

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)

FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMOS)



Titre

**Etude descriptive de la notification des
événements indésirables des médicaments
au Centre National d'Appui à la lutte contre
la Maladie/Centre de Développement des
Vaccins (CNAM/CVD)-Mali de Bamako en
2012**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie, le 26/08/2013 Par

M^{me} KELLY Brété KEITA

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Pr MAIGA Saibou

Membre : Dr KEITA Modibo

Co-Directeur : Dr BAH Sékou

Directeur : Pr MARIKO Elimane

Dédicaces

Nous dédions ce travail

-Au tout puissant qui nous a permis de voir ce jour. Allah le miséricordieux, l'omnipotent et l'omniscient.

"Je suis ce que tu as voulu que je sois, je ne serai que ce que tu voudras que je sois. Que ta volonté soit faite"!

Encore nous prions ALLAH pour qu'il nous accorde à tous une longue vie pleine de santé et de succès comme il a toujours fait et qu'il veille sur nous tous.

Louange à Toi Seigneur des mondes.

-A notre très cher et tendre père Mr **Sériba KEITA** ; Papa, les mots nous manquent pour t'exprimer l'estime, le respect et l'amour que nous avons pour toi. Tu as été un père et une mère à la foi pour nous. Nous te serons éternellement reconnaissant pour la bonne éducation, la valeur humaine que tu nous as inculqué. Que DIEU te garde encore aussi longtemps que possible dans la santé. Ce travail est le fruit de ton dur labeur.

-A nos feues mère et tante, **Naren** et **Rokia CAMARA**, nous ne cesserons jamais de penser à vous, que la terre vous soit légère. Amen

-A notre cher époux **Dr Boureima KELLY**, merci pour toute l'attention et la compréhension accordée à ce travail dans une vie paisible pleine de bonheur. Retrouve ici nos sentiments les plus respectueux et les plus sincères. Cher maître, ce travail est le tien.

-A nos très chères princesses, **Nana** et **Rokia KELLY**, vous nous avez offert la joie de vivre avec votre apparition dans notre vie. Que Dieu vous garde dans une vie pleine de santé. Faites le maximum et dépassez vos parents sur tous les plans.

Remerciements

Nous remercions

- Tous le corps professoral de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie (FMOS) pour leur dévouement à la formation de la jeune génération. Que Dieu vous bénisse.
- **Dr BAH Sékou**, cher maitre, vous avez toujours répondu à tous nos appels. Merci pour tout ce que vous avez fait personnellement pour moi. Votre sens élevé du travail bien fait et votre respect du prochain font de vous un homme de grande renommée. Recevez ici l'expression de notre profond respect.
- **Dr KEITA Modibo**, c'est vous qui avez initié ce travail, et nous vous remercions de nous l'avoir confié pour le réaliser. Vous n'avez épargné ni votre temps ni vos forces afin que cette étude réponde aux normes en vigueur. Votre simplicité et votre attention nous ont impressionné tout au long de notre étude. Soyez récompensé pour votre dévouement, votre générosité et vos conseils. Puisse Dieu vous accorder une longue vie.
- **Dr Mamadou Minanba KEITA**, Cher cousin, merci pour ton aide à l'initiation de ce travail. Reçoit le comme le fruit de ton encouragement.
- Notre tonton Mr **Naman KEITA** et ses femmes tantes **Oumou CISSE** et **Malado KEITA** et leurs enfants. Merci beaucoup pour votre hospitalité. Tonton votre bonté et votre simplicité font de vous un grand homme et une idole pour nous.
- Notre tonton Mr **Mamadou Mamby KEITA** et sa femme tante **Hawa Traoré**. Merci pour votre accueil. Tonton votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple pour la jeune génération.
- Nos tontons **Mamadou** et **Fodé KEITA** pour leur attention et gentillesse.
- Nos tontons feux Mr **Mamadou, Gaoussou, Bourama, Naman, Sériba, Tidiane, Djiki KEITA** que vos âmes reposent en paix.
- Nos tantes **Safiatou DOUMBIA, Oumou KEITA, Kadiatou TRAORE, Djènèba COULIBALY, Salimata et Brété KEITA** pour leurs soutiens constants.
- Notre petite sœur Mme **CISSOKO Aminata KEITA**, merci pour l'assistance et le respect que tu nous as accordé. Que Dieu t'aide dans tous tes projets.
- Nos frères et sœurs **Bourama, Naren, Coumba, Bakary dit Ladji, Fadima, Assétou KEITA**, merci pour le respect de l'ainée.

- Tous nos cousins et cousines. Nos remerciements vont aux familles **KEITA** et **CAMARA** à Kangaba.
- Notre belle-famille **KELLY** pour l'accueil que vous nous avez accordé. Nos remerciements vont à notre beau père comme un père pour toutes les belles filles de la famille, Mr **Aboubacrine KELLY** et à notre belle-mère Mme **Diahara HAIDARA**. Votre patience, votre générosité, votre compréhension ont fait de nous une femme heureuse dans son foyer. Encore merci pour toutes les bénédictions. Que Dieu vous assiste longtemps.
- Nos beaux-frères adorés **Mohamed Moctar KELLY** et **Zakaria SAWADOGO**, vous avez toujours été là pour nous. Nous vous souhaitons des épouses merveilleuses aussi.
- Tout le personnel du CNAM/CVD-Mali de près ou de loin. Nos remerciements vont à Mr **Balla SANGARE dit Teacher**, aux **Dr TRAORE Abdoulaye**, **Dr TRAORE Chérif**, **Dr COULIBALY Flanon**, **Dr KEITA Mamby**, **Dr Daou**.
- Nous ne saurons terminer sans remercier nos camarades de classe : la 4^{ème} promotion du numerus clausus. Sans oublier notre parrain Feu le **Pr Anatole TOUNKARA** (paix à son âme). Retrouvez ici le résultat de votre encouragement, de votre disponibilité et de votre bonne collaboration. Que Dieu nous accorde de bonnes carrières à tous. Nos bénédictions vont à l'endroit de ceux qui nous ont quittés (que leurs âmes reposent en paix).
- Nos sincères remerciements vont à l'endroit de tous, ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A notre maître et Président de jury

Professeur Saïbou MAIGA

- Maître de conférence en législation à la faculté de médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;*
- Pharmacien titulaire de l'officine du point G ;*
- Membre du comité d'éthique à la FMOS;*
- Membre du Comité Nationale d'Ethique (CNESS);*
- Membre du Comité National de Pharmacologie;*
- Chevalier de l'ordre du mérite de la santé au Mali.*

Cher maître,

C'est un grand privilège et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Le peu de temps passé à vos côtés nous a permis de découvrir votre abord facile, votre disponibilité, votre simplicité et votre grande expérience professionnelle. Ces valeurs et qualités font de vous un homme exceptionnel et respectable.

Veuillez accepter, honorable maître l'expression de notre respect et de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge

Docteur Modibo KETA

- Ancien Médecin chef adjoint du service de Médecine générale à l'hôpital Fousseyni Daou de Kayes;*
- Titulaire d'un Master de santé publique, option épidémiologie à Dakar;*
- Chargé de formation continue et de perfectionnement au Département de Formation du CNAM/CVD-Mali*
- Point focal national de pharmacovigilance au CNRP sis au CNAM/CVD-Mali.*

Cher maître,

C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites de votre présence dans ce jury. Votre abord facile votre rigueur scientifique, votre assiduité, votre savoir-faire, nous ont beaucoup impressionnés tout au long de notre séjour à vos côtés. La qualité de votre contribution fut précieuse et inestimable pour parfaire ce travail.

Recevez ici notre profonde reconnaissance.

A notre maître et co-Directeur de thèse

Docteur Sékou BAH

- Maître-assistant en Pharmacologie à la Faculté de Médecin et d'Odontostomatologie (FMOS) ;*
- Chef de service à la Pharmacie hospitalière du CHU du point G ;*
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;*
- Membre du Comité Technique de Pharmacovigilance*
- Collaborateur du DMT sur l'étude de l'efficacité des plantes médicinales.*

La simplicité, la disponibilité et l'extrême courtoisie sont autant de qualité que vous incarnez.

Cher maître,

Vos qualités d'homme de science très méthodique, votre dévouement, votre courage, et votre sens élevé d'humanisme font de vous un homme vertueux admiré de tous.

Soyez rassurés, de notre reconnaissance et de notre grand respect.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Elimane Mariko

- Professeur agrégé de pharmacologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;*
- Colonel major de l'armée malienne ;*
- Chargé de mission au Ministère de la Défense et des anciens combattants ;*
- Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des anciens combattants ;*
- Chef de DER des sciences pharmaceutiques à la FMOS.*

Cher maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté d'initier et de diriger ce travail malgré vos nombreuses occupations professionnelles. En plus de vos mérites scientifiques, nous gardons de vous l'image d'un homme simple, généreux, disponible, et dévoué à ses étudiants.

Permettez-nous de vous réitérer l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

Liste des abréviations

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS: Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANRP: Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique

ARV: Anti Rétro Viraux

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

CES: Certificat d'Etudes Spécialisées

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CLM: Comité Local du Médicament

CNAM: Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

CNP: Commission Nationale de Pharmacovigilance

CNRP: Centre National de Référence de la Pharmacovigilance

CRP: Commission Régionale de Pharmacovigilance

CS Réf: Centre de Santé de Référence

CTE: Comité Thérapeutique des Etablissements Publics Hospitaliers

CTP: Comité Technique de pharmacovigilance

CVD: Centre de Développement des Vaccins

DPM: Direction de la Pharmacie et du Médicament

EI: Evénement Indésirable

EIM: Evénement Indésirable des Médicaments

FFI: Faisant Fonction d'Interne

NA: Non Appliqué

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PV: Pharmacovigilance

UMC: Uppsala Monitoring Center

USA: United States of America

USTTB: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

WHO: World Health Organization

Table des matières

Liste des abréviations	
Table des matières.....	
Introduction	1
I-Objectifs.....	3
1-1- Objectif général	3
1-2- Objectifs spécifiques.....	3
II- Etat des connaissances	4
2-1- La pharmacovigilance.....	4
2-1-1- Définition.....	4
2-1-3- Historique.....	5
2-1-4- Principes.....	6
2-1-5- Epidémiologie	7
2-1-6- Système National de vigilance au Mali.....	8
2-1-7- Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP)	9
2-2- Notion d'événement indésirable	9
2-2-1- Problématique de terminologie : Evénement secondaire ou événement indésirable ?.....	9
2-2-1-1- Evénement indésirable et événement toxique	10
2-2-1-2- Evénement indésirable et erreur thérapeutique	10
2-2-1-3- Evénement indésirable et interaction médicamenteuse.....	11
2-2-1-4- Evénement indésirable et qualité du médicament.....	11
2-2-1-5- Evénement indésirable et iatrogénie médicamenteuse	11

2-2-2- Classification des événements indésirables	11
2-2-2-1- Classification des événements indésirables selon le mécanisme de survenue ou (d'action)	11
2-2-2-1-1- Les événements indésirables de type A (Augmented-Action augmentée du médicament).....	12
2-2-2-1-2- Les événements indésirables de type B (Bizarre –Réaction du patient)	12
2-2-2-1-3- Evénement indésirable de type C (C pour Continus).....	12
2-2-2-1-4- Les Evénements indésirables de type D (D pour delayed : retardés)	13
2-2-2-2- Classification des EI selon la gravité	13
2-2-2-3- Classification des EIM selon la fréquence	13
2-2-2-4- Classification des EIM selon la nature.....	13
2-3- Notification	13
2-3-1- Définition.....	13
2-3-2- Type de notification.....	14
2-3-2-1- La notification spontanée.....	14
2-3-2-1-1- Définition	14
2-3-2-1-2- Qui doit notifier un EIM.....	14
2-3-2-1-3- Quoi notifier	14
2-3-2-1-4- Comment notifier un EIM	15
2-3-2-1-5- Quand notifier un EIM.....	16
2-3-2-1-6- A quels produits doit-on s'intéresser	16
2-3-2-1-7- Avantages de la notification spontanée	16
2-3-2-2- La notification obligatoire ou volontaire.....	18
2-3-2-3- La notification centralisée ou décentralisée	18

2-3-2-4- Notifications multiples	18
2-3-2-5- L'analyse des dossiers médicaux des hôpitaux	18
2-4- La sous notification.....	19
2-4-1- Définition.....	19
2-4-2- Les causes de la sous notification	19
2-4-3- Les conséquences de la sous notification.....	20
2-5- Les critères d'une bonne notification	20
2-5-1- Critère de qualité de notification	20
2-5-1-1- La qualité de collecte de donnée.....	20
2-5-1-2- La qualité de saisie des données	21
2-5-1-3- La qualité d'évaluation.....	21
2-5-1-4- La qualité de feedback	22
2-5-2- Evaluation de la qualité de notification.....	22
2-6- Imputabilité	23
III- Méthodologie.....	24
3-1- Cadre d'étude.....	24
3-2- Le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM)	24
3-3- Le centre national de référence de la pharmacovigilance (CNRP)	24
3-4- Sites d'enquête.....	25
3-4-1- Le service de dermatologie.....	25
3-4-2- Le service d'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil (USAC).....	25
3-4-3- Le service de léprologie/Animalerie	25
3-5- Type et période d'étude.....	26

3-6- Population d'étude	26
3-7- Echantillonnage	26
3-8- Critères d'inclusion	26
3-9- Critères de non inclusion	26
3-10- Outils de collecte des données.....	27
3-11- Définition des concepts	27
3-12- Déroulement de l'étude	28
3-13- Méthode d'évaluation de la qualité des notifications.....	28
3-14- Considérations éthiques et déontologiques	29
3-15- Gestion des données	29
IV- Résultats	30
V-Discussion	42
Conclusion et recommandations.....	46
VI-Références	47
Fiche Signalétique	52
Descriptive sheet	54
ANNEXE II : Liste officielle de notification des effets indésirable	59

Liste des Tableaux et Figures

Tableau I : Répartition des praticiens selon la qualification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012..300

Tableau II : Connaissances des praticiens sur la pharmacovigilance, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012.....311

Tableau III : Connaissances des praticiens sur l'intérêt de la pharmacovigilance, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 333

Tableau IV: Connaissances des praticiens sur le système de vigilance du Mali, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 344

Tableau V : Répartition des facteurs cités par les praticiens comme obstacle à la notification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012..... 355

Tableau VI: Connaissances des praticiens sur les produits à notifier, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 366

Tableau VII : Connaissances des praticiens sur les EIM, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 37

Tableau VIII : Répartition de la qualité des notifications selon la graduation OMS, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 39

Tableau IX: Répartition des classes thérapeutiques notifiées, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 39

Tableau X : Répartition événements indésirables notifiés, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 40

Tableau XI : Répartition de la qualité de notification selon les praticiens, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012 41

Figure 1: Exemple de taux de notification Reçues par l’OMS en Avril 2004..... 7

Figure 2 : Fréquence de la notification des événements indésirables médicamenteux dans les services du 10 mars au 11 juin 2012..... 38

Introduction

La valeur thérapeutique des médicaments et des produits de santé est aujourd'hui bien connue. Cependant le médicament peut devenir un facteur de risque pour la santé individuelle et provoquer des préjudices sanitaires, économiques et sociaux. Les événements indésirables des médicaments (EIM) réduisent sensiblement la qualité de vie des patients, multiplient les hospitalisations, prolongent les séjours à l'hôpital et augmentent les mortalités [1]. Ces événements représentent entre autres une charge financière énorme pour le système de santé.

Les produits dont les événements doivent être notifiés peuvent être ceux qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) et une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [2].

La notification des EIM est faite par les professionnels de la santé et même par le public en fonction des pays [3].

En Afrique, le manque de données concernant les événements indésirables (EI) est quasi général, mis à part quelques pays que sont l'Afrique du sud, le Zimbabwe, le Nigeria et certains Etats du Maghreb [4]. En Tunisie, du mois d'avril 2004 à décembre 2007, le centre de pharmacovigilance (PV) de Monastir a enregistré 277 événements indésirables parmi lesquels 157 (56,6%) étaient d'origine médicamenteuse [5].

Au Mali, les activités de pharmacovigilance sont menées par le Centre National de Référence de Pharmacovigilance (CNRP) sis au Centre National d'Appui de lutte contre la Maladie (CNAM) /Centre pour le Développement des Vaccins (CVD)-Mali [7]. La création de ce centre est récente et il n'est pas à la plénitude de ses activités y compris les notifications. Cependant, les fiches de notification des EIM ont été établies et des formations sur la notification ont été effectuées.

L'OMS préconise 350 à 700 notifications par million d'habitants et par an [8]. La France fait 513 notifications par million d'habitants/an. Dans les pays avec une pharmacovigilance (PV) performante, on estime que moins de 10% des effets graves sont notifiés et seulement 10% des médecins notifient [8].

En 2011, en dépit de la création du centre de pharmacovigilance, le Mali a fait seulement 37 notifications à l'Uppsala Monitoring Center (UMC) par le réseau

VigiFlow [7]. Parmi ces notifications 07 (19,4%) étaient envoyées par les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU).

La notification est une activité d'une grande importance, qui ne coûte pas chère. Elle assure la sécurité des patients car permet de donner précocement l'alerte lorsque survient un nouvel événement indésirable des médicaments (EIM) [8].

La notification des EIM ne jouera son rôle que lorsqu'elle est fréquente et d'une bonne qualité. Cela permettra de faire une imputabilité correcte et de générer des signaux et des alertes pour les autorités de régulation des médicaments. Par contre, une mauvaise qualité de notification incriminera à tort un médicament. Au Mali, la notification des événements indésirables médicamenteux est timide. Pour améliorer cette situation, la présente étude a été initiée dans le but de faire une étude descriptive de la notification des EIM au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie/Centre pour le Développement des Vaccins (CNAM/CVD-Mali).

I- Objectifs

1-1- Objectif général : Etudier la notification des événements indésirables des médicaments dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali de mars 2012 à février 2013.

1-2- Objectifs spécifiques

- ❖ Identifier la qualification des notificateurs d'EIM dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali
- ❖ Evaluer la connaissance des praticiens sur la pharmacovigilance dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali
- ❖ Déterminer le taux de notification des EIM dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali
- ❖ Estimer la qualité des notifications effectuée par les services cliniques du CNAM/CVD-Mali

II- Etat des connaissances

2-1- La pharmacovigilance

2-1-1- Définition

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme étant, la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments [3].

Elle englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). La pharmacovigilance s'implique fortement dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage et/ou de l'abus de médicament [9].

La pharmacovigilance étudie la prévention des effets indésirables des médicaments qui apparaissent après la mise sur le marché au cours de leur utilisation normale à des fins thérapeutiques [10]. Elle utilise plusieurs méthodes dont la notification spontanée est la plus connue de toutes les autres méthodes [11].

2-1-2- Pourquoi la pharmacovigilance [12] ?

Le benfluorex (Médiator[®]) a révélé de graves défaillances dans l'encadrement du marché du médicament. La pharmacovigilance reste une étape indispensable dans l'étude de tout médicament après son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (phase IV). En effet, les études de phase I, II et III ne s'adressent qu'à un nombre restreint de sujets. Plus spécifiquement, la phase I s'adresse entre 5 à 10 sujet, la phase II (50 à 100 sujets), la phase III (500 à 1000 sujets) et la phase IV ou phase de pharmacovigilance (>10000 sujets) [13]. Le plus souvent dans des conditions privilégiées : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, minimum d'associations médicamenteuses. Après son AMM, le médicament se prescrit avec moins de précaution et des événements indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Si ce produit provoque un événement indésirable chez un très faible pourcentage de malades (1 ‰ par exemple), celui-

ci a très peu de chance d'être observé avant l'AMM. Malgré les rigueurs dans les essais cliniques, le risque zéro n'existe pas. La PV est indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques. En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique mais pas à la détection des événements indésirables des médicaments [12].

Les données sur les événements indésirables dont dispose l'industrie pharmaceutique et les agences du médicament ne sont généralement pas accessibles au public. Les professionnels de santé sont peu intéressés par la pharmacovigilance. Ils sont rarement encouragés à participer au dispositif mis en place. Les événements indésirables des médicaments sont sous notifiés [6]. La pharmacovigilance est actuellement un problème d'ordre international due à l'incompréhension des praticiens, à l'automédication, à la surveillance médicale défaillante des traitements médicamenteux par de nombreux patients. La formation des notificateurs joue un rôle primordial dans l'évolution de la notification des EIM, c'est-à-dire : qui doit notifier ? Quand faut-il notifier ? Comment notifier ? Quoi notifier ? Où doit-on envoyer la notification ? L'analyse épidémiologique de la notification permet de mener des actions pratiques. Ces actions peuvent être la modification des caractéristiques du médicament, une suspension de l'AMM, la mise en place d'une enquête et d'une campagne de bon usage du médicament [14,15]. La pharmacovigilance n'est pas destinée à coïncider les professionnels de santé ou le médicament mais, c'est une activité médicale continue non ponctuelle qui permet la collecte, l'analyse et la validation des événements indésirables des médicaments et/ou produits de santé [3].

2-1-3- Historique [1,16]

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

Comme drames historiques, il existe :

- Cancers vaginaux au Distilbene* (diethyl-stilbestrol) ;
- Maladie de Creutzfeldt Jacob et hormone de croissance ;
- SIDA et produits sanguins

Concernant la genèse de la pharmacovigilance, récemment dans les années 60 :

- ✓ 1961 le Dr William McBride (Australie) rapporta une augmentation des anomalies fœtales (Phocomélie) chez les femmes enceintes utilisant la thalidomide (médicament utilisé par les femmes enceintes pendant le premier trimestre)
- ✓ 1964, le Royaume Uni lance le système des « fiches jaunes » pour la notification des événements indésirables
- ✓ En 1978, à la suite d'un accord entre l'OMS et le gouvernement du suède, les structures techniques (informatique, impression, correspondance...) du Système international sont transférés à Uppsala dans le service suédois des médicaments ; est ainsi créé le WHO Collaboration Center for International Drug Monitoring. Dont le Mali est membre entier depuis juin 2012.

2-1-4- Principes [16,17]

L'objectif général de la PV est d'améliorer la sécurité du patient. Cela à travers la surveillance continue de l'impact sanitaire de l'utilisation des produits de santé et l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

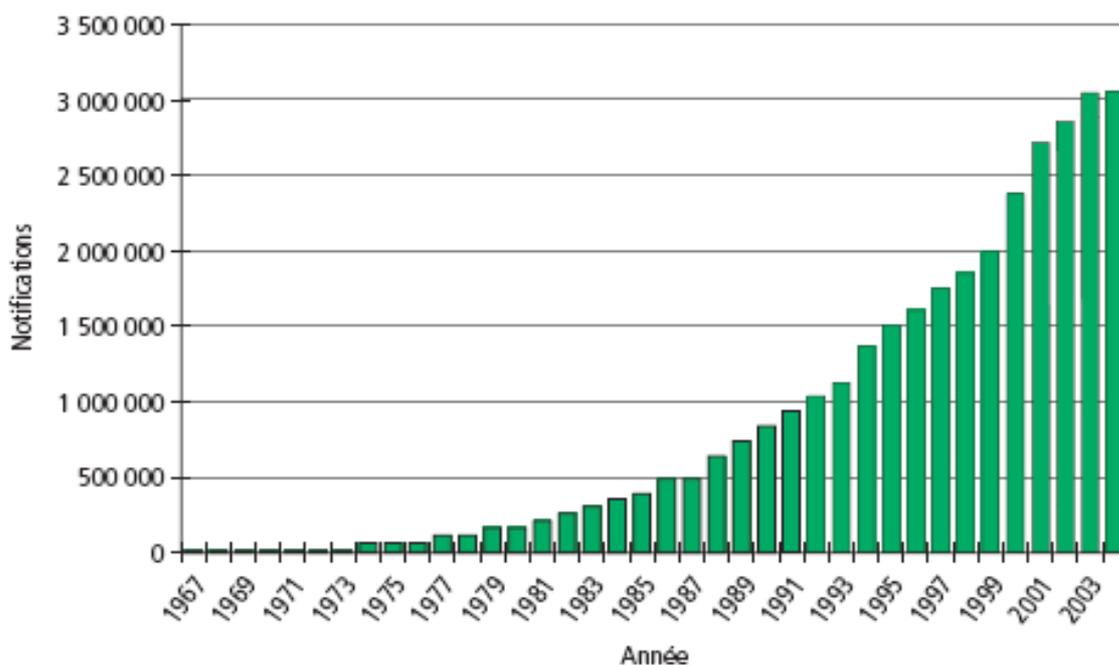
La PV a pour mission de :

- Recueillir et diffuser les informations sur les événements indésirables des médicaments ;
- Analyser et évaluer le lien entre le médicament et les événements indésirables par l'imputabilité ;
- Documenter et archiver les informations sur les événements indésirables des médicaments dans une banque de données ;
- Faire le suivi et la rétro information à la notification des événements indésirables des médicaments.
- Répondre aux demandes sur les événements indésirables des médicaments
- Assurer le contact avec le centre international de pharmacovigilance de l'OMS (Uppsala Monitoring Center) et y soumettre des rapports
- Programmer des enquêtes de pharmacovigilance ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance ;
- Générer des alertes en matière de pharmacovigilance.

2-1-5- Epidémiologie

De nombreuses méthodes épidémiologiques s'utilisent en pharmacovigilance. La notification spontanée, représente la méthode de base pour la détection des événements indésirables médicamenteux. Cette méthode, passive et peu onéreuse, a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des EI de nombreux médicaments [5]. Cependant, cette méthode universellement utilisée ne permet pas une collecte complète de l'ensemble des cas survenus en raison de la sous-notification des événements indésirables par les professionnels de santé. La notification spontanée reste cependant le moyen irremplaçable d'identification des événements indésirables. Elle joue donc un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance.

Exemple de taux de notification reçu par l'OMS en 2004 [7]



Source : Rapport de Benchekh RS (2011) au Maroc (Généralité sur la notification spontanée).

Figure 1 : Exemple de taux de notification reçu par l'OMS en Avril 2004

Certains événements indésirables, comme ceux survenant à distance de la prise médicamenteuse (EI cardiovasculaires des coxibs, par exemple), ne peuvent pas

être facilement détectés par la notification spontanée. Il convient alors de faire appel à d'autres méthodes pharmaco épidémiologiques [12].

Le recueil intensif des EI peut être cité. La pharmacovigilance peut aussi utiliser le suivi de cohorte, par exemple pour identifier la population réelle et l'incidence vraie des EI d'un médicament après sa mise sur le marché. On a également souvent recours à la méthode cas témoin, en raison de sa rapidité de mise en place, de son moindre coût par rapport aux cohortes. Cette méthode classique en pharmaco épidémiologie permet de quantifier le risque, malgré la difficulté méthodologique de sélection des témoins et des biais dans le recueil de l'exposition médicamenteuse.

Parmi d'autres méthodes nous pouvons citer la méthode cas-non-cas. Elle applique au sein d'une base de données la méthode cas témoin. Elle permet de quantifier l'importance de l'association entre EI et le médicament étudié. Cela à travers le rapport de cotés (RC) d'exposition à ces médicaments chez les cas (patients avec l'événement indésirable étudié) et les non-cas (patients sans événement indésirable étudié).

On peut avoir également recours aux données biologiques des laboratoires pour la détection et la quantification de l'incidence de certains événements indésirables. Enfin, le croisement de fichiers indépendants permet aussi d'apprécier la fréquence d'un événement indésirable médicamenteux [12].

2-1-6- Système National de vigilance au Mali

C'est à travers l'arrêté N°2011_4201/MS-SG du 14 octobre 2011 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance que le Mali adopte le système de pharmacovigilance. Ce système de vigilance comprend :

- Les organes de fonctionnement [18]
 - L'Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique (ANRP) ;
 - Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) ;
- Les organes techniques de pharmacovigilance
 - Le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTP) ;
 - Le Comité Thérapeutique des Etablissement Publics Hospitaliers (CTE) ;
 - Le Comité Local du Médicament (CLM) des Centres de Santé de Référence (CS Réf).

- Les organes consultatifs
 - La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP) ;
 - Les Commissions Régionales de Pharmacovigilance (CRP) ;

2-1-7- Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP)

Selon l'article 7 de l'arrêté N°2011_4201/MS-SG du 14 octobre 2011 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance, les activités techniques de la PV au Mali sont assurées par le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) sis au CNAM/CVD-Mali. Sa principale mission est de promouvoir, sur le plan national, les mesures permettant une meilleure connaissance de la nature et de la fréquence des événements indésirables des médicaments. Il participe actuellement à l'effort international grâce aux cas notifiés au Centre International de l'OMS [16].

Le CNRP assure les activités quotidiennes de pharmacovigilance et réalise des études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments en vue de confirmer ou infirmer les faits signalés par les notifications [18].

2-2- Notion d'événement indésirable [4]

2-2-1- Problématique de terminologie : Evénement secondaire ou événement indésirable ?

Parmi les effets d'un médicament, on distingue tout d'abord, les effets pharmacodynamiques, caractéristiques de l'action de la substance. Ces effets sont mis en évidence par l'expérimentation animale puis humaine à la phase 1 puis 2, et validés par les essais cliniques de la phase 3. L'effet pharmacodynamique le plus intéressant sur le plan clinique sera développé et étudié en phase 3 pour préciser l'effet thérapeutique

On décrit ensuite les effets secondaires en rapport avec une propriété connue du médicament. Un effet secondaire peut être nocif ou non nocif. Ces différents éclaircissements permettent d'aborder, avec plus de discernement, la notion d'événement indésirable.

Selon l'OMS, les effets indésirables se définissent comme des réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme

pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction physiologique [3].

Les événements indésirables sont toujours le résultat d'une interaction complexe entre le médicament avec son spectre pharmacologique propre d'une part, et entre le médicament et le malade d'autre part. Le malade apporte un ensemble de conditions physiopathologiques et de facteurs extérieurs susceptibles de modifier la réponse du médicament. La notion d'événement indésirable des médicaments est probablement apparue dès l'utilisation des premières thérapeutiques [10].

C'est également toutes réactions résultant

- D'un mésusage
- D'un usage abusif
- D'un syndrome de sevrage
- D'une pharmacodépendance
- D'une erreur médicamenteuse
- D'une inefficacité thérapeutique
- D'un effet sur le produit de conception
- D'un produit défectueux ou de mauvaise qualité.

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec le bénéfice attendu. Les événements indésirables sont une réalité reconnue depuis longtemps.

2-2-1-1- Événement indésirable et événement toxique

Il est important de noter que la définition donnée par l'OMS à EI exclut tout effet toxique consécutif à l'absorption de posologies excessives du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets. La surveillance de ces effets toxiques rentre dans le cadre de la toxicovigilance.

2-2-1-2- Événement indésirable et erreur thérapeutique

Les erreurs thérapeutiques ont des causes multiples : Non-indication, non-respect des contre-indications et des précautions d'emplois connues, posologie excessive, erreur dans le mode d'administration (voie, rythme, durée). Elles constituent probablement la source majeure de la pathologie d'origine médicamenteuse et soulèvent des problèmes particuliers de responsabilité.

Le mésusage peut renfermer les éventuelles erreurs thérapeutiques correspondant à un mésusage de la part du prescripteur [4].

2-2-1-3- Événement indésirable et interaction médicamenteuse

Les interactions médicamenteuses se traduisent par une modification de l'action d'un médicament par un autre impliquant des mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les interactions à types de synergie ou d'antagonisme sont quelque fois recherchées dans les traitements médicamenteux. Elles ne sont pas traitées d'EI que lorsqu'elles sont nocives pour le patient.

2-2-1-4- Événement indésirable et qualité du médicament

La définition donnée par l'OMS ne mentionne pas la mauvaise qualité du médicament comme une source d'EI. Elle exclut également les réactions dues à une contrainte du médicament ou au excipient présent dans la formulation du médicament. Cet avis n'est cependant pas partagé par tous les auteurs.

2-2-1-5- Événement indésirable et iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments prescrits, délivrés sans prescription, ou utilisés en auto médicament. Son champ est donc plus large que celui des seuls EI. Il comprend les risques médicamenteux induit par le contexte de la prescription et le maniement du médicament [20]. La PV bien que limité aux seuls EI tels que définis par l'OMS a cependant son rôle à jouer dans l'étude de la pathologie liée aux médicaments. Elle englobe tout événement survenue dans le traitement médicamenteux avant de pouvoir ultérieurement en déterminer la cause précise [21].

2-2-2- Classification des événements indésirables

Plusieurs critères gouvernent à la classification des événements indésirables liés aux médicaments.

2-2-2-1- Classification des événements indésirables selon le mécanisme de survenue ou (d'action) [3,4]

2-2-2-1-1- Les événements indésirables de type A (*Augmented-Action* augmentée du médicament).

Ils sont dus à un effet pharmacologique (exagéré), fréquents, dose dépendent et prévisible. Souvent déjà identifiés avant l'AMM du médicament.

Exemple : on a une hypoglycémie sous insuline, une ototoxicité avec les aminosides et une hypokaliémie sous diurétique.

Ces perturbations aboutissent à un effet toxique du médicament en rapport avec :

- Exagération d'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de leur site d'action (hémorragie sous anti vitamine K).
- Toxicité des métabolites au niveau de certains organes cibles (rétinopathie induite par la chloroquine).

2-2-2-1-2- Les événements indésirables de type B (Bizarre –Réaction du patient) [11,22]

Evénements indésirables qui ne surviennent que chez une minorité de patients et sont indépendants de la dose du médicament utilisé. Ils sont en général rares, imprévisibles, graves et très difficiles à étudier. Les événements indésirables type B relèvent des mécanismes immunologiques ou non immuno-allergiques et surviennent chez les patients ayant des conditions prédisposant (souvent méconnus).

- Les réactions immuno allergiques peuvent se manifester sous forme de rash cutané, d'anaphylaxie, vascularite, de réactions inflammatoires d'un organe, voire d'un de syndrome auto-immun hautement spécifique.
- Les réactions type B d'origine immunologique surviennent chez une minorité de patients prédisposés et intolérants. Ce sont des patients qui possèdent un déficit enzymatique congénital ou acquis aboutissant à une cascade métabolique anormale ou à l'accumulation des métabolites toxiques.

Exemple : le Chloramphénicol produit une anémie aplasique et l'isoniazide entraîne une insuffisance hépatique.

2-2-2-1-3- Evénement indésirable de type C (C pour Continus)

Ce sont des événements observés lors de la prise chronique d'un médicament. On y retrouve de pharmacodépendance, la thésaurimose et les effets rebonds.

2-2-2-1-4- Les Evénements indésirables de type D (D pour *delayed* : retardés)

Ce sont des événements indésirables qui se produisent de façon retardée. On y classe les carcinogènes, mutagènes, tératogène et les effets sur la reproduction [23].

2-2-2-2- Classification des EI selon la gravité [24]

- Evénement indésirables graves
 - Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;
 - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
 - Incapacité persistance ou invalidité ;
 - Réaction de dépendance.

Il nécessite l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments.

- Evénements indésirables sévères

Nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires

- Evénements indésirables modérés

Simple inconfort exprimé diversement d'un patient à l'autre.

2-2-2-3- Classification des EIM selon la fréquence [25]

Un EIM est dit fréquent lorsque sa fréquence est supérieure 5%

Un EIM est dit occasionnel lorsque sa fréquence est comprise entre 0,1% à 5%

Un EIM est dit rare lorsque sa fréquence est inférieure à 1%.

2-2-2-4- Classification des EIM selon la nature

- Les critères anatomiques, ce sont les troubles digestifs, rénaux, hépatiques, ostéo-tendineux, et cardio-vasculaires.
- Les critères cliniques, ils sont constitués de céphalées, asthénie, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, constipation, diarrhées, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs.

2-3- Notification

2-3-1- Définition

La transmission de l'événement indésirable présumé d'un médicament ou produit de santé à une structure de pharmacovigilance [10].

Elle doit comporter au minimum : un notificateur ou déclarant identifiable, un patient identifiable, la dénomination du ou (des) produits (s), suspect(s), et la mention d'un ou des événements suspects. Ces quatre éléments sont complétés par toute donnée utile et pertinente.

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

Il est recommandé que la notification soit confirmée par écrit par le notificateur ou établit à partir des éléments originaux du dossier clinique.

Dans le cas particulier où le signalement émane d'un patient, la structure de pharmacovigilance doit inciter le patient à se retourner vers un professionnel de santé, de préférence celui qui l'a pris en charge, car les faits doivent être confirmés par un professionnel de santé.

2-3-2- Type de notification

2-3-2-1- La notification spontanée [7]

2-3-2-1-1- Définition

C'est un événement indésirable rapporté par un observateur à un système de surveillance, synonyme de signalement ou de déclaration. La notification spontanée est à la base de tout système de pharmacovigilance.

Une déclaration en pharmacovigilance peut être définie comme une notification relative à un patient présentant un événement indésirable (ou une anomalie de laboratoire) suspecté d'être induit par un médicament.

2-3-2-1-2- Qui doit notifier un EIM [7] ?

Toute personne (Agent de santé, patient, accompagnant) ayant constaté un événement indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit prescrit par lui ou non, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

2-3-2-1-3- Quoi notifier [7] ?

- Tout événement clinique ou biologique observé chez un patient dans les conditions normales d'utilisation d'un médicament

- Tout événement résultant des circonstances suivantes :
 - Mésusage
 - Usage abusif
 - Pharmacodépendance ou Syndrome de sevrage
 - Surdosage accidentel ou volontaire
 - Erreur Médicamenteuse
 - Inefficacité thérapeutique
 - Effets sur le produit de conception
 - Produit défectueux
 - Manque d'efficacité
 - Résistance aux Antibiotiques

L'industrie pharmaceutique doit déclarer tout EI constaté susceptible d'être causé par un produit de sa fabrication.

Le Public doit déclarer tout EI constaté après la prise d'un médicament ou produit de santé.

Tout événement indésirable coïncidant avec la prise d'un médicament : connu ou non connu, grave ou bénin doit :

- créer la culture de notification
- Développer le réflexe de déclaration
- Développer les aptitudes du personnel de PV pour l'évaluation, le codage et l'interprétation des cas.

2-3-2-1-4- Comment notifier un EIM [7] ?

La notification doit être confirmée par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique par :

- écrit (sur la fiche de notification, ou en rédaction libre)
- Téléphone
- Fax
- E- mail
- Boite postale
- Consultation sur place

Dans le cas particulier où le signalement émane d'un patient, la structure de pharmacovigilance doit inciter le patient à se retourner vers un professionnel de santé.

2-3-2-1-5- Quand notifier un EIM [7] ?

Il faut notifier

- Dès l'observation d'un cas d'EIM (notification spontanée)
- Après l'Autorisation de Mise sur le Marché
- Lors des essais cliniques
- Lors des études épidémiologiques

2-3-2-1-6- A quels produits doit-on s'intéresser [16]

On peut s'intéresser aux produits suivants :

- Médicaments
- Vaccins,
- Produit de contraste radiologique
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle,
- Cosmétiques,
- Produits de diagnostic biologique
- dispositifs médicaux et équipement
- Produits diététiques et additifs alimentaires,
- Produits homéopathiques,
- Produits vétérinaires,
- Produits sanguins.

2-3-2-1-7- Avantages de la notification spontanée [16]

Comme mode de surveillance, la notification présente certains avantages sur les enquêtes structurées. Elle

- Incorpore tous les médicaments : anciens et nouveaux; pharmacologiques, biologiques et sanguins; hospitaliers et ambulatoires; ordonnancés et grand public; principes actifs et excipients; plantes médicinales et suppléments nutritionnels.
- Ne coûte pas cher, les notificateurs agissent bénévolement, motivés par leur seule conscience professionnelle.

- Permet, dans les programmes bien organisés, un feedback personnalisé au notificateur, ce qui constitue une modalité de formation continue en pharmacothérapie dont tous les professionnels de santé ont grandement besoin.
 - Permet de donner précocement l'alerte lorsque survient un nouvel EIM alarmant.
 - Permet de diffuser des données récentes; ce feedback collectif peut emprunter la voie d'un Bulletin de Pharmacovigilance
 - Facile à implanter
 - Toute la population d'un territoire est surveillée : caractère observationnel durant toute la vie du médicament, ancien ou nouveau
 - Identifie les réactions rares, nouvelles, graves.
- Actuellement, c'est la méthode la moins chère et la plus efficace.

2-3-2-2- La notification obligatoire ou volontaire

Elle est variable en fonction des pays. Il faudra privilégier l'engagement des professionnels de santé. Selon la PV de la France «Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un événement indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance»[21].

Si elle est obligatoire: quelles implications légales pour ceux qui ne déclarent pas? Très peu d'informations sont disponibles quant aux avantages et inconvénients de cette obligation [7].

2-3-2-3- La notification centralisée ou décentralisée

La centralisation des notifications à l'échelle d'un pays permet d'obtenir une vision globale sur la situation. La collecte des données est plus rentable en nombre et en qualité si l'activité est organisée à l'échelle régionale. Il est nécessaire d'assurer une bonne coordination, une harmonisation et un échange continu entre le centre national et les centres régionaux [21].

2-3-2-4- Notifications multiples

Deux ou plusieurs observations cliniques d'un EIM similaire, faites par le même observateur sur deux patients différents en relation avec le même produit et publiées dans le même manuscrit ou notifiées en même temps aux autorités. A ne pas confondre avec doublon [21].

Qu'est-ce qui pousse un médecin à retenir sa première observation clinique jusqu'à la survenue d'un second EIM dans sa clientèle ? La réponse est simple : sans suspicion, pas de notification. C'est au cours de la seconde observation que la suspicion du clinicien atteindra un seuil critique qui l'incitera à publier ou à notifier. Ce phénomène est une importante source de retard dans la publication de signaux importants quand le second cas par exemple, est observé un an ou deux après le premier.

2-3-2-5- L'analyse des dossiers médicaux des hôpitaux

Est une autre méthode de PV. Elle permet de détecter les EI plus systématiquement que les notifications spontanées, mais c'est une méthode plus coûteuse qui ne convient pas à une pratique régulière [1].

2-4- La sous notification

2-4-1- Définition

C'est le faible taux de notification des EIM par les cliniciens. Dans les pays où la pharmacovigilance est bien organisée, il y'a une estimation parfois à moins de 10% le taux de notification. La sous notification est un phénomène commun dans tous les pays. Les médecins sont peu disposés à participer à la notification des EIM [8].

2-4-2- Les causes de la sous notification

Plusieurs raisons peuvent empêcher les prestataires à ne pas notifier les EIM [20,25]:

- Ils n'y pensent pas car on ne le leur a pas appris,
- Ils pensent que le profil des EI est déjà connu, en particulier lorsque, les médicaments suspects sont anciens,
- D'après leurs interprétations, les EI sont mineurs ou ne sont pas pertinents,
- Ils ne sont pas suffisamment intéressés par la question pour écouter les patients,
- Ils ont des doutes sur le rôle causal du ou des médicaments et suppose à tort qu'ils doivent prouver le lien de causalité,
- Ils supposent que l'EI observé n'a jamais été évoqué, et ils craignent que leur doute soit par conséquent infondé
- Ils supposent que l'EI en question a déjà été signalé par un confrère,
- Ils manquent de temps,
- Ils craignent que les demandes de renseignements complémentaires ne prennent du temps, et ne créent plus de travail,
- Ils redoutent que la déclaration des EI ne les expose ou expose d'autres personnes à des sanctions disciplinaires ou un procès,
- Ils craignent que la firme en cause ne les attaque en justice pour fausse déclaration et demande réparation,
- Ils considèrent que les notifications sont inefficaces,
- Ils ne connaissent pas le processus à suivre,
- Ils prévoient de recueillir et publier une série personnelle de cas,

- Ils ne savent pas quels types d'EI ils doivent signaler,
- Les EI imitent une maladie courante qui survient spontanément, ou imitent les symptômes de la maladie traitée,
- Ils ne disposent pas d'informations pertinentes notamment sur les médicaments prescrits par d'autres ou ceux pris sans prescription,
- Le temps et les efforts qu'ils consacrent à la notification ne sont pas rémunérés
- Les agences du médicament et les professionnels de santé responsable du système de PV ne renvoient pas d'information en retours,
- Ils n'ont pas de fiches de notification à leur disposition,
- Causes techniques et psychologiques,
- Non intéressé.

2-4-3- Les conséquences de la sous notification

Elle a pour conséquence de :

- Retarder la détection de signal,
- Sous-estimer l'ampleur d'un problème.

2-5- Les critères d'une bonne notification [21]

2-5-1- Critère de qualité de notification

- Qualité de la collecte de l'information
- Qualité de la saisie des données
- Qualité d'évaluation des données
- Qualité de *feedback*

2-5-1-1- *La qualité de collecte de donnée*

C'est le Processus de collecte des données suivant un modèle qui permet

- ❖ D'atteindre les objectifs voulus
- ❖ De relever toutes les informations nécessaires
- ❖ D'échanger les données

- La source peut influencer sur le remplissage des fiches :

Exemple : Un Dermatologue, un Psychiatre, un Pharmacien, un infirmier, un patient n'ont pas les mêmes visions, les mêmes idées, les mêmes explications sur le terme érythème polymorphe.

- Le remplissage de la fiche peut influencer la qualité de la notification :

Exemple

- ❖ Ecriture illisible
- ❖ Utilisation des fiches mal conçues
- ❖ Oubli des éléments essentiels
- ❖ Utilisation des abréviations médicales non reconnues
- ❖ donnée imprécise: douleur du pied (musculaire, articulaire?)
- ❖ Donnée Ambigus: allergie médicamenteuse (cutanée, respiratoire ou autre?)
- ❖ Terme familier : ventre gonflé, attraper froid
- ❖ Geste fait au lieu du diagnostic : gastrectomie ou chirurgie du genou (quelle est la maladie sous-jacente?)

2-5-1-2- La qualité de saisie des données

Le processus de saisie des données doit:

- Suivre un cheminement cohérent et automatisé
- Suivre un model selon la standard qualité de pharmacovigilance
- Avoir un système informatisé incluant
 - ❖ Une structure hiérarchisée du médicament relative à la saisie comportant
 - Le nom commercial du médicament
 - La dénomination commune internationale
 - La famille thérapeutique
 - ❖ Une terminologie hiérarchisée relative à l'événement indésirable

2-5-1-3- La qualité d'évaluation

Chaque médicament reçu par le patient doit être évalué, indépendamment l'un de l'autre, en utilisant une méthode d'imputation officielle. La méthode d'imputabilité exige un contrôle de qualité des informations recueillies.

Selon l'OMS, une notification bien documentée

- contribuera à mieux connaître l'événement indésirable
- Permettra à la fois à l'imputabilité et à l'analyse statistique.

L'imputabilité est devenue une procédure de routine en pharmacovigilance.

2-5-1-4- La qualité de feedback

Trois facteurs nécessaires pour promouvoir le feedback

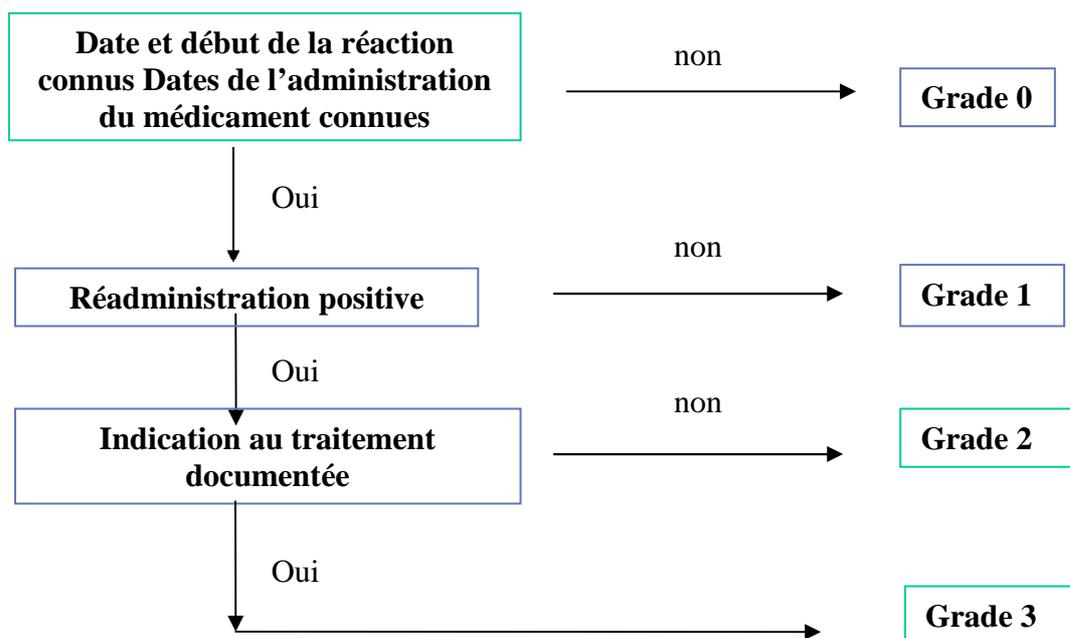
- La relation entre le Centre National de PV et les notificateurs potentiels doit être caractérisée par un esprit de professionnalisme et de responsabilité ;
- La confirmation de la réception de l'information avec remerciement et un feedback au notificateur pour une meilleure contribution ;
- Le formulaire de notification doit être facile à remplir, avec des instructions claires.

2-5-2- Evaluation de la qualité de notification : Qualité de notification selon l'OMS [21]

Il faut évaluer de façon continue un certain nombre de critères tels que:

- La notification bien documentée ;
- L'information clinique adéquate incluant des informations sur le notificateur ;
- La gravité de l'événement ;
- L'EIM survenu avec un médicament nouvellement commercialisé (moins de 5 ans).

Schéma de graduation pour la qualité d'une notification (OMS)



2-6- Imputabilité [24, 26, 27, 28, 29, 30]

Elle se définit comme une évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament ou d'un produit de santé.

C'est la phase qui suit la notification. Au Mali nous utilisons la méthode française et la méthode utilisée par l'OMS. Il existe d'autres méthodes dans le monde comme la méthode canadienne.

III- Méthodologie

3-1- Cadre d'étude

Cette étude s'est déroulée à Bamako, capitale de la République du Mali dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali situé à Djicoroni Para dans la commune IV de Bamako.

3-2- Le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM)

Le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST) rattaché au secrétariat Général du Ministère de la Santé. Il a été créé par l'ordonnance N° 036 du 15 août 2001 ratifié par la loi N° 02-009 du 4 mars 2002, né de la restructuration de l'Institut Marchoux.

Les instances du CNAM sont : le Conseil d'Administration, la Direction, le Conseil de Gestion, le Comité Scientifique et Technique.

Les ressources du CNAM sont : les ressources de l'état, les recettes propres, les ressources obtenues des projets de recherche et/ou de formation, les dons et legs.

Le personnel comprend : les administrateurs, les médecins spécialistes, les médecins généralistes, les médecins ayant un Certificat d'Etude Spécialisée (CES), les internes des hôpitaux, les faisant fonction d'interne (FFI), les étudiants stagiaires, les secrétaires, les manœuvres.

3-3- Le centre national de référence de la pharmacovigilance (CNRP)

Ce centre fut créé au sein du CNAM à travers l'arrêté N°2011_4201/MS-SG du 14 octobre 2011 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance [18]. Situé en face de la direction du CNAM. Il est constitué de médecins et d'étudiants en année de thèse. Le CNRP a pour mission d'assurer les activités quotidiennes de pharmacovigilance et de réaliser les études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments en vue de confirmer ou infirmer les faits signalés par les notifications [18].

A cet effet il est chargé de : [18]

- Coordonner les activités de notification au sein des structures et programmes de santé ;

- Collecter les notifications des événements indésirables des produits de santé provenant des professionnels de santé, des programmes de santé, des industries pharmaceutiques et des patients ;
- Documenter et archiver les informations sur les événements indésirables des produits de santé dans une banque de données ;
- Assurer les échanges avec le centre international de pharmacovigilance de l'OMS : Uppsala Monitoring Center (UMC) et y soumettre des rapports.

3-4- Sites d'enquête

3-4-1- Le service de dermatologie

Est situé dans la cour à l'ouest de l'unité clinique de CVD-Mali. Il est constitué de 5 salles de consultation, une salle des internes, une salle de cours des médecins en formation pour le Certificat d'Etude Spécialisée (CES) en dermatologie, un bureau pour le chef de service. Ils assurent comme activités les consultations médicales, l'hospitalisation, la chirurgie dermatologique, la mycologie et l'histopathologie cutanée. Dans le cadre de la formation, ils encadrent les CES, les thésards, les étudiants et infirmiers stagiaires. Les motifs de consultation sont nombreux en dermatologie avec 195 cas de toxidermie soit 1,03% des consultations en 2011 [31].

3-4-2- Le service d'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil (USAC)

Est situé à l'extrême ouest dans la cour du CNAM. Il est composé d'une salle de consultation, une salle de garde, une pharmacie ou salle de dispensation des Anti rétroviraux (ARV) et une salle de réunion. Le personnel est composé d'un médecin, une pharmacienne, un infirmier, deux administrateurs, des étudiants stagiaires, et des manœuvres. Il assure la dispensation des ARV, la consultation et la sensibilisation des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). En 2011 l'USAC a enregistré 1428 (18,07%) initiations aux traitements ARV avec 82,91 % de patients sous ARV régulièrement suivis [31].

3-4-3- Le service de léprologie/Animalerie

Est situé en face de l'unité clinique de CVD-Mali. Il comporte deux salles de consultations, une salle pour les rats de laboratoire pour les essais cliniques des médicaments. Ces rats sont aussi utilisés par d'autres laboratoires de recherche

au Mali. Le personnel est composé de médecins, d'infirmières, de manœuvres. Ils assurent les consultations pour les maladies de la lèpre. Les produits contre la lèpre ont une toxicité hépatique et dermatologique. En 2011 le service a dépisté 90 patients dont 67 cas de Multi Bacillaire (MB) soit 74,44% et 23 cas de Pauci Bacillaire (PB) soit 25,55 % qui ont tous bénéficié de la première prise de Poly-Chimio-Thérapie (PCT) avant d'être transférés dans les structures sanitaires de leurs localités pour continuer la PCT [31].

3-5- Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive qui s'est déroulée du 1^{er} mars 2012 au 28 février 2013.

3-6- Population d'étude

La population d'étude était constituée de tous les praticiens des services cliniques du CNAM /CVD-Mali (Dermatologie, Léprologie et USAC).

3-7- Echantillonnage

Compte tenu du nombre restreint du personnel, il a été effectué un échantillonnage non probabiliste exhaustif de tous les praticiens qui répondaient aux critères d'inclusion soit un total de 32.

3-8- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude

- tout praticien ayant effectué au moins trois (3) mois de travail dans les services de dermatologie, de léprologie et de l'USAC du CNAM/CVD-Mali ;
- être étudiants de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) en stage dans les services de dermatologie, léprologie et d'USAC CNAM/CVD-Mali ;
- Consentant à participer à l'étude.

3-9- Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les praticiens remplissant les conditions mais ayant un programme chargé qui ne leur permet pas de participer à l'étude.

3-10- Outils de collecte des données

-Un questionnaire adressé aux praticiens : Il est inspiré de celui utilisé lors de l'étude de Marcelle Kamgo menée au CHU du point G [4]. Il comporte diverses questions sur la connaissance des praticiens sur la pharmacovigilance.

-Une fiche de notification : Elle a été élaborée par le CNRP et est divisée en 4 rubriques (patient, Médicaments, événements indésirables, notificateurs). Elle a permis d'estimer la qualité des notifications.

3-11- Définition des concepts

-Médicament :<< Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaine ou animale ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques [3]>>.

-Praticien : il s'agit de tout professionnel de santé qui possède l'autorisation légale de rédiger une ordonnance médicale ou rédigeant sous la responsabilité d'un médecin [19].

-Notificateur : Tout agent de santé auteur d'une notification à travers la fiche officielle de notification des événements indésirables [20].

-Notification : C'est l'action de notifier, de faire connaitre expressément quelque chose à quelqu'un [19].

-Evénements indésirables : réaction nocive et non voulue à un médicament et/ou produit de santé, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament et/ou produit de santé [15]

-Détermination du niveau de connaissance des praticiens sur la pharmacovigilance

Cette détermination a concerné d'une part ; la pharmacovigilance en générale : l'existence de la PV, la source d'information des praticiens sur la pharmacovigilance, l'intérêt de la PV, la manière de notifier les EIM, les produits à notifier, les raisons de découragement à la notification, la typologie des EI ; et d'autre part, l'existence d'un système de vigilance au

Mali, les organes de fonctionnement de la PV, l'organe technique de la PV et le siège de cet organe.

3-12- Déroulement de l'étude

- ✓ Pour les connaissances des praticiens : Des interviews ont été réalisées à l'aide d'un questionnaire pré établi
- ✓ Pour estimer la fréquence des notifications spontanées : des fiches de notification ont été déposées pendant la période de mars à mai 2012 dans les différents services cliniques du CNAM/CDV-Mali. Pour cela, pendant les mois de mars, avril et mai, 10 fiches de notification ont été déposées dans les services de dermatologie, de léprologie et d'USAC le 1^{er} jour de chaque mois. Ces 10 fiches de notification remplies ou pas étaient ramassées le dernier jour du mois.

En plus de la méthode de dépôt et de retrait de la fiche de notification, une recherche active des EIM a été effectuée à travers les registres de consultation et les dossiers des patients dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali pendant ces trois (3) mois (mars, avril et mai).

3-13- Méthode d'évaluation de la qualité des notifications

Pour estimer la qualité des notifications, la graduation proposée par l'OMS a été utilisée [21]:

- Grade 0 : Notification ne mentionnant pas la date d'apparition de l'EI, ni la date de prise du médicament
- Grade 1 : la date d'apparition de l'EI ainsi que la date de prise du médicament sont mentionnées mais pas de notion de ré administration
- Grade 2 : la date d'apparition de l'EI ainsi que la date de prise du médicament sont mentionnées, la notion de ré administration est positive mais la raison du traitement n'est pas mentionnée
- Grade 3: la date d'apparition de L'EI ainsi que la date de prise du médicament sont mentionnées, la notion de ré administration est positive et la raison du traitement est mentionnée.

Ont été considérés comme bonnes qualités de notification les grades 2 et 3 et comme mauvaises qualités de notification les grades 0 et 1.

3-14- Considérations éthiques et déontologiques

Avant de commencer cette étude, une lettre officielle signée par le directeur de thèse a été adressée au directeur du CNAM/CVD-Mali pour obtenir l'autorisation de réaliser ce travail.

Lors de cette étude, les règles d'éthique et de déontologie ont été considérées.

Pour l'interview des praticiens, leurs consentements verbaux ont été obtenus avant de leur proposer le questionnaire. L'anonymat le plus strict a été observé.

Le questionnaire ne faisait aucune mention d'éléments personnels sur l'enquêté.

Les fiches de notification ne portaient que les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom du patient. Ceci dans un but d'identification de la fiche.

3-15- Gestion des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées avec le logiciel Epi Info 2000 version 3.5.3, 2011.

Les analyses effectuées ont été essentiellement descriptives. Les fréquences absolues et relatives ont été déterminées. Le lien entre les notificateurs et la qualité des notifications a été recherché à l'aide du test exact de Fisher avec un risque alpha de 5%.

IV- Résultats

4-1- Résultats descriptifs

4-1-1- Connaissances des praticiens sur la pharmacovigilance

4-1-1-1- *Qualification des praticiens*

Tableau I : Répartition des praticiens selon la qualification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Qualification des praticiens	Fréquence absolue	Fréquence relative
Etudiant	10	31,3%
Médecin/pharmacien	10	31,3%
Technicien sup* de Sté**	4	12,5%
Thésard	8	25%
Total	32	100%

*Sup= supérieur, **Sté= santé

Les médecins/pharmaciens et les étudiants ont été les plus représentés avec 31,3% (10/32) chacun.

4-1-1-2- Praticiens et connaissances de la pharmacovigilance

Tableau II : Variation de la fréquence des praticiens connaissant les aspects importants de la PV, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Connaissances des praticiens sur la PV	Fréquence absolue	Fréquence relative
Entendu parler de la PV (n=32)		
Oui	26	81,3%
Non	6	18,8%
Sources d'information (n=26)		
Documentation	15	57,7%
Collègues	13	50,%
Formations*	6	23,1%
Outils de collectes des EIM (n=32)		
Fiche de notification	18	56,3%
Dossier du malade	4	12,5%
Ne sais pas	10	31,3%
Notificateurs (n=32)		
Prescripteurs	17	53,1%
Pharmaciens	1	3,1%
Tout le monde	5	15,6%
Ne sais pas	9	28,1%

*Ateliers de formation=1, soutenance=3, formation initiale=2

Au cours de cette étude, 81,3% (26/32) des praticiens avaient déjà entendu parler de la PV. Parmi ceux-ci, 57,7% (15/26) avaient comme source d'information la documentation et 50% (13/26) ont connu la PV avec leurs collègues. Par contre, une faible proportion de praticiens 23,1% (6/26) avaient connu cette discipline au cours des formations avec respectivement 3,8% (1/26)

au cours d'ateliers de formation, 11,5% (3/26) pendant les séances de soutenance et 7,7% (2/26) dans le cursus de formation initiale.

Pour les outils de notification, la fiche de notification était connue par 56,3% (18/32) des praticiens interviewés. Environ 10/32 des participants (31,3%) ne savaient pas sur quel support notifier les EIM.

Après cette enquête 28,1% (9/32) ne savaient pas qui doit notifier les EIM. Ce pendant seulement 15,6% (5/32) des praticiens disaient que tout le monde doit notifier les EIM.

4-1-1-3- Praticiens et rôle de la pharmacovigilance

Tableau III : Connaissances des praticiens sur l'intérêt de la pharmacovigilance, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Connaissances des praticiens sur l'intérêt de la pharmacovigilance	Fréquence absolue N=32	Fréquence relative
Rôle de la pharmacovigilance		
Recueillir des données épidémiologiques sur les maladies transmissibles	1	3,1%
Suivre les données cliniques des malades hospitalisés	1	3,1%
Rapporter les EI concernant les médicaments	19	59,4%
Rapporter les EI concernant les produits de santé	18	56,3%
Ne sais pas	7	21,9%
Utilités des informations recueillies		
Identifier les molécules incriminées	16	50%
Calculer le taux incidence des EI	12	37,5%
Identifier de nouveaux EIM	23	71,9%
Comparer les EIM de la même classe thérapeutique	9	28,1%
Autres	1	3,1%
Ne sais pas	4	12,5%

Plus de la moitié des praticiens soit 59,4% (19/32) ont affirmé que la pharmacovigilance sert à rapporter les EI concernant les médicaments. Par contre 21,9% (7/32) des participants ne connaissaient pas le rôle de la PV.

L'identification de nouveaux EIM a été indiquée par 71,9% (23/32) des cas comme utilité des informations recueillies à partir de la notification. Tandis que 3,1% (1/32) des enquêtés pensaient que ces informations recueillies servaient à retirer le produit incriminé. Les participants ne connaissant pas l'utilité de ces informations ont représenté 12,5% (4/32).

4-1-1-4- Praticiens et connaissance de système de vigilance au Mali

Tableau IV: Variation de la fréquence des praticiens connaissant les aspects importants du système de vigilance au Mali, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Connaissances des praticiens sur le système de vigilance du Mali	Fréquence absolue N=32	Fréquence relative
Existence d'un système de vigilance au Mali		
Oui	15	46,9%
Non	17	53,1%
Organes de fonctionnement		
Ne sais pas	32	100%
Organe technique		
CNRP	4	12,5%
Ne sais pas	28	87,5%
Siège du centre de PV		
CNAM	13	40,6%
DPM	1	3,1%
Ne sais pas	18	56,3%

CNRP= Centre National de Référence de la Pharmacovigilance, CNAM= Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie, DPM= Direction de la Pharmacie et des Médicaments.

Une proportion des enquêtés 53,1% (17/32) n'étaient pas au courant de l'existence du système de vigilance au Mali.

Aucun des participants de cette étude ne connaissait les organes de fonctionnement de ce système de vigilance.

Parmi les interviewés 40,6% savaient que le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance est au sein du CNAM/CVD-Mali, mais 87,5% (28/32) d'entre eux ignoraient que ce centre est l'organe technique du système de vigilance au Mali.

4-1-1-5- Participants et facteurs décourageant à la notification

Tableau V : Répartition des facteurs cités par les praticiens comme obstacle à la notification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Obstacles à la notification des EIM*	Fréquence absolue N=32	Fréquence relative
Ignorance de l'importance de la notification des EI	14	43,8%
Manque de temps pour remplir le support de collecte	14	43,8%
Lien de causalité non établi	13	40,6%
Peur d'être ridiculisé	3	9,4%
Non intéressé	4	12,5%
Ne sait pas	5	15,6%

*EIM= *Événement Indésirable des Médicaments*

Le manque de temps pour remplir le support de notification et l'ignorance de l'importance de la notification des EIM ont été les plus fréquemment cités avec 43,8% (14/32) chacun comme facteurs décourageant à la notification.

Le lien de causalité non établi entre l'EI et le produit a aussi été raconté comme un obstacle à la notification des EIM dans 40,6% (13/32) des cas. La peur d'être

ridiculisé en notifiant les EIM a été aussi déclarée par 12,5% (4/32) des praticiens interviewés.

4-1-1-6- Praticiens et type de produits à notifier

Tableau VI: Connaissances des praticiens sur les produits à notifier, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Connaissances sur les produits à notifier	Fréquence absolue (N=32)	Fréquence relative
Médicament curatif	26	81,3%
Vaccin	17	53,1%
Produit de contraste radiologique	17	53,1%
Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle	14	43,8%
Produits cosmétiques	9	28,1%
Produit de diagnostic biologique	15	46,9%
Produits diététiques et additifs alimentaires	12	37,5%
Ne sais pas	5	15,6%

Les médicaments curatifs et les vaccins étaient fréquemment cités par les praticiens soient respectivement 81,3% (26/32) et 53,1% (17/32). Par ailleurs il a été observé que 15,6% (5/32) ne connaissaient pas le type de produits à notifier.

4-1-1-7- Praticiens et événements indésirables médicamenteux

Tableau VII : Variation de la fréquence des praticiens connaissant les aspects importants sur les EIM, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Connaissances sur les EIM*	Fréquence absolue N=32	Fréquence relative
EIM à notifier		
EI** grave	5	15,6%
EI rare	4	12,5%
EI exceptionnel ou inattendu	8	25%
EI habituel	2	06,3%
Tous les EI	18	56,3%
Ne sais pas	6	18,5%
Conduite à tenir si EI		
Arrêt du produit	11	34,4%
Correction	5	15,6%
Notification	9	28,1%
Ne sais pas	7	21,9%
EIM reçu dans votre pratique		
Oui	18	58,1%
Non	10	32,3%
Ne sais pas	3	09,7%

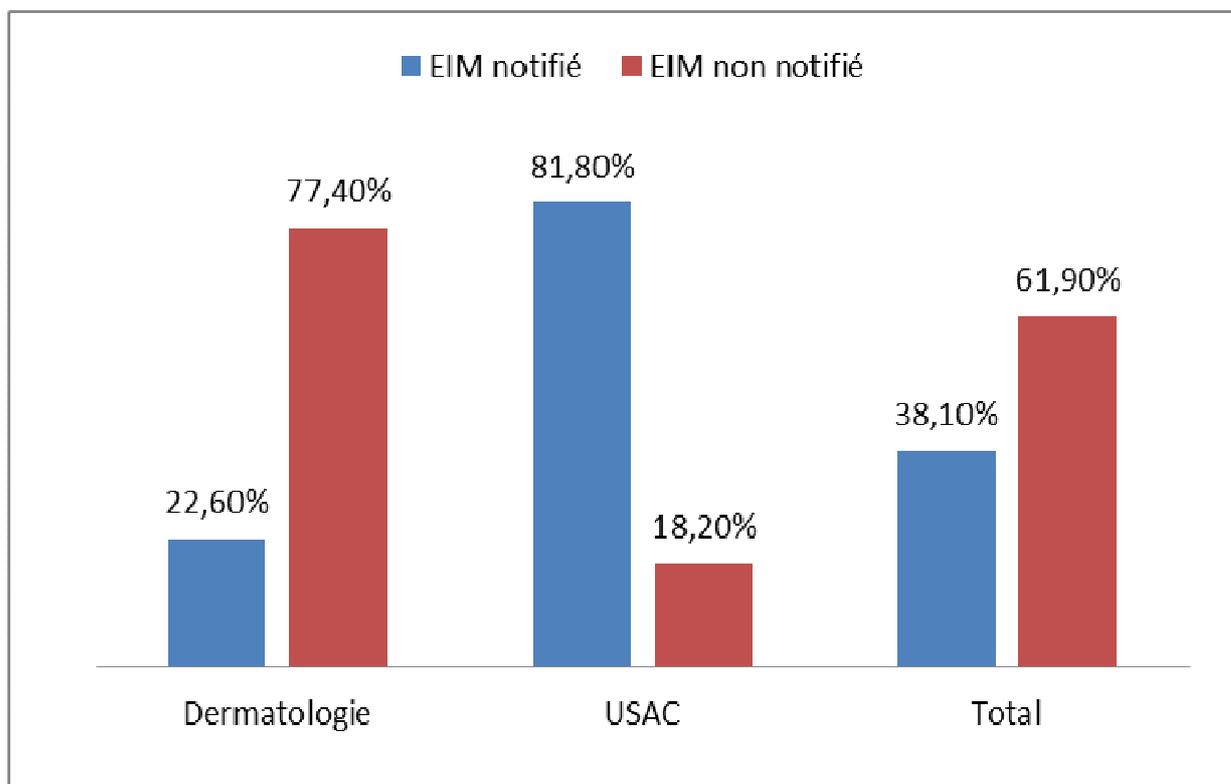
*EIM= *Evénement Indésirable des Médicaments* ; **EI= *Evénement Indésirable*

Au cours de cette étude 56,3% (18/32) des praticiens pensaient que tous les EIM doivent être notifiés tandis que 25% (8/32) des praticiens affirmaient que ce sont les EI exceptionnels ou inattendus qui doivent être notifiés.

Comme conduite à tenir devant un EIM, 34,4% des participants ont signalé l'arrêt du produit en priorité. Seulement 28,1% (9/32) ont pensé à notifier cet événement indésirable. Cette étude a révélé que 58,1% (18/32) des praticiens avaient déjà rencontré un EI dans leur pratique.

4-1-2- Notification

4-1-2-1- Taux de notification



EIM=Evénement Indésirable des Médicaments

Figure 2 : Fréquence de la notification des événements indésirables médicamenteux dans les services du 10 mars au 11 juin 2012.

Au total 42 événements indésirables ont été répertoriés dans les registres de consultation et dossiers des patients dans les services de dermatologie et l'USAC pendant les 3 mois de l'enquête. Le taux de notification des EIM dans ces services pendant ces 3 mois d'enquête a été de 38,1% (16/42). Les taux spécifiques de notification des EIM par service en dermatologie et en USAC ont été respectivement de 22,9% (7/31) et 81,8% (9/11).

4-1-2-2- Qualité des notifications

Tableau VIII : Variation de la fréquence des grades de qualité de notification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Graduation OMS	Fréquence absolue	Fréquence relative
Grade 1	5	31,3%
Grade 2	10	62,5%
Grade 3	1	6,3%
Total	16	100%

Les fiches de notifications classées grade 2 ont représenté 62,5% tandis que 31,3% des fiches avaient une mauvaise qualité de notification (grade 1 de l'OMS).

4-1-2-3- Classes thérapeutiques notifiées

Tableau IX: Variation de la fréquence des classes thérapeutiques notifiées, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Classes thérapeutiques	Fréquence absolue (N=16)	Fréquence relative
ARV	9	56,3%
AINS	3	18,8%
Antibiotique	5	31,3%
Autres*	5	31,3%

ARV=Anti rétroviraux, AINS= Antiinflammatoire non stéroïdien.

*antigoutteux=1, antituberculeux=1, antalgique=1, anticoagulant=1, fer acide folique=1

Les ARV étaient les plus notifiés au cours de cette étude avec 56,3% (9/16). Ils étaient suivis des antibiotiques avec 31,3% (5/16), puis des AINS avec 18,8% (3/16). Les antituberculeux ont représenté seulement 6,25% (1/16) des

médicaments notifiés. Il n'y avait pas d'antipaludique ni de médicament anti lépreux parmi les classes thérapeutiques notifiées.

4-1-2-4- Evénements indésirables médicamenteux notifiés

Tableau X : Variation de la fréquence des EI notifiés, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Evènements indésirables médicamenteux	Fréquence absolue (N=17*)	Fréquence relative
Rash cutanée	11	64,7%
Syndrome de Lyell	3	17,6%
Troubles neurologiques**	3	17,6%

**Deux Evénements Indésirables étaient écrient sur la même fiche de notification ; **vertige=2, asthénie=1*

Les rashes cutanés ont représentés 64,7% (11/17) des EIM notifiés au CNAM/CVD-Mali pendant la période d'enquête. Le syndrome de Lyell et les troubles neurologiques ont représentés chacun 17,6% (3/17).

4-2- Résultats analytiques

Praticiens et qualité de la notification

Tableau XI : Répartition des praticiens selon la qualité de la notification, étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux, CNAM/CVD-Mali, 2012

Qualification	Mauvaise qualité de notification n(%)	Bonne qualité de notification n(%)	Valeur de p
Médecin/pharmacien	1(20%)	8(72,7%)	p=0,07
Etudiant	4(80%)	3(27,3%)	
Total	5(100%)	11(100%)	

Dans cette étude, 80% de mauvaise qualité de notification étaient émis par les étudiants contre 20% émis par les médecins/pharmaciens. Ces deux (2) groupes avaient des taux de notification comparables (test exact de Fisher, p=0,07).

V-Discussion

C'était une étude transversale à visée descriptive, menée du 1^{er} mars 2012 au 28 février 2013.

5-1- Les limites de cette étude

Elle a rencontré un certain nombre de limites

- Compte tenu du nombre restreint des praticiens au CNAM/CVD-Mali, l'échantillon était petit.
- Certaines questions sur la fiche d'enquête pouvaient susciter un biais de mémoire dans les réponses.
- Par ailleurs, le fait que le CNRP est au sein du CNAM/CVD-Mali, pouvait influencer positivement sur les connaissances des praticiens sur la pharmacovigilance.

5-2- Taux de notification

Le taux de notification observé au cours de cette étude (38,1%) est différent de celui d'une étude menée par Kamgo (2010) au Mali qui avait trouvé 2,8% [4]. Ceci pouvait s'expliquer par une différence dans les approches d'estimation du taux de notification. En effet, Kamgo (2010) au Mali a rapporté le nombre de fiches de notification remplies par rapport au nombre de fiches déposées au niveau des services. Le taux de notification au cours de cette étude a été estimé à partir du nombre de notification d'EIM sur le nombre total d'EIM rencontrés dans les services pendant la période d'étude. Le résultat est proche de celui de Bah (2006) au Mali qui a trouvé 55,3% comme fréquence de notification [14]. Dans son approche, les EIM ont été notifiés par les patients eux-mêmes. De nombreuses études menées au Nigéria avaient pour but d'évaluer la perception de la notification spontanée par les professionnels de santé. Kazeem *et al.* (2009) au Nigéria ont rapporté que sur 120 médecins interrogés, seulement 2 avaient notifié un EI à travers la yellow card (carte jaune), équivalent de la fiche de notification dans le monde anglo-saxon [32]. Ces différents résultats montrent que la sous notification existe au CNAM/CVD-Mali. Un accent particulier doit être mis sur la sensibilisation des notificateurs.

5-3- Connaissance des praticiens sur la pharmacovigilance

Au cours de cette étude 18,8% (6/32) des praticiens ont déclaré ne jamais avoir entendu parler de la PV. Ce nombre est élevé par rapport à celui rapporté par Kamgo (2010) au Mali qui a enregistré 3,03% (1/33) [4]. Comme dans l'étude de Kamgo (2010) au Mali, la documentation était la principale source d'information sur la pharmacovigilance citée par les participants [4]. Par ailleurs le constat a été que beaucoup n'ont pas entendu parler de la PV au cours de leurs formations soit 23,1%. Il s'agit alors de renforcer la formation initiale des praticiens par rapport à la PV et multiplier les séances de formation continue sur cette activité. Après cette enquête, 31,25% (10/32) des praticiens n'identifiaient pas les outils de collecte des EIM. La méconnaissance de la fiche de notification comme support de notification par les praticiens a été rencontrée dans d'autres pays Africains. Une étude menée dans divers hôpitaux Nigériens en 2009 a signalé que 71,2% des médecins ne connaissaient pas la Yellow card [32]. Pour améliorer la notification, il est important de diffuser largement les outils de collecte des EIM auprès des praticiens.

Dans la majorité des cas les prescripteurs étaient désignés comme notificateurs. Cette prédominance a été observée chez Kamgo (2010) au Mali avec 69,7% [4]. Cette réponse des praticiens est en parfaite harmonie avec la législation en vigueur qui mentionne dans son article 32 :<< Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou tout agent de santé investi d'une responsabilité de prescripteur ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un produit de santé, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre National de Référence de Pharmacovigilance>> [18].

Le rôle donné à la pharmacovigilance par les participants était dans la majorité des cas le rapportage des EIM. Cette même tendance est sortie de l'étude de Kamgo (2010) au Mali [4]. Ce point positif donné par les participants à la pharmacovigilance mérite d'être renforcé à tous les niveaux.

Le manque de temps pour remplir le support de collecte, le lien de causalité non établi ont été les principaux obstacles à la notification des EIM rapportés par les praticiens. Les outils de collecte simples, constitués uniquement des informations indispensables devront être développés pour contourner ces obstacles.

5-4- Connaissance des praticiens par rapport au système de vigilance au Mali

Malgré que le CNRP soit au sein du CNAM/CVD-Mali, 53,1% des praticiens n'étaient pas au courant de l'existence d'un système de vigilance au Mali. Cette proportion est nettement inférieure à celle de Kamgo (2010) au Mali où 81,8% des praticiens ont déclaré ne pas être au courant de l'existence d'un organe chargé du système de vigilance au Mali [4].

Le siège de la PV n'étaient pas connu par les praticiens, c'est-à-dire où doit on envoyer les fiches notifiées ? L'étude menée par Sidibé (2005) au Mali montrait que 53,3% des praticiens ne savaient à quel service s'adresser pour la gestion des EIM [33].

Cela explique que ce système manque d'activité d'information. La communication est un élément essentiel dans tout système de vigilance. Ces mêmes difficultés sont aperçues ailleurs en Afrique. Une étude menée au Nigéria en 2009 a montré que 59,6% des médecins n'étaient pas au courant de l'existence du National Pharmacovigilance Center (NPC), organe chargé de la PV au Nigeria [32].

5-5- Classes thérapeutiques sur les fiches de notification

La classe thérapeutique la plus notifiée dans cette étude a été les ARV (56,3%). Baleng (2005) au Mali a aussi trouvé une fréquence de 35,3% d'EI due aux ARV [34]. D'autres molécules ont été rapportées par diverses études et rapports [8,33,35]. En effet, Die- Kacou *et al.* (1990) en Côte d'Ivoire ont trouvé une prédominance des AINS avec 27,77% [35]. Sidibé (2005) au Mali a observé que les antibiotiques étaient les plus notifiés avec 22,4% [33]. Le CNPV a enregistré en 2011 les vaccins parmi les médicaments les plus notifiés avec 44,44% [8].

5-6- Evénements indésirables médicamenteux

Au cours de cette étude, les réactions cutanées ont dominé avec le rash cutané (64,7%), le syndrome de Lyell (17,6%). Elles étaient suivies des troubles neurologiques (17,6%). Le résultat de cette étude est similaire à celui du CNRP du Mali qui a observé une prédominance des atteintes cutanées avec 38,9% puis neurologiques avec 13,9% en 2011[8]. Baleng (2005) au Mali a trouvé un résultat différent de celui de cette étude avec 5,45% de syndrome de Lyell [34]. Cette prédominance cutanée et neurologique a été observée chez Dicko (2001) au Mali

avec respectivement 43,7% et 43,8% [36]. Die-Kacou *et al.* (1990) en Côte d’Ivoire avaient enregistré 50% de réactions cutanées [35]. La surveillance des réactions cutanées et des troubles neurologiques lors des essais cliniques doit être renforcé avant la commercialisation du médicament. Car il existe une apparition fréquente de réactions cutanées et de troubles neurologiques comme EIM.

Conclusion et recommandations

Conclusion

Au terme de cette étude, il a été constaté une sous notification des EIM au CNAM avec un taux de notification de 38,1%. Parmi les participants, 81,3% ont entendu parler de la pharmacovigilance. Le rapportage des EIM a été affirmé par 59,4% comme rôle de la PV. Pendant que seulement 40,6% des praticiens connaissaient le siège de la PV, 53,1% ignoraient l'existence d'un système de vigilance au Mali. Le lien de causalité non établi a été confirmé par 40,6% des participants comme facteur décourageant à la notification. Parmi les notifications, les fiches de mauvaise qualité ont représenté 31,3%. C'était les Médecin/Pharmaciens qui avaient plus de bonne qualité de notification avec 72,7%. Compte tenu de l'existence du CNRP au CNAM, il devrait y avoir un taux de notification plus important que celui obtenu au cours de cette étude. La culture de l'adhésion à la notification spontanée et la formation continue des praticiens pourraient contribuer à développer le système de vigilance au Mali.

Recommandations

Aux décideurs

- Multiplier les programmes de formation continue des professionnels de santé en matière de PV et sur le processus de notification
- Renforcer les ressources humaines (quantité et qualité) pour la pharmacovigilance.

Aux praticiens

- Notifier tous les EI apparus à la suite d'une prise médicamenteuse, qu'il soit nouveau ou pas, grave ou pas, attendu ou pas, habituel ou pas qu'ils l'aient prescrit ou pas.
- Etre à l'écoute attentive des malades pour qu'un EI ne leur échappe pas.

Aux patients

- Signaler à son prescripteur tous EI constatés à la suite d'une prise médicamenteuse.

VI-Références

- 1- Groupe International Society of Drug Bulletins** : Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Berlin : GISDB ; 2005 ; 16p.
- 2- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)**. Les bonnes pratiques de la pharmacovigilance [En ligne]. Afssaps, Arrêté du 28 avril 2005. (Page consultée le 12/06/2012) Disponible à l'URL : [http:// : www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).
- 3- Centre National de Référence de la Pharmacovigilance du Mali** : Notification des effets indésirables des médicaments. Curriculum de formation, 2008, p.78-79.
- 4- Kamgo JM**. Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au centre hospitalier universitaire du point G [Thèse]. Pharmacie: Bamako, 2011, 130 p, N°11P1.
- 5- Chaabane A, AOUAM K, BelHadjali H, Boughattas NA, CHakroun M**. Adverse Drug Reactions : Monastir pharmacovigilance experience. Rev Tun Infectiol, 2009, 3, (1) : 6-14.
- 6- Organisation Mondiale de la Santé**. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, la Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments. Genève : OMS ; 2004 ; 6p.
- 7- Centre National de Référence de la Pharmacovigilance du Mali**. Rapport annuel 2011, 2011, p.7-8.
- 8- Benchekh RS**. Généralité sur la notification spontanée. In : DPM : Séminaire atelier pour la mise en place d'un système de pharmacovigilance au Mali. 2009, Mali, Bamako.
- 9- Montastruc JL**. From pharmacovigilance to pharmacoepidemiology and risk coordination. Rev Med, 2009, 7, (4) :1-4.

10- Biron P. La Pharmacovigilance de A à Z [En ligne]. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, (Consulté le 12/06/2012), Disponible à l'URL : [http:// :www.pharmco.umontreal.ca](http://www.pharmco.umontreal.ca).

11- Soukho KA, Minta DK, Diarra MT, Konaté A, Diallo B, Sidibé AT, et al. Les effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne CHU Point G. Mali Méd. 2010 ; 25, (3) : 1-3.

12- Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Christine D M et al. pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. rev hum. 2006; 9, (8): 1021-24.

13- Chippeaux JP. Pratique des essais cliniques en Afrique. Edition IRD, p.189

14- Bah M. Effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne de l'hôpital du point G [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2005, 117p, N°06M240.

15- Aouaom K. Les effets indésirables médicamenteux [En ligne]. L'unité de pharmacovigilance de MONASIR, Version 2007, (Page consultée le 12/06/2012), Disponible à l'URL [http// : www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

16- Direction de la pharmacie et du médicament du Mali. In : Centre National de Référence de la Pharmacovigilance. Rapport d'activité annuel. Notification des effets indésirables des médicaments. 2011, P.78.

17- Uppsala Monitoring Centre. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. Suède : UMC ; Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance, 2012 ; 3, S-753-20 :14-56.

18- Ministère de la santé du Mali. Arrêté N°2011_4201/MS GS : Fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance. Bamako : Mali ; 2011, p.2-7.

- 19- Dictionnaire de Médecine.** 7^{ème} édition. Paris : Flammarion ; 2001. Médicament ; p.560.
- 20- Sanofi Pasteur.** Précis de vaccinovigilance. 2^{ème} édition. Paris : Maloine ; 2009,p.230.
- 21- Tebaa A.** In : Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc. Evaluation de la qualité de notification. Rapport d'étude ; 2009, 37p.
- 22- Montastruc JL, Bagheri H, sommet A.** La pharmacovigilance; Définition, fonctionnement, obligation de Déclaration, intérêt pour le praticien. rev hum. 2010 ; 18 (1) :12-16.
- 23- Organisation panaméricaine de la santé, OMS.** 136^e session du comité exécutif. Rapport d'étude. 20-24 juin 2005 ; Buenos Aires. Argentine : 2005.
- 24- Tebaa A.** In : Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc. Méthode d'imputabilité de l'OMS. Rapport d'étude ; 2009, 28p.
- 25- Coulibaly L.** Etude de la fréquence des Effets Indésirables deux CTA : coartem CPD et coartesiane PSB CSRéf de Nioro [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2010, N°10M21.
- 26- Moulin M, Coquerel A.** Cours de pharmacologie, connaissance et pratique. 2^e édition. Paris : Masson ; 2002, 845p.
- 27-: Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie.** Imputabilité et utilisation de VigiFlow au Centre Marocain Anti poison et de Pharmacovigilance du Maroc. Maroc ; Rapport de stage du CNAM, P.6-12.
- 28- Maiga AS, Diakité M, Diawara A, Sangho HA, Coulibaly CO.** Pharmacovigilance et impact du traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-

pyrimethamine chez la femme enceinte à sélingué au Mali. *Mali Med*, 2010, 25 (3) :41-43.

29- Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité of the unexpected or toxic effects of drugs: actualization of the method used in France. *Therapies*. 1985; 40: 111-8.

30- Naranjo CA, Bustou, Sellers MD, Sandor MD, Ruiz I, Roberts EA et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin phar*. 1981 ; 07 (9) : 239-45.

31- Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie. 16ème session ordinaire du conseil d'administration. Rapport d'activités 2011 du CNAM. 2011, 55p.

32- Kazeem AO, Jacob OA. Perceptions of doctors to adverse drugs reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC clinical Pharmacology*. 2009 ; 9 (7) : 1472-6904.

33- Sidibé M. Etude sur la pharmacovigilance au Mali : Cas du district de Bamako [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2005 N°05P075.

34- Baleng MB. Les effets secondaires des ARV chez les enfants dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2005, 118p , N°05M229.

35- Die-Kacou H, Mahaman R, Javo JC, Soro B, Manan KL. Bilan de 6 mois de recueil d'EIM dans un service de médecin à Abidjan. *Publication Médicales Africaines* ; 1990. 10, (6) : 13-15.

36- Dicko SA. Etude des effets secondaires des médicaments antituberculeux dans les services de médecine interne et de pneumologie de l'hôpital national du point G à Bamako [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2001, N°01M006.

37- Ministère de la santé. Fiche officielle de notification des événements indésirables médicamenteux du Centre National de Reference de la Pharmacovigilance du Mali, 2011,1p.

Fiche Signalétique

Nom : KEITA

Prénom : Brété

Titre de la thèse : Etude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux au Centre National d'Appuis à la lutte contre la Maladie/Centre de développement des vaccins (CNAM/CVD-Mali) de Bamako en 2012.

Année universitaire: 2012-2013

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : La bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Secteur d'intérêt : La pharmacovigilance, la santé public.

Résumé :

C'était une étude transversale à visée descriptive de 12 mois ayant pour objectif général l'étude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux (EIM) au CNAM-CVD Mali de Bamako en 2012.

Pour parvenir aux objectifs, le travail a été axé sur la détermination de la connaissance des praticiens sur la PV d'une part et sur l'estimation de l'adhésion des praticiens à la notification spontanée d'autre part.

Au terme de cette étude, il a été constaté une sous notification dans les services cliniques du CNAM/CVD-Mali. La fréquence était de 38,09% et une fréquence par service de: 22,58% en dermatologie, 81,82% en USAC et 0% en léprologie.

Les étudiants ont été les plus interviewés avec 56,3% suivis des médecins avec 31,3%. Au cours de cette étude 81,3% des praticiens avaient déjà entendu parler de la pharmacovigilance (PV) dont 53,1% ne connaissent pas l'existence d'un système de vigilance au Mali. Parmi ceux qui ont entendu parler de la PV seulement 40,6% connaissent son siège. Comme support de notification, fiche de notification était connue par 56,3% des praticiens. Les prescripteurs ont été cités dans 53,1% des cas comme notificateur des EIM. Les participants ayants affirmés que tous les EI doivent être notifié étaient 56,3%. Dans leur pratique 58,1% des praticiens ont déjà rencontrés un EI.

Concernant la qualité de la notification, il a été observé selon la graduation de l'OMS : Grade 1(31,3%) Grade 2(62,5%) Grade 3(6,3%). Les molécules les plus citées étaient: les antirétroviraux (56,3%), les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (18,8%), les Antibiotiques (31,3%).

Mots-clés : Pharmacovigilance, Evénement indésirables, Notification, Sous notification, CNAM.

Descriptive sheet

Family name: KEITA

First name: Brété

Title of the thesis : Etude descriptive de la notification des événements indésirables médicamenteux au Centre National d'Appuis à la lutte contre la Maladie/Centre de développement des vaccins (CNAM/CVD-Mali) de Bamako en 2012.

Academic year: 2012-2013

City of defense: Bamako

Country: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology

Sector of interest: the clinical services of CNAM [Dermatology, Leprology and the Unit for support health care and counseling (USAC)].

Résumé

It was a 12 months descriptive cross-sectional study with the overall objective aiming a descriptive study about notification of adverse drug events (ADEs) at CNAM CVD-Mali in Bamako in 2012.

To achieve the objectives, the work was focused on determining the knowledge of practitioners about PV on one hand and estimation of their support to spontaneous reporting on the other hand.

At the end of this study, a sub-notification was noticed in the clinical services of CNAM / CVD-Mali. The rate was 38.09% and a frequency per service: 22.58% in dermatology, 81.82% in USAC and 0% in leprology.

The students were the most interviewed with 56.3% followed by physicians with 31.3%. In this study 81.3% of the practitioners had already heard about pharmacovigilance (PV) of whom 53.1% were not aware of the existence of a vigilance system in Mali. Among those who had heard about PV only 40.6% knew its head quarter. As material of notification, the notification form was known by 56.3% of practitioners. Prescribers were cited in 53.1% of cases to have notified ADRs. 56.3% of the participants stated that all the adverse events must be notified. In their practice 58.1% of practitioners have already encountered an AE. Concerning the quality of notification, it was observed according to the WHO scale: Grade 1 (31.3%) Grade 2 (62.5%) Grade 3 (6.3%). The most cited molecules

were: ART (56.3%), Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (18.8%), and Antibiotics (31.3%).

Key words: Pharmacovigilance, Adverse Events, Notification, sub notification, CNAM.

ANNEXE 1: Questionnaire

N° De la fiche :.....

Date de l'interview:.....

1-Service :.....

2-Grade :.....

3-Avez-vous déjà entendu parler de pharmacovigilance ?

Oui

Non

➤ Si oui, quelle(s) a (ont) été votre (vos) Source(s) d'information ?

Atelier de formation

Documentation

Conversation avec d'autres agents de santé

Autres (préciser).....

4 Êtes-vous au courant de l'existence d'un système de pharmacovigilance au Mali?

Oui

Non

➤ Si oui, quels sont ces organes ?.....

➤ Parmi ces organes quel est l'organe technique?.....

5- quel est le siège du centre de pharmacovigilance ?

6- D'après vous, quel est le rôle de la pharmacovigilance ?

Recueillir des données épidémiologiques sur les maladies transmissibles

Recueillir des données épidémiologiques sur les maladies rares

Suivre les données cliniques des maladies hospitalisées

Rapporter les événements indésirables concernant les médicaments

Rapporter les événements indésirables concernant les produits de santé

Autres (préciser).....

7- Selon vous, sur quel support sont consignés les événements indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance ?.....

8- D'après vous, à quoi peuvent servir les informations recueillies sur le support de notification ?

Identifier les molécules incriminées

Calculer le taux d'incidence des événements indésirables.

Identifier de nouveaux événements indésirables dus à l'utilisation d'un médicament et/ou produit de santé.

- Comparer les événements indésirables dus à des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique
- Autres (Préciser).....
 - 9- Selon vous, qui doit notifier les événements indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance ?
 - 10- D'après vous, quels facteurs pourraient décourager quant au remplissage du support de notification ?
- Ignorance quant à l'importance de la notification des événements indésirables
- Manque de temps pour remplir
- Lien de causalité non établi
- Peur d'être ridiculiser
- Non intéressé
- Autres (Préciser).....
 - 11- D'après vous, quels sont les effets indésirables qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance ?
- Evénements indésirables graves
- Evénements indésirables rares
- Evénements indésirables exceptionnels ou inattendus
- Evénements indésirables habituels
- Tous les Evénements indésirables
 - 12- D'après vous, quels sont les produits qu'il faut suivre dans le cadre de la pharmacovigilance ?
- Médicaments
- Vaccins
- Produits de contraste radiologique
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle
- Cosmétiques
- Produits de diagnostic biologique
- Produits diététiques et additifs alimentaires
- Produits vétérinaires.
 - 13-En cas d'événements indésirables, quelles dispositions prenez-vous ?
 - 14-Qu'attendez-vous de la mise en place d'un système de pharmacovigilance au niveau de votre service?

- 15- Quel est l'intérêt de la pharmacovigilance selon vous ?
- 16- Avez-vous l'habitude de rencontre des EIM ?
- 17-votre suggestion pour augmenter le taux de notification

ANNEXE II : Liste officielle de notification des effets indésirable

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
Secrétariat Général
CNAM/CVD-Mali

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Centre National de Référence de Pharmacovigilance
 Fiche de Notification des événements indésirables

N° de fiche

Date de réception au centre / /

Patient :			
Nom (3 premières lettres) :	Prénom (2 premières lettres) :	Poids : Kg	Taille : cm
Age : ____ (ans) ____ (mois)	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		
Grossesse : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	DDR ou âge de la grosse se :		
Allaitement : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>			
Antécédents :			

Médicaments (lister tous les médicaments ou autres produits de santé pris par le malade)								
Nom Commercial Dosage	D C I / Dosage	Posologie/Voie d'administratio n	Date de début	Date d'arrêt	mode d'obtentio n*			Motif de prise
					1	2		
					A	B	C	

Si Vaccin : préciser N° de lot:
 Si plate : Préciser le nom local :
 Pour tous les médicaments notez N° de lot et date de péremption si disponibles
 1 : Prescription 2 : Automédication, (A : Acheté au centre de santé B : Acheté dans une pharmacie C : Acheté dans la rue)

Evènement indésirable :		
Date d'apparition :	Date de disparition :	Délai d'apparition :
Description clinique et/ou biologique de l'évènement :		
Attitude adoptée :		
Arrêt de traitement : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Changement de dose : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Traitement correcteur : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Préciser :	
Ré administration : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	Quel médicament :	
Ré apparition de l'évènement : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Gravité : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>		Evolution :
Hospitalisation <input type="checkbox"/>	Guérison <input type="checkbox"/>	
Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/>	Séquelles <input type="checkbox"/>	
Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/>	Décès <input type="checkbox"/>	
Décès <input type="checkbox"/>	Non encore établie <input type="checkbox"/>	
Malformation congénitale <input type="checkbox"/>	Inconnue <input type="checkbox"/>	

Notificateurs :			
Médecin <input type="checkbox"/>	Pharmacien <input type="checkbox"/>	Chirurgien-dentiste <input type="checkbox"/>	Industriel pharmaceutique <input type="checkbox"/>
Assistant médical <input type="checkbox"/>	Sage-femme <input type="checkbox"/>	Infirmier <input type="checkbox"/>	Autre (préciser) :
Nom, prénom, ou cachet :	Tel :	Email :	
Structure :	Localité :	Date de Notification / /	
/ /			

Centre National de référence de pharmacovigilance du Mali, Bamako à Djikoronipara Tél.: (223) 20 22 51 -1 - Fax: (223) 20 22 28 45 - BP: 251 Site Web: www.sante.org.ml V3 /2011

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce que s'y passe ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à compromettre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !