souvent les manifestations observées.

Le chapitre VIII consacré aux "Problèmes posés par les produits mis en cause" a permis, en fonction des observations faites par nos enquêtés et singulièrement des cliniciens, d'analyser les problèmes relatifs à chaque médicament.

C'est ainsi que, au niveau des services hospitaliers et dans les officines Massaman Keita et Mamadou Konaté où nous avons effectué nos travaux, nous avons exprimé nos inquiétudes sur les conditions de délivrance et d'utilisation de certains médicaments dangereux surtout pour ceux qui sont largement consommés en automédication.

C'est dans cet esprit que nous avons déploré :

- la vente anarchique d'acide acetyl salicylique et de phosphate de chloroquine souvent par des marchands ambulants sur les places publiques

- la prescription de Phenobarbital chez des personnes tentées par les déviations thérapeutiques et la livraison sans ordonnance de ce produit

- l'usage de Secobarbital comme substance toxicomanogène dans la prison de Bamako.

Cependant d'autres produits comme les antihypertenseurs ont fait l'objet de moins de reproches pour la faible fréquence de survenue d'E.I.

A la lumière de ce travail, la création et l'organisation d'une structure de pharmacovigilance au Mali se pose en terme de nécessité pour les raisons suivantes :

- cette nécessité se fait d'abord sentir au niveau de l'U.M.P.P où s'effectue seulement un contrôle à priori alors qu'il devrait aussi exister un contrôle à posteriori nécessaire pour la mise sur le marché de produits de bonne qualité

- la libre circulation des médicaments dont certains n'ont pas obtenu de visa

- en clinique, les manifestations indésirables consécutives à la consommation d'un produit pharmaceutique sont prises pour une allergie ou alors la symptomatologie d'une autre pathologie et traitées en conséquence

- l'organisation et le développement de la pharmacovigilance permettra d'orienter les comportements de nos professionnels de la santé afin de faciliter les prises de décisions en matière de médicaments et d'E.I.

Pour démarrer les activités de pharmacovigilance, il faudrait s'appuyer sur certaines structures déjà existantes comme :

* la commission nationale de visa dont la méthode de travail doit être révisée pour mieux faire participer les cliniciens et véhiculer les informations vers les prescripteurs

* l'Inspection de la pharmacie qui devra être dynamisée en la dotant de personnel suffisant et de moyens appropriés.

La pharmacovigilance pourrait limiter les risques de l'automédication en permettant, par la collecte des données et une fonction d'alerte en matière de survenue de manifestations indésirables, de faire circuler une meilleure information sur l'usage des médicaments et les dangers qui peuvent en résulter.

Enfin grâce à la bonne organisation de la pharmacovigilance, les autorités en charge de la protection de la santé des populations pourraient minimiser les effets néfastes des médicaments en optimisant les pronostics de la médication dans le créneau coût-rendement./.

BIBIOGRAPHIE

1 - ALBIN. H ; BEGAUD - B ; BOISSEAU. A

Validation des publications d'effets indésirables
par une méthode d'imputabilité.

Therapie, 1980 (35) : 571 - 76

2 - AULOGE. J.P ; CHOISY. H ; LABRAM. G

Bilan de 16 mois de pharmacovigilance intensive
dans un Service de médecine interne

Therapie, 1980, 35 (3) : 395 - 402

3 - AURICHE. M

Recommandations pour améliorer la valeur prédictive
des données des phases I à III de la tolérance
clinique et biologique d'un nouveau médicament

Therapie, 1987, 42 (N°4) : 335 - 38

4 - BENICHOU. D et DANAN. G

Réunion de consensus sur les définitions en
pharmacovigilance

Therapie, 1987, 42 (N04) : 347 - 50

5 - CASTOT. A ; LAGIER. G et COL

Tentative d'évaluation de la gravité et du coût des effets indésirables médicamenteux signalés au centre de pharmacovigilance de Paris. Fernand Widal sur deux périodes d'un mois.

Therapie, 1987, 42 (N°4) : 365 - 68

6 - CONSO. F ; CHIRARDELLI. F ; LAGIER.G

Erreur dans l'usage des médicaments premières journées françaises de pharmacovigilance

Therapie, 1980, 35 (3) : 433 - 37

7 - DANGDUMAU J ; BEGAUD B ; BOISSEAU A.

Les effets indésirables des médicaments
Diagnostiques comparés de cliniciens et
pharmacologues cliniciens.

Nouvelle Presse Médicale, 1980, 9 (23) : 1607 - 09.

8 - DETOUR G ; BRUNEELL M.

Pharmacovigilance : la dimension internationale

Prospective et Santé, 1978, (8) ; 91 - 108

9 - ESCH. A.F

Planification d'un système national de pharmacovigilance.

O.M.S., serie de rapports techniques, N° 498, 1972
: 48 - 52

10 - HEUSGHEN. C ; LAGIER. G ; LECHAT. P

ABREGE des risques et maladies liés aux médicaments

Edition Masson, 1978.

11 - LECHAT. P

La réévaluation périodique des effets indésirables des médicaments anciens.

Une mission importante de pharmacovigilance

Nouvelle Presse Médicale, 1974, 3 (24) : 1571 - 73.

12 - MIGAN ZINSOU YVES. M.M

Analyse et réflexions à propos de cinq années d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

(A.M.M) en Côte d'Ivoire 1979 - 1983

Thèse, Médecine 1985, Abidjan, N° 683, P : 131.

13 - DUVRARD - PASCAUD. M

De la pharmacovigilance à la pharmacosurveillance .

Concours Medical, 1979, 101 (45) : 2435 - 2438.

14 - PERE. J.C. et COL

L'activité d'un centre regional de pharmacovigilance que peut - on évaluer, comment et quel but ?

Therapie, 1987, 42 (N°4) : 351 - 58

15 - ROYAL. L. B. W

La pharmacovigilance internationale rôle de l'O.M.S

Chroniques OMS, vol 25 N° 10

16 - SIMON. P et SOUBRIE. C

Oui à la pharmacovigilance, non à son isolement

Prospective et santé, 1978, N° 7

17 - SIMON. P

Pharmacovigilance : Que doit en attendre le praticien et que peut-il lui donner?

Revue du praticien, 1976, 26 (5) : 283 - 288

18 - SIMONE - EYRAUD

Evolution du contrôle du médicament en France
Expérience française de pharmacovigilance.

Thèse, pharmacie 1981, Bordeaux II, N° 41, P : 244

19 - SPREUX. A ; JEAN - GIRARD. C et COL

Méthodologie d'une enquête prospective de
teratovigilance menée par le centre régional de
pharmacovigilance de Nice.

Thérapie, 1987, 40 (N° 4) : 391

20 - TALL Daye

Etude des toxidermies médicamenteuses à propos de
90 cas observés à l'Institut Marchoux de Bamako.

Thèse, pharmacie 1988, Bamako, N° 12, P : 60.

21 - TRAORE Sidy

Etude de la consommation médicamenteuse dans le
quartier de Bankoni.

Thèse, Médecine 1988, Bamako, N° 23, P : 86

22 - Anonyme

Perception de la pharmacovigilance en Afrique noire
francophone

Club des médecins exports, 1987

ANNEXES

Le visa est obligatoire pour les médicaments destinés à titre onéreux ou
tuit en République du Mali.

Toute demande de visa doit être adressée au Ministre de la Santé Publique
des Affaires Sociales (Bureau de Visa) accompagnée de :

- un récépissé du versement des droits de visa s'élevant à 50 000FCFA par
ne, dosage et par spécialité.

droits sont versés au compte "Visa pharmaceutique " 267 - 177G BDM siège - Bamako ;

- l'autorisation de mise sur le marché du pays d'origine ;

- un dossier technique en quatre exemplaires composé comme suit conformément
t au Décret N° 73/PG-PM du 19 Mars 1985 :

- . formule intégrale de la forme médicamenteuse,
- . Technique et résultats du contrôle des matières premières
du médicament,
- . technique et conditions de fabrication,
- . Compte rendu des contrôles analytiques, des tests biologi-
s et des essais cliniques accompagné du nom des experts analystes, biologistes
cliniciens,
- . résultats des tests de stabilité et de conservation des pro-
ts finis,
- . dossier technique condensé en quinze (15) exemplaires et de
gt (20) échantillons modèle vente.

Une brochure comportant la Nomenclature des médicaments ayant obtenu un
a en République du Mali est à votre disposition au prix de 2 500FCFA(50,00)FF.

Pour tout renseignement complémentaire s'adresser à :

Inspection de la Santé Publique
et des Affaires Sociales

B.P. 232

BAMAKO - MALI.-

SECRETARIAT GENERAL DU GOUVERNEMENT

D E C R E T N° 73 / PG-RM

INSTITUANT UN VISA DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES.

LE PRESIDENT DU GOUVERNEMENT,

- Vu la Constitution ;
- Vu l'Ordonnance n° 82-37/PRM du 2 Novembre 1982 portant création de l'Inspection de la Santé Publique et des Affaires Sociales ;
- Vu l'Ordonnance n° 84-17/PRM du 19 Juin 1984 portant modification de l'Ordonnance 82-37/PRM du 2 Novembre 1982 ;
- Vu le Décret n° 322/PRM du 31 Décembre 1984 portant nomination des membres du Gouvernement ;

STATUANT EN CONSEIL DES MINISTRES

D E C R E T E :

ARTICLE 1er : Aux fins de l'application du présent Décret, on entend par :

a) PRODUIT PHARMACEUTIQUE OU MEDICAMENT :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives et susceptible d'être utilisée dans le traitement de la maladie humaine ou animale.

b) PRODUIT PHARMACEUTIQUE :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives et susceptible d'être utilisée dans le traitement de la maladie humaine ou animale.



d) COSMETIQUE :

Toute préparation à usage externe destinée à l'embellissement, la modification de l'aspect physique ou la conservation des caractéristiques physico-chimiques normales de la peau et de ses annexes notamment les cheveux, les ongles et les dents.

e) MATIERE PREMIERE :

Toute substance active ou inactive qui intervient directement dans la fabrication d'un produit, soit en restant inalterable soit en étant modifiée ou éliminée au cours du processus de production.

f) ENREGISTREMENT D'UN PRODUIT :

Reconnaissance d'un produit par l'autorité Sanitaire avant sa commercialisation ou sa distribution à quelque titre que ce soit, une fois que le produit est passé par le processus d'évaluation et qu'il est inscrite sous un numéro d'ordre sur un registre spécial conservé par l'Inspection Générale de la Santé Publique.

g) ORDONNANCE MEDICALE :

Ordre signé par un Médecin, un Dentiste, un Vétérinaire ou tout autre praticien légalement habilité à le faire, afin qu'une quantité d'un médicament quelconque ou un mélange de médicaments soit dispensé conformément aux instructions données par le praticien qui délivre cet ordre.

h) EVALUATION D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE :

Etude systématique de ses propriétés pharmaceutiques, chimiques, microbiologiques, etc.

Elle a pour but de déterminer les conditions de fabrication, de conservation et d'usage.

Elle est effectuée par un laboratoire agréé par l'Inspection Générale de la Santé Publique.

Elle est effectuée avant la commercialisation du produit.

Elle est effectuée à la demande de l'industriel ou de l'importateur.

Elle est effectuée à la demande de l'Inspection Générale de la Santé Publique.

Elle est effectuée à la demande de l'Administration.

Elle est effectuée à la demande de la Commission de l'Ordre des Médecins.

Elle est effectuée à la demande de la Commission de l'Ordre des Dentistes.

Elle est effectuée à la demande de la Commission de l'Ordre des Vétérinaires.

ARTICLE 2 : La cession de tout produit ou spécialité pharmaceutique tel que défini à l'article 1er est soumise aux dispositions du présent Décret.

ARTICLE 3 : L'autorisation de mise sur le marché des médicaments relève de l'autorité du Ministre chargé de la Santé Publique et des Affaires Sociales. Elle est obligatoire pour tout médicament débité à titre gratuit ou onéreux au Mali.

ARTICLE 4 : La demande de visa doit être adressée au Ministre chargé de la Santé Publique et accompagnée du récépissé du versement d'un droit fixe dont le montant est déterminé par un Arrêté conjoint des Ministres chargés des Finances et du Commerce, de la Santé Publique de la Santé Animale et de la Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat.

ARTICLE 5 : Cette demande doit être accompagnée d'un dossier technique en français en quatre exemplaires comprenant :

- la formule intégrale de la forme médicamenteuse
- les techniques et résultats du contrôle des matières premières et du médicament
- les techniques et conditions de fabrication
- les noms des experts analystes, biologistes et cliniciens
- le compte rendu des contrôles analytiques, des tests biologiques et des essais cliniques
- les résultats des tests de stabilité et de conservation des produits finis
- la copie conforme du visa du pays d'origine
- le dossier technique condensé en deux exemplaires.

ARTICLE 6 : Il est créé une Commission Nationale de l'Etat, placée sous l'autorité du Ministre chargé de la Santé Publique et des Affaires Sociales, chargée de l'examen des dossiers techniques et de l'émission des avis.

ARTICLE 7 : La Décision portant octroi, refus, retrait ou suspension du visa est prise par le Ministre chargé de la Santé Publique.

ARTICLE 8 : La Commission Nationale de Visa est composée comme suit :

PRESIDENT : Le Représentant du Ministre chargé de la Santé Publique.

SECRETARE : L'Inspecteur de la Santé Publique et des Affaires Sociales chargé de la Pharmacie.

MEMBRES :

- le représentant du Ministre chargé du Commerce
- le Directeur Général de la Pharmacie Populaire du Mali (Représentant du Ministre chargé de Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat)
- le Directeur de l'Elevage
- le Directeur du Laboratoire Central Vétérinaire
- le Directeur de la Santé Publique
- le Directeur Général de l'Institut National de la Recherche Zootechnique, Forestière et Hydrobiologique
- le Directeur Général de la Pharmacie Vétérinaire
- le Président du Comité Scientifique et Technique de l'Institut National de Recherche en Santé Publique
- le Président du Comité Scientifique et Technique de l'Office Malién de Pharmacie
- quatre (4) experts cliniciens dont deux (2) vétérinaires
- deux (2) experts biologistes
- deux (2) experts analystes
- le chef de service de la Dentisterie

le professeur de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie

ARTICLE 9 : Quand le fabricant a reçu du Ministère chargé de la Santé Publique un avis défavorable, il peut, dans un délai de 3 mois, faire parvenir des observations sur les raisons qui ont motivé cet avis.

Ces observations doivent tendre à répondre avec précision aux objections faites. Un nouvel examen du dossier par une Commission dite "Commission de recours" est alors décidé par le Ministre chargé de la Santé Publique.

La Commission de recours comprend :

- le Représentant du Secrétaire Général du Gouvernement (Président)
- le Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
- deux Professeurs de Médecine
- deux Professeurs de Pharmacie
- deux Vétérinaires
- deux Chirurgiens dentistes.

Ces membres sont différents de ceux de la Commission Nationale de Visa et sont nommés par Décision du Ministre chargé de la Santé Publique.

ARTICLE 10 : La Commission Nationale de Visa et la Commission de recours peuvent faire appel à toute compétence qui requiert l'étude du dossier.

ARTICLE 11 : La suspension temporaire d'un produit autorisé, est prononcée d'office quand ce produit cesse d'être en vente légale dans son pays d'origine.

La décision de suspension définitive est prise par le Ministre chargé de la Santé Publique dans les 3 mois qui suivent la suspension temporaire après avis de la Commission Nationale de Visa.

ARTICLE 12 : Dans le cas où l'expiration d'un produit est constatée, le fabricant doit présenter un dossier pour la suspension temporaire.

ARTICLE 14 : Les modalités d'applications du présent Décret feront l'objet d'un Arrêté conjoint des Ministres chargés de la Santé Publique, des Finances et du Commerce, de la Défense Nationale, de la Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat et de la Santé Animale.

ARTICLE 15 : Le présent Décret abroge toutes dispositions antérieures contraires notamment le Décret n°48/PG-RM du 18 Mars 1977.

ARTICLE 16 : Le Ministre de la Santé Publique et des Affaires Sociales, le Ministre de la Défense Nationale, le Ministre chargé des Ressources Naturelles et de l'Elevage, le Ministre d'Etat chargé de la Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat sont chargés chacun en ce qui le concerne, de l'application du présent Décret qui sera enregistré et publié au Journal Officiel./.-

KOULOUBA, LE 19 MARS 1985

LE PRESIDENT DU GOUVERNEMENT

LE MINISTRE DE LA DEFENSE NATIONALE

MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
ET DES AFFAIRES SOCIALES

Prof. Mamadou DEMBELE

Général Moussa TRAORE

MINISTRE CHARGE DES RESSOURCES
NATURELLES ET DE L'ELEVAGE

LE MINISTRE D'ETAT CHARGE DE LA
TUTELLE DES SOCIETES ET ENTREPRI-
SES D'ETAT

Mady DIALLO

Oumar COULIBALY

Pour copie certifiée conforme

Le 19 Mars 1985

Le Ministre d'Etat chargé de la Tutelle des Sociétés et Entreprises d'Etat

Oumar COULIBALY