RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union- Discipline -Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FÉLIX HOUPHOUËT BOIGNY **UFR DES SCIENCES MÉDICALES ABIDJAN**

Année : 2020-2021 **N°7192/21**

THÈSE

Pour l'obtention du
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

ANALYSE DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX GRAVES NOTIFIÉS AU CHUDE COCODY EN 2017

Présentée et soutenue publiquement le 15/10/2021

Par

KISSIEDOU CHIADON GRACE VICTOIRE
Née 20 Août 1992 à Cocody (RCI)

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur **EHOLIE SERGE PAUL**	*Professeur Titulaire*
Directeur de Thèse	: Monsieur **BALAYSSAC Éric Wenceslas Joseph,**	*M.C.A*
Assesseur 1	: Monsieur **YEBOUE-KOUAME Brou Yves**	*M.C.A*
Assesseur 2	: Monsieur **KOUAME KOUADIO Joseph**	*M.C.A*

SOMMAIRE

SOMMAIRE ..... - 2 -
DEDICACES..... - 5 -
REMERCIEMENTS ..... - 11 -
ABRÉVIATIONS ..... - 20 -
LISTE DES FIGURES..... - 23 -
LISTE DES TABLEAUX ..... - 25 -
INTRODUCTION ..... - 27 -
CHAPITRE I : GENERALITES ..... - 30 -
I-LA PHARMACOVIGILANCE ..... - 31 -II-
IMPUTABILITE..... - 43 -
III- METHODOLOGIE..... - 45 -
CHAPITRE II : NOTRE ETUDE ..... - 57 -
I.1-CADRE D'ÉTUDE ..... - 58 -
I.2- MATÉRIELS ..... - 59 -
I.3-METHODE ..... - 59 -
CHAPITRE III : RESULTATS ..... - 63 -
III-1- RESULTATS GENERAUX ..... - 64 -
III-2- RESULTATS SPECIFIQUES ..... - 65 -
CHAPITRE IV : DISCUSSION..... - 83 -
I-LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE..... - 84 -
II- DONNEES GENERALES ..... - 85 -
III- DONNEES SPECIFIQUES ..... - 86 -
III-3-LA RELATION CAUSALE..... - 87 -
CONCLUSION ..... - 91 -
RECOMMANDATIONS ..... - 93 -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... - 95 -

ANNEXE ..... - 100 -

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut…

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance…

Aussi, c'est tout simplement que…

Je dédie cette thèse …

AU TOUT PUISSANT

Merci Seigneur pour tous les biens faits.

Tu m'as consolée dans la tristesse; tu m'as éclairée lorsque j'étais perdu; tu m'as fortifiée lorsque je me sentais fatiguée.

Merci mon Dieu pour ton amour.

Ce travail est le fruit de ta bonté et ta miséricorde. Mon Dieu, tout au long de ce parcours tu as été mon guide, daigne achever ce que tu as si bien commencé ; Guide-moi et éclaire moi dans ce sacerdoce afin que je sois un médecin modèle selon tes désirs.

Permets-moi, ô Dieu, de prendre plaisir à faire du bien à tous mes patients, et que je devienne grand uniquement par tes bontés.

Amen.

IN MEMORIAM

A ma chère et tendre mère, Yapo née ANON CHOH MARIE CHRISTINE

J'aurais souhaité que tu sois présente, pour ne jamais avoir à t'écrire ces mots

J'aurais souhaité que tu sois à mes côtés, pour ce jour que tu attendais tant

De tout mon cœur, je te remercie pour ton amour, ta patience

Pour tous tes sacrifices, toutes tes prières pour la vie de chacun de tes enfants

Pour tes encouragements, et pour tout ce que tu as été dans ma vie

Une conseillère, un modèle de bonté, de persévérance, de prière

Que ton âme repose en paix auprès de ton Dieu.

Même de loin, tu resteras présente dans mes pensées, ce jour et pour toujours

Je t'aime, Maman.

A mon Père, YAPO KISSIEDOU FRANCOIS

Papa rigoureux au grand cœur

A toi qui m'as encouragé à choisir cette voie

Tu as refusé que je choisisse la facilité, et tu m'as appris à mettre ma peur de côté

Je n'aurai pas été là, sans le soutien indéfectible, que tu m'as toujours apporté

Pensée à te rendre fière, m'as permis de ne jamais abandonner malgré les difficultés

Ton leitmotiv a toujours été, de nous pousser à être au sommet

Aujourd'hui, c'est toi qui es a félicité, pour avoir su me mener sur le bon chemin

Merci pour tout papa.

A ma sœur ainée KOUAME née KISSIEDOU K. RACHIELLE

Tu es pour moi une seconde Mère

Merci d'avoir secondé Papa et Maman et de toujours soutenir ta famille

Que Dieu bénisse ton mari, tes enfants et toi.

A mes frères et sœur *Thalès, Thierry, Serge, Bénédicte, Jocelyne, votre soutien et vos conseils n'ont jamais fait défaut puissent l'amour et la fraternité nous unir a jamais.*

A ma tante, *Angui Ossey Emilienne, Merci pour ta générosité sans pareil.*

A mes neveux et nièces, *je vous aime de tout mon cœur. Que Dieu vous accorde la santé, la longévité et la réussite.*

A mes amis et collègues,

Ayegbeu Akissi Fabienne, Mme Hodonou Flora, Kanga Vanessa, Dibi Manacet

Lah Bi Ponan Claude Régis, Kouamé Konan Simplice, Kouadio Alberic Omer, Koet lou Orphelia, Soro Amandine, Kossonou Audrey, Mme Doua Laetitia, Botti Jean Charles

Pour le soutien, l'amour, la joie que vous m'apportez

A Ma Marraine Mme YAO et son époux,

A tous ceux ou celle qui me sont chère et que j'ai omis de citer,

Vous avez été pour moi de bon compagnon et je prie Dieu de permettre que nos relations durent encore tout au long de ma vie.

À la 47ème promotion de la faculté de médecine Abidjan, Eximia 47,

Pour ce soutien collectif, pour tous les moments festifs qui ont marqué ces années studieuses.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail mes sentiments de gratitude, de respect et de profond attachement les plus sincères.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le professeur

EHOLIÉ SERGE PAUL

- Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales, à l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences Médicales de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan (Côte d'Ivoire).
- Chef du Services des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire de Treichville à Abidjan,
- Responsable de l'Unité Pédagogique de Dermatologie-vénérologie et Infectiologie, du Département de Médecine et Spécialités,
- Président du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales du CHU de Treichville,
- Président de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse(SAPI)
- Président du Réseau Africain des Praticiens prenant en Charge les Personnes vivant avec le VIH (RESAPSI),
- Vice-Président de l'Alliance Francophone des Acteurs de Santé contre le VIH (AFRAVIH)
- Secrétaire de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SIPIT)
- Membre du Comité Directeur de l'International AIDS Society (IAS)

- Président du groupe d'experts pour le développement des Directives OMS sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH (Recommandations OMS,2013) ,
- Prix d'excellence 2016, du meilleur cadre supérieur de la Santé en Côte d'Ivoire,
- Prix Christophe Mérieux 2017 sur la Recherche en Maladies Infectieuses dans les pays en développement.

Cher Maître,

Nous avons été très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse en qualité de Président du jury, afin de lui donner l'onction académique dont elle a besoin.

Veuillez agréer cher Maître nos sincères remerciements et notre profonde gratitude. Ce travail contient assurément des imperfections et nous demandons par ailleurs votre indulgence.

Puisse le Dieu Tout Puissant vous rendre au centuple tout

le bien que vous faites aux étudiants et à la population ivoirienne

A NOTRE MAITRE ET JUGE

- **Monsieur le Maitre de Conférence Agrégé BALAYSSAC ERIC WENSESLAS JOSEPH**

- Chef de service de Pharmacologie Clinique du CHU de Cocody
- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacologie Clinique (CAMES)
- Docteur d'Université en Biologie Humaine Tropicale option Pharmacologie (Abidjan)
- DEA de Pharmacologie et Pharmacochimie (Strasbourg, France)
- Maitrise des Sciences Biologiques et Médicales (Strasbourg, France)
- DIU de Pharmacovigilance et Pharmaco- épidémiologie (Bordeaux, France)
- AFSA de Pharmacologie et Évaluation des Thérapeutiques (Tours, France)
- DES 4 de Santé et Sécurité au Travail (Médecine du Travail)
- Certificat de Pharmacologie Générale (Bordeaux, France)
- Certificat de Recherche en Pharmacologie Clinique (Bordeaux, France)
- Certificat de Pharmacologie Expérimentale (Bordeaux, France)
- Président du Comité National des Experts en Pharmacovigilance des Vaccins

- Président du Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance du CHU de Cocody
- Membre fondateur du Centre Régional d'Évaluation en Santé et d'Accréditation (CRESAC)
- Membre de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
- Membre de la Société Ivoirienne de Pathologies Infectieuses et tropicales
- Membre de la Société Ivoirienne de Pédiatrie

Cher Maître,

C'est un honneur et une grâce immense pour nous de vous avoir comme Directeur de thèse. Nous en sommes très fiers. Malgré votre emploi du temps très chargé, vous avez dirigé ce travail jusqu'à son terme. Nous avons été fortement touchés par votre humilité, votre simplicité, votre générosité et votre rigueur pour le travail bien fait.

Recevez à travers ces quelques lignes l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

Puisse Dieu, vous qualifier d'avantage et vous accorder une longue vie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Maître de Conférences Agrégé

YEBOUE-KOUAME BROU YVES

- Maître de Conférences Agrégé en Médecine du Travail
- Diplômé d'Ergonomie des Systèmes du Travail,
- Diplômé en Toxicologie Médicale option : Toxicologie Industrielle et Environnementale, Toxicovigilance,
- Diplômé en Médecine Légale et Réparation Juridique du Dommage Corporel
- Maîtrise appliquée en Science de la Santé au Travail de l'Université de Mc Gill du Canada
- Directeur de la Prévention et de la Promotion de la Santé et Sécurité au Travail à la CNPS
- Médecin Expert auprès de la Cour d'appel d'Abidjan
- Membre de la Société Française de Toxicologie Clinique
- Membre de la Commission Internationale de Santé au Travail (CIST/ICOH)
- Membre de la Commission des Mines de l'Association Internationale de la Sécurité Sociale
- Membre fondateur et Trésorier de la Société Ivoirienne de Médecine du Travail (SIMT)

- Chef de Laboratoire d'Immunologie de l'UFRSMA

Cher Maître,

Nous sommes heureux que vous ayez accepté de nous honorer par votre présence au sein des membres de notre jury. L'intérêt avec lequel vous avez accepté de juger ce travail n'a fait qu'accroître notre admiration.

Trouvez ici toute notre reconnaissance et notre admiration pour l'esprit de rigueur et du travail bien fait que vous avez inculqué à vos étudiants que nous sommes.

Que Dieu vous comble de ses grâces en abondance

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Maître de Conférences Agrégé

KOUAME KOUADIO JOSEPH

- Maître de Conférences Agrégé en Anesthèsie-Réanimation de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan ;
- DU de perfectionnement en anesthésiologie module pharmacologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 ;
- Diplôme interuniversitaire de circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque et suppléances d'organes, Université Victor Segalen Bordeaux 2
- Diplôme interuniversitaire de réanimation chirurgicale des cardiopathies congénitales, Université Victor Segalen Bordeaux 2
- Membre de la Société Ivoirienne d'Anesthésie-Réanimation (SIAR)
- Membre de la Société d'Anesthésie-Réanimation d'Afrique Noire Francophone (SARANF)
- Membre de la Société Ivoirienne de Cardiologie (SICARD)

Cher Maître,

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres du jury de notre thèse malgré vos

multiples occupations. Votre culture scientifique, vos compétences et le sérieux que vous attachez à notre formation suscite notre grande admiration.

Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance. Que Dieu vous comble de ses grâces en abondance

Que Dieu vous comble de ses grâces en abondance

ABRÉVIATIONS

ADRs : Adverse drug reactions

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIRP : Autorité Ivoirienne de Régulation Pharmaceutique

AS/AQ : Artésunate /Amodiaquine

AVK : Antivitamines K

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CNPV : Centre National de Pharmacovigilance

CNTS : Centre National de Transfusion sanguine

CSTH : Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance

DCPEV : Direction de coordination du programme élargi de vaccination

DPML : Direction de la Pharmacie et du Médicament et des Laboratoires

EI : Effets indésirables

EIG : Effet indésirable grave

EIM : Effet indésirable médicamenteux

IPP : Inhibiteur de la pompe a proton

MAPI : Manifestation Post vaccinale Indésirable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEPFAR : *President's Emergency Plan for AIDS Relief*

PEV : Programme élargi de vaccination

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PNPEC : Programme National de Prise en Charge médicale des personnes vivant avec le VIH

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WHO-ART : *World Health Organisation Adverse Reaction Terminology*

WHO-DRUG : *World Health Organisation Drug*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organigramme du système de pharmacovigilance - 41 -
Figure 2: Circuit de notification ..... - 42 -
Figure 3: répartition mensuelle des fiches de notifications. ...- 65 -
Figure 4 : répartition de la population par tranche d'âge et selon le sexe ..... - 68 -
Figure 5 : répartition de la population selon le sexe. ..... - 69 -
Figure 6 : répartition selon le lieu de résidence...... - 71 -
Figure 7 : évolution des effets indésirables selon la gravité....- 74 -
Figure 8 : nombre d'effets indésirables cutanés selon les classes thérapeutiques incriminées..... - 77 -
Figure 9 : nombre d'effets indésirables digestifs selon les classes thérapeutiques incriminées..... - 78 -
Figure 10 : effets indésirables neurologiques selon les classes thérapeutiques incriminées..... - 79 -
Figure 11 : autres effets indésirables selon leurs nombres et les classes thérapeutiques incriminés. ..... - 80 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Table de décision combinant les critères chronologique..... - 49 -
Tableau II: table de décision combinant les critères sémiologiques :..... - 52 -
Tableau III: table de décision de l'imputabilité intrinsèque ……..... - 53 -
Tableau IV: synthèse de la méthode OMS d'imputabilité..... ……- 56 -
Tableau V: répartition des fiches de notification selon la qualité de l'observation..... - 64 -
Tableau VI: répartition des déclarants selon leurs qualifications..... - 66 -
Tableau VII : répartition des notifications selon le service du déclarant...... - 67 -
Tableau VIII: fréquence des antécédents..... - 70 -
Tableau IX: répartition des effets indésirables selon la gravité..... - 72 -
Tableau X : répartition des effets indésirables graves selon leur nature...... - 72 -
Tableau XI : répartition des médicaments selon les classes thérapeutiques..... - 75 -
Tableau XII : imputabilité selon la méthode OMS..... - 81 -

INTRODUCTION

L'action d'un médicament est généralement bénéfique car elle se traduit par une réduction de la morbi-mortalité ou une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, cette action peut s'accompagner d'effets indésirables potentiellement graves qu'il convient d'évaluer en situation réelle d'utilisation.

En effet, 10 000 à 30 000 décès annuels seraient imputables aux effets indésirables médicamenteux en France et les effets indésirables graves (EIG), dont 50 % peuvent être considérés comme évitables, sont responsables de plus de 100 000 hospitalisations annuelles [1]. Par ailleurs, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent environ 5% des causes d'hospitalisations dans le monde [2]. Dans ce contexte, la surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM) reste un enjeu majeur de santé publique dans le monde.

En Côte d'Ivoire, il est difficile d'estimer la part des EIM dans la survenue des hospitalisations. Ce fait est dû premièrement à l'absence d'un système de notification fonctionnel malgré l'existence de textes réglementaires organisant la pharmacovigilance [3], et secondairement au caractère parcellaire des données de pharmacovigilance. Cette situation est d'autant plus préjudiciable que certains médicaments commercialisés en Côte d'Ivoire sont contrefaits.

Dans ce contexte le service de Pharmacologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody-Abidjan a mis en place une Unité de Pharmacovigilance qui est chargée de recueillir, d'enregistrer et d'évaluer les effets indésirables médicamenteux notifiés par les professionnels de santé. Ce recueil passif, encore appelé notification spontanée [19], est la méthode de base utilisée en pharmacovigilance. Elle permet d'assurer une large surveillance des EIM à moindre

coût. Aussi, à l'occasion d'une étude de suivi de pharmacovigilance menée en 2017 au CHU de Cocody, avons-nous jugé opportun d'analyser les observations d'EIM. Notre étude était justifiée par le fait que la notification spontanée pourrait nous permettre d'identifier des EIM inattendus, rares et/ou graves au CHU de Cocody. Ainsi, nous avons défini :

Un objectif général :

- Colliger et décrire les EIM notifiés spontanément à l'unité de Pharmacovigilance du CHU de Cocody.

Des objectifs spécifiques

- Identifier la nature des EIM
- Graduer la sévérité des EIM
- Effectué un suivi longitudinal des EIM
- Établir le score d'imputabilité selon la méthode de l'OMS

CHAPITRE I : GENERALITES

I-LA PHARMACOVIGILANCE

1-1 Historique de la pharmacovigilance

L'homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait. Dès la préhistoire les hommes surveillaient la comestibilité des fruits et les doses toxiques des baies. Les premiers médecins de l'Antiquité prescrivaient des drogues (digitale, opium, strychnine…) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : « *primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire). Pourtant l'histoire de la pharmacovigilance, contrairement à celle de la médecine, n'a qu'un demi-siècle. Elle s'est esquissée entre 1850 et 1960 et a eu comme point marquant le drame de la thalidomide.

Ainsi, la naissance de la pharmacovigilance s'est faite pas à pas à la suite de « scandales » et de polémiques.

En 1890, L'obstétricien James Y. Simpson découvrit les propriétés anesthésiques du chloroforme (découvert en 1831 par Eugène Soubeiran). Dès 1853, des médecins rapportèrent des accidents asphyxiques liés au chloroforme. Dans les années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme (syncope chloroformée), ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther [**4**].

En 1937, une petite compagnie du Tenessee (SE Massengil Co) à solubiliser de la sulfanilamide dans du diéthylène glycol, et a mis sur le marché un Élixir Sulfanilamide®, sans qu'aucun contrôle toxicologique ne soit réalisé.

Très rapidement un lien est établi entre la survenue d'une série de décès par insuffisance rénale et la mise sur le marché de cette nouvelle forme pharmaceutique de sulfanilamide impliquant la responsabilité d'un solvant. Cette tragédie sera responsable de 105 morts, dont 34 enfants [**6**].

En 1956 : Le drame de la thalidomide. Commercialisé par la Chemie Grünenthal en Allemagne de l'Ouest, la thalidomide fut principalement utilisée comme hypnotique/sédatif puis, un peu plus tardivement, pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte.

Des études, conformes à ce qui était demandé à l'époque, avaient été réalisées chez l'animal et s'étaient montrées « rassurantes », sans preuve d'effet tératogène. La notion de « barrière placentaire » laissait alors supposer que le fœtus était protégé des xénobiotiques circulants chez la femme enceinte.

Le succès commercial fut au rendez-vous et la thalidomide sera commercialisée dans de nombreux pays sous divers noms de spécialité (Contergan® en Allemagne de l'Ouest ; Distaval® au Royaume-Uni), avec une réputation d'efficacité et de sécurité qui en faisait une alternative intéressante aux barbituriques, très utilisés alors et dont les effets indésirables et les risques en cas de surdosage inquiétaient.

Les premiers signaux de sécurité apparaissent en 1960 et font état de neuropathies, mais très rapidement la constatation de malformations congénitales habituellement rares, comportant des cas de phacomélie ou d'agénésie des membres chez des nouveau-nés, est faite et mise initialement sur le compte des essais nucléaires concomitants.

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

Les retraits du marché de la thalidomide interviendront à partir du mois de novembre 1961 et, selon les pays, prendront malheureusement parfois quelques mois de retard.

Les études de tératogenèse animale, qui avaient toutes été réalisées chez des rongeurs, seront complétées par d'autres espèces, notamment le lapin, avec la mise en évidence très claire du potentiel tératogène du produit.
Plus de 12 000 malformations, ne se limitant pas aux seules anomalies des membres (dont la phocomélie était la plus caractéristique), furent enregistrées, principalement en Europe, en Australie et au Canada [**6].**

1-2-Quelques définitions opérationnelles

L'OMS définit **la pharmacovigilance** comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments [**7**].

Un effet indésirable : les réactions nocives et non voulues liées à un médicament que ce soit :

-dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle

-ou résultant des erreurs médicamenteuses. [**8**]

Un effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. [**1**]

Les EIM attendus ou prévisibles : Les effets indésirables attendus, ce sont les effets qui sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit. Ils sont la conséquence du mécanisme d'action du médicament (exemple : le risque de saignement digestif sous AINS), ou l'expression d'une de ses propriétés pharmacologiques (effet pharmacologique latéral). [**8**]

Effet indésirable grave : effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou malformation. [**1**]

Mésusage : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.[**1**]

Erreur médicamenteuse : omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient). [**9**].

Événement indésirable : manifestation nocive et non recherchée, survenant chez un sujet pendant un traitement. Le terme événement indésirable contrairement à effet indésirable ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition notamment à un médicament. **[9**]

Enquête de pharmacovigilance : travail d'évaluation, réalisé à la demande des autorités compétentes, en collaboration avec la personne responsable de la pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant le médicament ou produit concerné, chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué. [**9**].

Signal : évènement ou dépassement d'un seuil fixé, convenu comme devant attirer l'attention lors d'une surveillance. Un signal, après validation, aboutit à une alerte devant entraîner une prise de décision. [**9**].

Alerte : caractère inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, des observations d'effets indésirables notifiés à une structure de pharmacovigilance, ou publiés, informant d'un danger possible lié à l'utilisation d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse. [**9**]

La notification : c'est un acte de déclaration de cas d'effets indésirables, par écrit à l'aide d'un support appelé fiche de notification. [**9**]

La fiche de notification : c'est un formulaire destiné à être rempli par un professionnel de santé. Ce formulaire identifie le patient, la notification, le type de médicament ou de vaccin utilisé et comporte une partie réservée à la description de l'incident. [**9]**.

En pratique, la pharmacovigilance repose sur :

- La notification des effets indésirables par les professionnels de santé.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations

- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.

❖ Objectifs de la pharmacovigilance

La Pharmacovigilance a pour objectifs de :

- Détecter précocement les effets et interactions indésirables nouveaux ;
- Détecter les augmentations de fréquence des effets indésirables connus ;
- D'identifier des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables ;
- D'évaluer le rapport bénéfice/risque et la diffusion de l'information nécessaire ;
- D'améliorer la prescription et la réglementation du médicament.

Le but final de la pharmacovigilance est :

- L'utilisation rationnelle et en toute sécurité du médicament,
- L'évaluation et la communication du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché,
- L'éducation et l'information des patients.

❖ Champs d'application [1]

La Pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et autres produits de Santé, notamment:

- Les médicaments au sens de la réglementation en vigueur;
- Les médicaments homéopathiques (pathogénésie) ;
- Les vaccins et autres produits biologiques (vaccinovigilance) ;
- Les médicaments radio pharmaceutiques (radiovigilance);
- Les produits de thérapie cellulaire (biovigilance) ;
- Les produits de thérapie génique ;
- Les matériels et dispositifs médicaux (matériovigilance) ;
- Le sang et ses dérivés (hémovigilance);
- Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme ;
- Les produits traditionnels améliorés ou non (phytovigilance);
- Les produits cosmétiques (cosmétovigilance).

1-2-1- Organisation de la pharmacovigilance en Côte d'Ivoire

a- Cadre institutionnel et Réglementaire

- Au plan législatif

Il n'existe pas à ce jour en Côte d'Ivoire une loi qui soit spécifique à la pharmacovigilance et à la gestion du risque médicamenteux. Cependant, les principes de la surveillance du marché des médicaments transparaissent dans la récente loi du 13 août 2017[**10**] qui crée un organe de régulation dénommé Autorité Ivoirienne de régulation Pharmaceutique (AIRP). Au plan réglementaire

Plusieurs arrêtés organisent la pharmacovigilance en Côte d'Ivoire ; la première date de 1988 portant création d'une commission nationale de pharmacovigilance [**11**]. Il a fallu attendre l'année 2010 pour voir se concrétiser la réorganisation de la pharmacovigilance par l'érection de deux nouveaux arrêtés : Le premier portait

création, organisation et fonctionnement du système national de pharmacovigilance [**12**], et le deuxième relatif à la création, organisation et fonctionnement du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV), pilier du système national [**13**].

b-<u>Rôle des Différents acteurs</u> (Figure 1)

Le rôle des principaux acteurs de la pharmacovigilance est copié sur l'organisation pyramidale du système sanitaire en Côte d'Ivoire.

- Au niveau Central,

La Direction Générale de la Santé conduit le processus de mise en place du système national de pharmacovigilance à travers l'AIRP.

La commission nationale de pharmacovigilance

Il s'agit d'une commission consultative créée au sein du ministère de la santé. Cette commission nationale de pharmacovigilance est chargée « d'évaluer les informations collectées et de proposer aux ministres de la santé les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ». Un comité technique de pharmacovigilance avec des experts pouvant, en cas d'effets indésirables graves, est chargé d'évaluer les risques et proposer les mesures à prendre à la Commission nationale de pharmacovigilance.

- Au niveau intermédiaire se situent Les Districts Sanitaires qui ont à leur sein des points focaux chargés des activités de pharmacovigilance dans leurs zones respectives.
- Au niveau périphérique, se situe le Centre national de pharmacovigilance (CNPV).

Malgré les textes élaborés, portant création de ce centre, il n'est jusqu'à présent pas mis en place. C'est l'AIRP qui joue le rôle de ce centre qui concentre l'expertise nationale en matière de pharmacovigilance à travers le recueil, l'analyse et la validation des notifications recueillies. Les laboratoires pharmaceutiques ont obligation de mettre en place un système de surveillance des EI.

- Le Programme élargi de Vaccination (PEV)

Il assure la sécurité vaccinale à travers un système de surveillance des MAPI lors des campagnes de vaccination. Il comprend au niveau central un Comité national d'experts composé de spécialistes de différents domaines médicaux et de l'équipe central MAPI. Le niveau périphérique dispose de points focaux MAPI qui sont dans les districts sanitaires pour le recueil des données.

- Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)

Il organise l'hémovigilance, à travers son réseau de centres et également au sein des services de santé offrant des soins à partir de produit sanguin.

Outre ces structures dédiées, on peut également citer :

Le Programme National de Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (PNPEC), le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et le programme de lutte contre la tuberculose qui participe activement à travers leurs points focaux à la formation et sensibilisation en matière de pharmacovigilance. L'OMS et les autres partenaires (Fonds mondial (GF) ; PEPFAR), apportent un appui technique au développement de la pharmacovigilance.

c- Le Circuit de Notifications

La fiche de notification est mise à la disposition des professionnels de santé par les points focaux de pharmacovigilance des districts sanitaires, et par les programmes de santé qui aident également à leur collecte après remplissage. La Sous-Direction de la pharmacovigilance de la DPML, collecte les notifications des ADRs, établit les relations de cause à effet (imputabilité) et la validation de ces fiches. Les effets indésirables sont codés selon le WHO-ART, les médicaments selon la codification internationale en vigueur (WHO-DRUG).

Selon les textes, les rapports périodiques sont rédigés et transmis à la Commission Nationale de pharmacovigilance qui émet au Ministre de la Santé, un avis sur la conduite à tenir dans les cas graves. La rétro-information est faite à travers des notes de services aux professionnels de santé par la DPML.

Dans le cadre de la gestion de l'alerte sanitaire, le système de prise de décision est opérationnel. La Figure 2 synthétise le processus de gestion des alertes sanitaires en Côte d'Ivoire.

Les MAPI font l'objet d'une surveillance passive au niveau national, à travers une notification mensuelle des cas déclarés à la DCPEV par les points focaux MAPI. Cette surveillance des MAPI est plus active durant les campagnes de vaccination. Les points focaux transmettent les rapports à l'équipe centrale MAPI pour évaluation.

Pour l'Hémovigilance et la sécurité transfusionnelle, L'installation les Comités de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance (CSTH) dans les hôpitaux devrait aboutir à la mise en place d'un système de traçabilité.

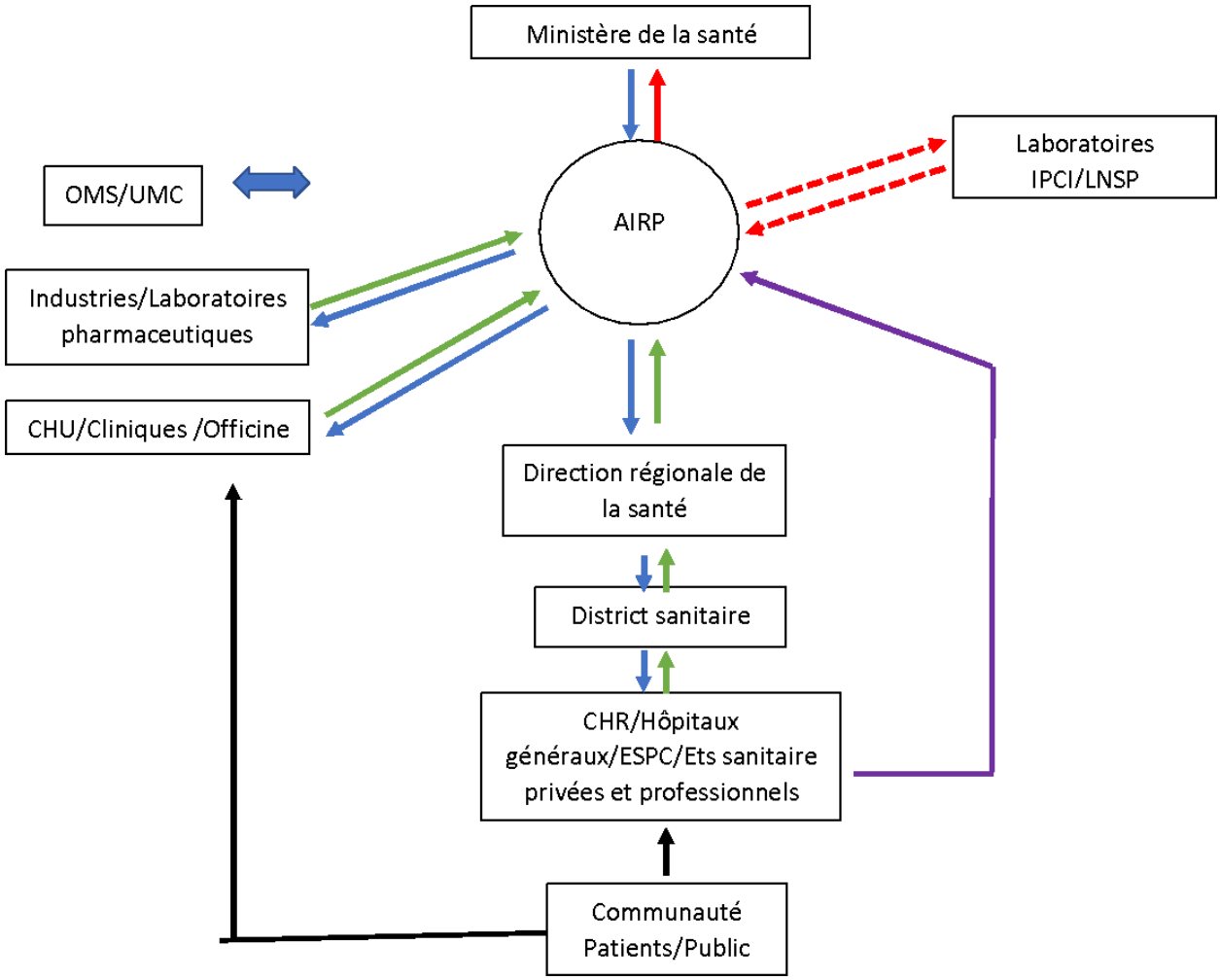


Figure 1: Organigramme du système de pharmacovigilance [30]

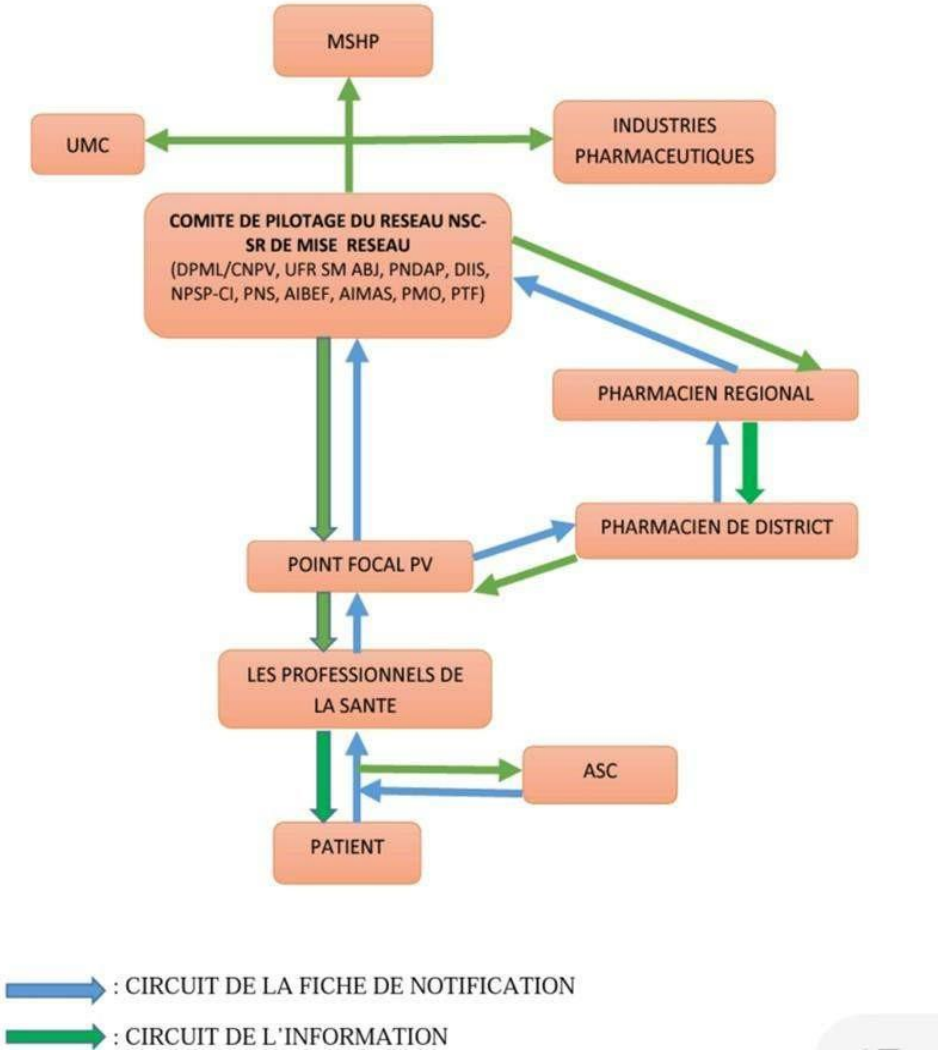


Figure 2: Circuit de notification [31]

II-IMPUTABILITE

2-1-Définition [15]

L'imputabilité est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament.

L'analyse de l'imputabilité ou causalité (déterminer si la prise d'un médicament est réellement la cause de la survenue d'un événement ou d'une maladie) est la problématique centrale de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie. C'est l'étape la plus délicate et celle qui suscite toujours le plus de débats et de polémiques. L'intérêt d'établir l'imputabilité est :

- Affirmer à l'aide de preuve la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable.
- Classer l'événement indésirable comme un effet indésirable.
- Déclencher un Signal : quantifier l'impact de cet effet indésirable sur la santé publique
- Constituer un support scientifique pour une prise de décision
- Assurer la reproductibilité afin de permettre aux utilisateurs d'une même méthode de parler le même langage.
- Échanger les données entre les différents centres de pharmacovigilance
- Publier des articles scientifiques.
- La problématique de l'affirmation de la relation de causalité est :
    - Absence de spécificité des réactions déclenchées par les médicaments
    - Difficulté de prouver l'implication du médicament
    - Difficulté d'affirmer par « oui » ou « non » la relation de cause à effet

- La relation entre la qualité de la notification et le score d'imputabilité obtenu
- Influence des données bibliographiques.

2-2- Les méthodes d'imputabilités

Ils en existent plusieurs mais en Côte d'Ivoire celles qui sont utilisées sont la méthode française et la méthode OMS.

- La méthode française [16]

La méthode française d'imputabilité a été publiée pour la première fois en 1978 par Dangoumau, Evreux et Jouglard puis actualisée par Bégaud et al en 1985. Elle est officielle et obligatoire en France, cette méthode est utilisée par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance et l'industrie pharmaceutique française. Elle a servi à évaluer plus de 260 000 cas français de pharmacovigilance.

Cette méthode distingue l'imputabilité intrinsèque, qui ne concerne que le cas clinique, de l'imputabilité extrinsèque, qui est fondée sur les données bibliographiques. L'imputabilité intrinsèque est basée sur l'évaluation de sept critères combinés dans deux tables de décision (critères chronologiques et sémiologiques). Elle a été réactualisée en 2011 par Arimone.

- La méthode OMS [14]

Cette méthode est utilisée par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987. Elle a l'avantage d'être internationalement acceptée et facile d'emploi. La méthode classique de l'OMS est en grande partie basée sur 3 considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable ;

- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes ;
- La présence ou absence d'autres causes (diagnostic différentiel).
- La combinaison de ces situations permet d'aboutir à une imputabilité Certaine, Probable, Possible, Improbable et Non conditionnelle. Non classable, et non évaluable.

III- METHODOLOGIE

3-1-Méthode d'imputabilité française

Cette méthode est obligatoire en France. Elle comporte :

- L'imputabilité intrinsèque
- L'imputabilité extrinsèque

3-1-1-Imputabilité intrinsèque

Elle concerne la relation de cause à effet entre chaque médicament et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes :

-Critères chronologiques

-Critères sémiologiques

a-Critères chronologiques

a-1-Délai d'apparition

Il s'agit du délai d'apparition de l'effet indésirable. On évalue ici la relation temporelle entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet. Elle tient compte de :

- la durée du traitement
- le délai de survenue
- la notion d'exposition antérieure
- les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament

Le délai d'apparition peut être « suggestif », « compatible » ou « incompatible ».

***Suggestif**

Il s'applique à des situations différentes tels que :

- Réaction anaphylactique survenue « immédiatement » après injection intraveineuse du médicament.
- Malformation ou fœtopathie pour laquelle l'administration médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation ou de maturation de l'organe atteint.

***Incompatible**

Délai insuffisant pour expliquer la survenue de l'événement ou dans le cas où le médicament a été introduit après la survenue de l'effet indésirable, par exemple :

Un cancer ou une cirrhose hépatique diagnostiqué quelques jours après l'introduction du médicament

***Compatible**

Cela correspond à un contexte ne pouvant être qualifié de « suggestif » ni d'« incompatible ».

a-2- Evolution de l'effet

L'évolution de l'effet dans le temps en fonction de ces différentes situations :

-arrêt de médicament

- la modification de posologie

- réversibilité de l'effet indésirable

L'évolution peut être « suggestive » ou « non concluante » ou « non suggestive ».

***Suggestive**

En cas de régression de l'effet du médicament à l'arrêt ou lors de la réduction de la posologie pour un effet dose dépendant.

***Non concluante**

- Lésions irréversibles ou décès

-Persistance de l'effet et médicament non arrêté

-Persistance de l'effet après administration unique

-Évolution inconnu

***Non suggestive**

Allant à l'encontre du rôle du médicament :

- Absence de régression malgré l'arrêt du médicament

-Régression complète malgré la poursuite du traitement

a-3-Réadministrations du médicament

L'effet de réadministration du médicament n'est interprétable que si l'état du patient est revenu à l'état antérieur à la réadministration. L'état antérieur est défini comme celui dans lequel le patient était avant la survenue de l'effet indésirable. Le résultat de la réadministration est classé en 3 catégories : « positive », « négative », « non concluante/non faites ».

- Réadministration négative R (-) : récidive de l'effet après administration du médicament ou du même principe actif.

- Réadministration positive R (+) : Absence de récidive après ré-administration.

- Réadministration non concluante/ non faites : ré-administration non faite ou non évaluable.

Le score chronologique se fait à la fin de cette étape.

a-4- Score chronologique

Tableau I: Table de décision combinant les critères chronologique

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
Arrêt du médicament	Très suggestif		Compatible			Incompatible
	Réadministration du médicament(R)					
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Quatre éventualités s'avèrent possibles :

oC3: chronologie vraisemblable ;

oC2: chronologie plausible ;

oC1: chronologie douteuse ;

oC0 : chronologie paraissant exclure le rôle du médicament ;

b-Critère sémiologique

Ils regroupent les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet, les facteurs favorisants (terrain ou situation), les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse.

b-1-Sémiologie clinique ou para clinique évocatrice du rôle du médicament

Elle peut être qualifié d'évocatrice du rôle du médicament à imputer en raison :

- Localisation des effets observés : réaction au point d'injection ou sur la zone d'application.

- Des propriétés pharmacologiques du médicament : bradycardie sous bêta bloquant, hyponatrémie sous diurétique, syndrome hémorragique sous AVK.

b- 2-Un facteur favorisant connu du couple effet indésirable /médicament

Ce sont les facteurs (situation ou terrain) favorisant la survenue de l'effet indésirable tel que :

- Un état pathologique par exemple : un éthylisme chronique favorisant la toxicité du paracétamol

- Des particularités pharmacocinétiques telles que: une insuffisance rénale favorisant un surdosage pour un médicament à élimination rénale

- Une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

b-3-Examen complémentaire spécifique fiable du couple effet indésirable/médicament

Un examen complémentaire est spécifique et fiable s'il permet d'établir un diagnostic étiologique confirmant la responsabilité du médicament. La réponse à un

antidote spécifique peut être considérée comme un diagnostic et assimilée dans ce cas à un examen complémentaire spécifique fiable. Le résultat de l'examen peut être « positif » ou « négatif » ou « non disponible/non concluant ».

***Examen positif, L (+)**

Le résultat de l'examen confirme la relation entre le médicament et l'effet indésirable, par exemple :

- Mise en évidence d'une concentration élevée du médicament dans un liquide biologique (sang, urine…) en relation avec les signes évocateurs d'un surdosage.
- Positivité de tests cutanés spécifiques (prick test, patch test)
- Réponse positive à l'administration de naloxone lors d'un surdosage aux Opiacés.

***Examen négatif L (-)**

Le résultat d'un examen complémentaire spécifique fiable élimine une relation entre le médicament et l'effet indésirable :

- Absence de réponse à la naloxone en cas de suspicion de surdosage à la morphine.

***Examen non disponible ou non concluant L (0)**

- Absence d'examen complémentaire spécifique
- Examen non réalisé

b-4-<u>Autres causes non médicamenteuses</u>

Le diagnostic d'effet indésirable est le plus souvent un diagnostic d'élimination. La recherche d'une étiologie non médicamenteuse peut être « présente », « absente », ou « non recherchée ».

Tableau II: table de décision combinant les critères sémiologiques(S) :

Sémiologie (clinique ou para clinique)	Sémiologie					
	Evocatrice du rôle de ce médicament (et ou facteur très favorisant bien validé)			Autre éventualités sémiologiques		
Test spécifique	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Cause non médicamenteuse						
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Les trois résultats possibles sont :

oS3 : Sémiologie vraisemblable ;

oS2 : Sémiologie plausible ;

oS1: Sémiologie douteuse **;**

Tableau III: table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I)

Chronologie	Sémiologie			
	S0	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0	I0
C1	I0	I1	I2	I4
C2	I0	I2	I3	I5
C3	I0	I4	I5	I6

3-1-2-Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique. Elle est établie de manière indépendante pour chaque couple médicament/effet indésirable. Elle est organisée en plusieurs niveaux répartis de manière suivant :

B4 : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de références : (Martindale the extra pharmacopeia,Meyler's side effects of drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline)

B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec sémiologie différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales

B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2

3-1-3-Score d'informativité

Indépendant du score d'imputabilité

Il permet une évaluation rapide du niveau d'informativité (NI) de chaque médicament.

3 catégories :

NI2 : les éléments a et b sont renseignés

NI1 : l'un des éléments a ou b n'est pas renseigné

NI0 : les éléments a et b ne sont pas renseignés

a-Délai de survenu de l'effet indésirable.

b- notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

3-1 -Méthode OMS

Utilisé par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987, elle a comme avantages :

- D'être internationalement acceptée
- Facile d'emploi

Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes)
- Présence ou absence d'autres causes

L'imputabilité est soit « certaine », « possible » ou « probable ».

***Certain**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.

- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

- La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologie et pathologique.

- Evénement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une réadministration si nécessaire.

***Probable**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.

- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament

- L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition

***Possible**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.

- Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

- L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

***Improbable**

- délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable.

- l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible.

***Conditionnel/non classé**

Événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.

Tableau IV: synthèse de la méthode OMS d'imputabilité

	Délai	Maladies intercurrentes	Traitement associé	Evolution a l'arrêt du traitement	Mécanisme pharmacologique	Réadministration
Certain	**Compatible**	**-**	**-**	**+**	**+**	**+**
Probable	**Raisonnable**	**-**	**-**	**+**	**+/-**	**+/-**
Possible	**Raisonnable**	**+**	**+**	**?**	**-**	**-**
Improbable	**Incompatible**	**+++**	**+++**	**?**	**?**	**?**

CHAPITRE II : NOTRE ETUDE

I- CADRE D'ÉTUDES, MATERIELS ET METHODES

I.1-CADRE D'ÉTUDE

Notre étude s'est déroulée à l'Unité clinique du service de Pharmacologie Clinique du CHU de Cocody dans le cadre de la promotion de la qualité des soins et du bon usage du médicament. Chaque année, ladite unité enregistre, valide et analyse les notifications spontanées d'EIM transmises par les professionnels de santé.

Le service de Pharmacologie Clinique du CHU de Cocody a été créé en 1970 et comprend aujourd'hui :

- Une unité clinique ou de soins avec des activités de pharmacovigilance et d'hémovigilance, une consultation de pharmacovigilance, la conception et la réalisation des essais cliniques, un suivi pharmacologique thérapeutique,
- Une unité d'épidémiologie et d'économie de la santé avec des activités de pharmaco-épidémiologie et de pharmaco-économie
- Une unité de biologie avec le laboratoire de dosage des médicaments et d'expérimentation animale (essais précliniques basés sur la recherche de l'activité pharmacodynamique, du mécanisme d'action et de la toxicité des substances naturelles ou synthétiques)
- Une unité de renseignement et d'information sur le médicament qui aident à la prise en charge médicamenteuse des patients

Le service de Pharmacologie Clinique est animé par une équipe hospitalo-universitaire composée essentiellement de 5 médecins (3 Maîtres de Conférences Agrégés, 1 Maître Assistant et 1 Assistant Chef de Bioclinique, 2 internes des hôpitaux), de 4 pharmaciens (2 Professeurs Titulaires, 1 assistant hospitalo-universitaire, 1 assistant hospitalier), de 3 ingénieurs des techniques de laboratoires et de 2 techniciens. Il a une triple mission de soins, de formation et de recherche.

I.2- MATÉRIELS

I.2.1- Population d'étude ou matériel d'étude

Notre population source était constituée de patients traités par des médicaments au CHU de Cocody. Notre population d'étude était constituée des patients du CHU de Cocody dont les EIM ont été notifiés à la sous-unité de Pharmacovigilance du service de Pharmacologie Clinique.

I.2-La fiche d'enquête

Les notifications spontanées ont été transcrites sur une fiche d'enquête anonyme et standardisée. Cette dernière a été élaborée, au service de Pharmacologie Clinique (**annexe 1)** et comportait 5 items axés sur :

I. Le déclarant : identité, service, qualification
II. Le patient : identité (3 premières lettres du nom), âge, sexe, lieu de résidence, antécédents, mode de vie
III. Les médicaments : nom, dosage, voie d'administration, posologie, dates de début et de fin de traitement, indications
IV. Les effets indésirables : nature, dates de survenue et de régression, gravité
V. L'évolution
VI. L'imputabilité : critères de l'OMS et critères français

I.3-METHODE

I.3.1-Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique.

I.3.2-Durée d'étude

Cette étude a duré 1 an et a couvert la période allant du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2017.

I.3.3-Paramètres étudiés

Ils ont concerné :

- la qualité des fiches de notification

- Le profil des déclarants

- Le profil des patients

- Le profil des médicaments incriminés

- Le profil des effets indésirables

- L'évolution

- le profil d'imputabilité des médicaments

I.3.4-Critères de sélection

- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude :

- Toutes les fiches de notifications recueillies auprès des praticiens hospitaliers du CHU de Cocody à l'unité de pharmacovigilance.

- Les fiches de notifications correctement renseignées avec les 4 items clés qui sont : les renseignements sur le déclarant, sur le patient, sur les effets indésirables et sur les médicaments suspectés.

- Les fiches de notification recueillies en 2017 durant la période d'étude par l'unité de pharmacovigilance du chu de Cocody.

Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- Les EIM survenus durant la période d'étude mais non déclarés

- Les EIM survenus en dehors de la période d'étude
- Les fiches de notification avec des données manquantes sur trois des 4 items clés.
- Les fiches de notification ne provenant pas du CHU de Cocody.

I.3.5-Déroulement de l'étude

Notre étude s'est déroulée en 3 phases principales

- **Autorisation**

Dans une 1ère phase, nous avons obtenu une autorisation écrite du Directeur Médical et Scientifique du CHU de Cocody après avoir élaboré et validé un protocole d'étude.

- **Formation et sensibilisation du personnel de soins**

Dans une 2ème phase, un programme de formation et de sensibilisation des professionnels de santé a été exécuté durant une semaine dans les services prescripteurs de médicaments. Ainsi, après avoir été sensibilisé sur l'importance de la pharmacovigilance, les professionnels de santé ont été formés sur :

- Les bonnes pratiques de pharmacovigilance
- La déclaration des effets indésirables
- Le circuit des fiches de notifications

Au terme de la formation, chaque service hospitalier a reçu des fiches de notifications.

- **Recueils des données**

Dans une 3ème phase, le service de Pharmacologie Clinique a recueilli les fiches de notification des EIM, soit après un appel téléphonique du déclarant, soit lors de

passages réguliers d'un membre de l'unité de pharmacovigilance dans les services hospitaliers.

Les informations recueillies sur les fiches de notifications ont été transcrites sur la fiche d'enquête puis validées (informativité et imputabilité) et enregistrées. La relation causale des médicaments suspectés a été établie selon la méthode référence de gradation (OMS) [41].

- **Analyse des données**

L'analyse des données a nécessité l'usage du programme EXCEL pour la saisie des informations et du logiciel STATA 12.0 pour le traitement statistique des données. Cela nous a permis de faire une analyse descriptive.

- Analyse descriptive

Elle a consisté, notamment à examiner les informations recueillies, à les ordonner et à les présenter sous forme de tableaux ou de graphiques afin d'observer les tendances générales.

- Analyse inférentielle

L'objectif visé par cette analyse était de répondre, du point de vue statistique, à notre question de recherche. Nous avons à cet effet utilisé le test de Khi deux (χ^2) de Bravais Pearson avec un seuil de significativité fixé à 5%.

CHAPITRE III : RESULTATS

III-1- **Résultats généraux**

En 2017, nous avons recueilli un total de 37 fiches de notification d'EIM provenant de 5 services du CHU de Cocody.

III-1.1- Qualité des fiches de notification

Tableau V: répartition des fiches de notification selon la qualité de l'observation

Fiches correctement remplies	Effectifs	Pourcentage (%)
Oui	24	64,86
Non	13	35,14
Total	**37**	**100,00**

64,86% des fiches de notification étaient correctement remplies (4 items indispensables renseignés) avec un score d'informativité de type NI 1 (18 fiches ; 49%), NI 2 (16 fiches : 43%) et NI 0 (3 fiches ; 8%).

II-1.2- Distribution des notifications dans l'année

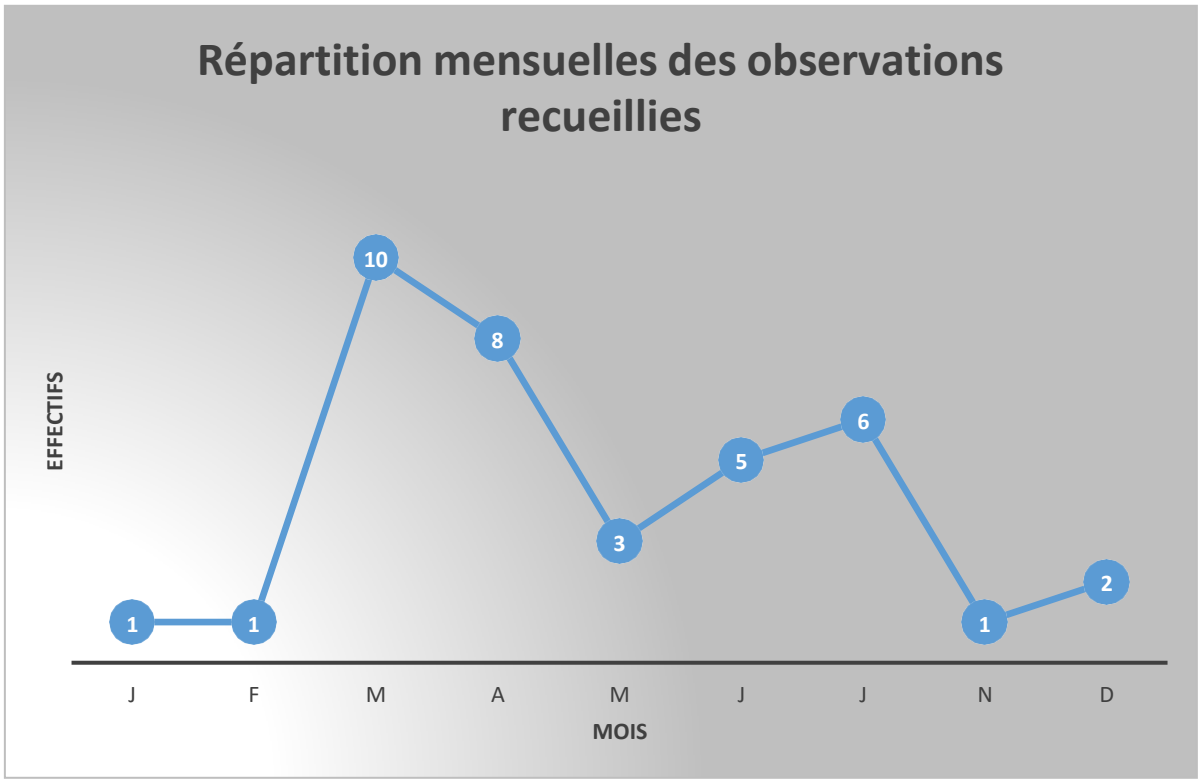


Figure 3: répartition mensuelle des fiches de notifications.

Le pic de notification a été enregistré en Mars 2017.

III-2- Résultats spécifiques

III-2.1-Profil des déclarants

La grande majorité des fiches de notifications (95%, n=35) a été renseignée par des médecins. En outre, le profil du déclarant n'était pas mentionné dans 2 fiches de notification.

❖ Qualification des déclarants

Tableau VI: répartition des déclarants selon leurs qualifications

Caractéristiques	Effectifs	Proportion (%)
Médecin générale	7	19
Interne	7	19
DES	10	27
Non spécifié	13	35
Total	**37**	**100,00**

Le profil des déclarants était mentionné avec leur titre sur 64,86% des fiches. Ainsi les Spécialistes étaient les principaux déclarant avec 27%, suivi des médecins généralistes et les internes avec 19 % des fiches de notification chacun

❖ **Services hospitaliers des déclarants**

Tableau VII : répartition des notifications selon le service du déclarant.

Services	Effectifs	Pourcentages (%)
Rhumatologie	18	48,64
Urgences Médicales	12	32,43
Réanimation	2	5,41
Pédiatrie	2	5,41
Non précisé	2	5,40
Gastro-entérologie	1	2,70
Total	**37**	**100,00**

48,64% des fiches provenaient du service de rhumatologie.

III-2.2-Profil des patients

❖ Données sociodémographiques

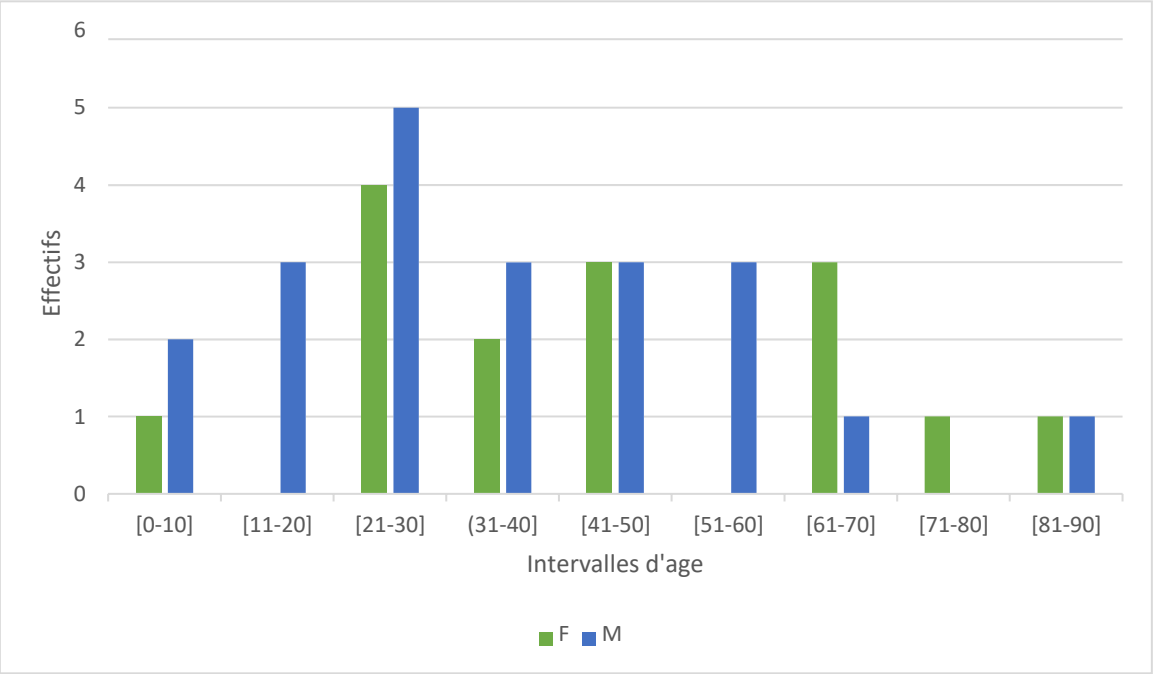


Figure 4 : répartition de la population par tranche d'âge et selon le sexe

La moyenne d'âge des patients était de 38 ans et la classe d'âge la plus représentée était celle de [21-30ans].

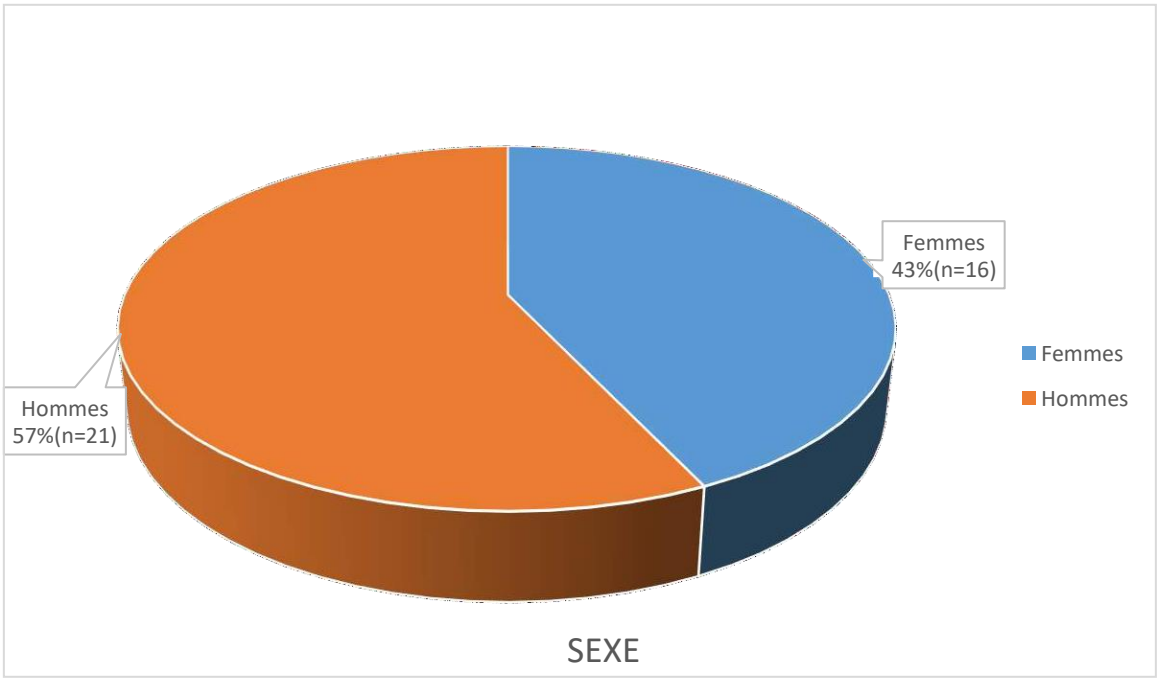


Figure 5 : répartition de la population selon le sexe.

Nous avons enregistré 57% de patients de sexe masculin soit n=21, avec un sexe ratio de 1,53.

❖ **Antécédents**

Tableau VIII: fréquence des antécédents

Antécédents médicaux	Effectifs	Proportion (%)
Aucun	13	35,14
Non précisés	12	32,43
Hypertension artérielle	3	8,11
Infection par le VIH	2	5,41
Ulcères Gastro-duodénal	2	5,41
Polyarthrite rhumatoïde	2	5,41
Diabète	1	2,70
Ostéoporose	1	2,70
Lupus systémique	1	2,70
Malnutrition	1	2,70
Hépatite virale B	1	2,70
Asthme	1	2,70

35,14% des patients n'avaient pas d'antécédent

❖ **Lieu de résidence des patients**

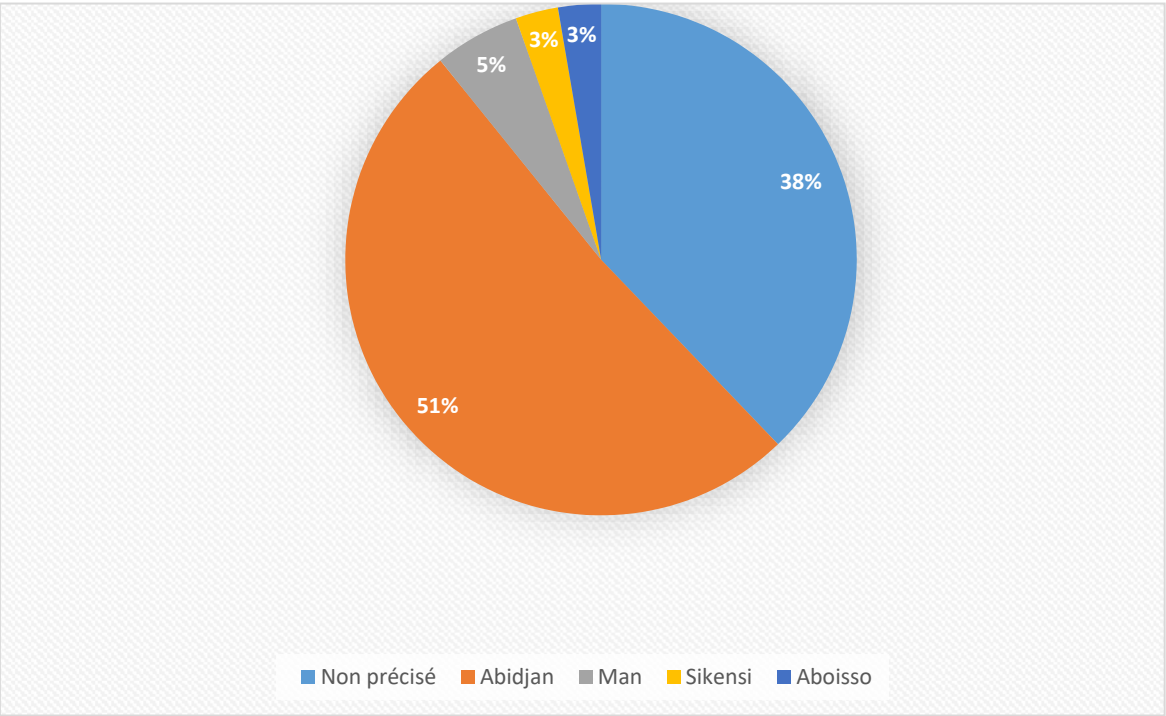


Figure 6 : répartition selon le lieu de résidence.

La plupart des patients résidait à Abidjan (n=19 ; 51%).

III-2.3-Profil des effets indésirables

III-2.3.1-Gravité des effets indésirables

Tableau IX: répartition des effets indésirables selon la gravité

EFFETS	EFFECTIFS	POURCENTAGE
NON GRAVES	**2**	**6%**
GRAVES	**27**	**72%**
SANS INFORMATION	**8**	**22%**
Total	**37**	**100%**

72% des effets indésirables étaient graves.

III-2.3.2 – <u>Nature des effets indésirables graves</u>

Tableau X : répartition des effets indésirables graves selon leur nature.

Effets indésirables	Manifestations	Classes thérapeutiques	Pourcentages
Digestifs	Nausées + Vomisssements	Tramadol (3)	22,22%
	Epigastralgie	Aceclofenac(1)	
	Diarrhée	Colchicine (2)	
Dermatologiques	Desquamation cutanée	Dynapar (1)	14,81%
	Syndrome de Lyell	-Cotrimoxazole(1) -Oméprazole(1)	
	Prurit généralisé	Dyslep (1)	

Neurologiques	Syndrome extrapyramidale	Artesunate/Amodiaquine(3)	18,51%
	Syndrome HTIC	Temgesic(1)	
	Syndrome délirant	Cortancyl (1)	
Ostéoarticulaires	Douleurs ostéoarticulaires	Bifosa(1) Prednisone(1)	7,40%
Cardiovasculaires	Choc anaphylactique	Néfopam(1) Cipotax(1)	7,40%
Néphrologiques	Hépatonéphrite	Artémeter/Luméfantrine(5)	25,92%
	IRA	AZT(1) Ciprodenk (1)	
Allergiques	Macroglossie	Métopimazine (1)	3,70%

35,13% des effets indésirables sont des effets dermatologiques.

III-2.3.3-Evolution des effets indésirables graves

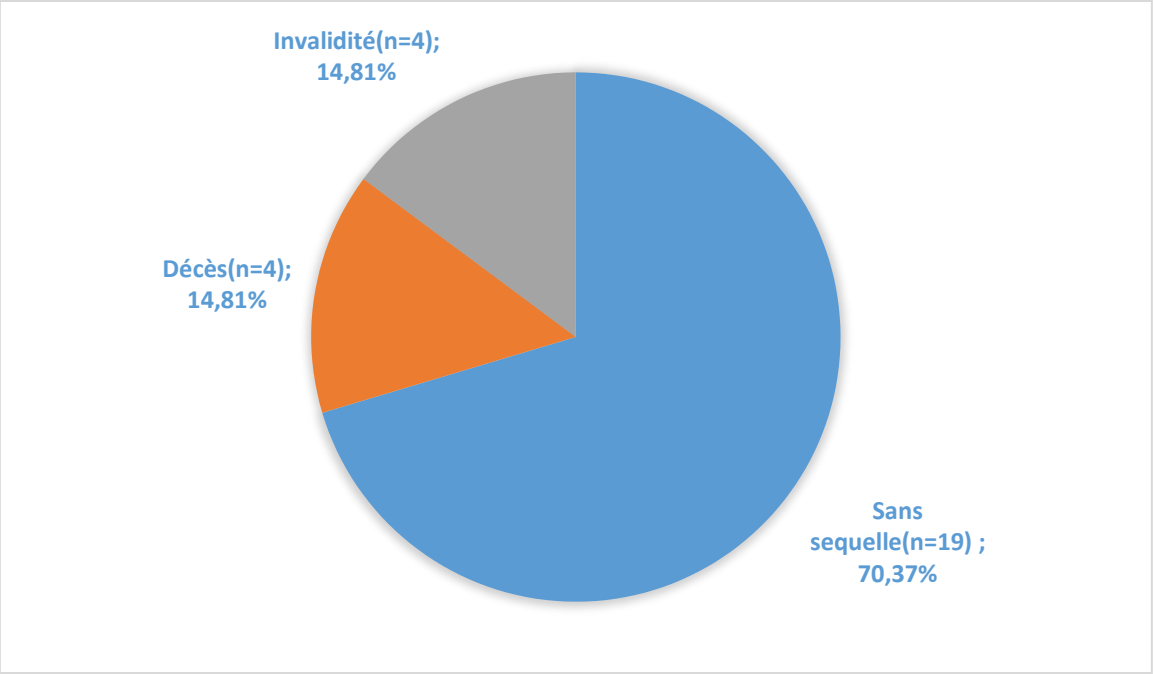


Figure 7 : ***évolution des effets indésirables selon la gravité***

51,35% des effets indésirables évoluaient vers la guérison sans séquelle.

III-2.4- Profil des médicaments ayant provoqués des effets indésirables graves

III-2.4.1-Classes thérapeutiques incriminées

Tableau XI : répartition des médicaments selon les classes thérapeutiques

Classes thérapeutiques	Médicaments incriminés	Effectifs	Pourcentages
Antalgiques	Tramadol(3) Temgesic(1) Nefopam(1)	5	18,51%
Antibiotiques	Cotrimoxazole(1) Cipotax(1) Ciprodenk(1)	3	11,11%
Antipaludiques	Artesunate/Amodiaquine(3) Artemeter/Luméfantrine(5)	8	29,62%
Antirétroviraux	AZT+3TC+LVP	1	3,70%
Antigoutteux	Colchicine	2	7,40%
AINS	Aceclofenac(1) Dynapar(1)	2	7,40%

Corticoides	Prednisolone	2	7,40%
Antiémétique	Vogalène	1	3,70%
IPP	Oméprazole	1	3,70%
Alendronate	Bifosa	1	3,70%
Antipsychotique	Dislep	1	3,70%

Les antipaludiques représentaient la classe thérapeutique la plus incriminée (29,62%).

Classes thérapeutiques selon l'organe

- **Effets indésirables cutanés.**

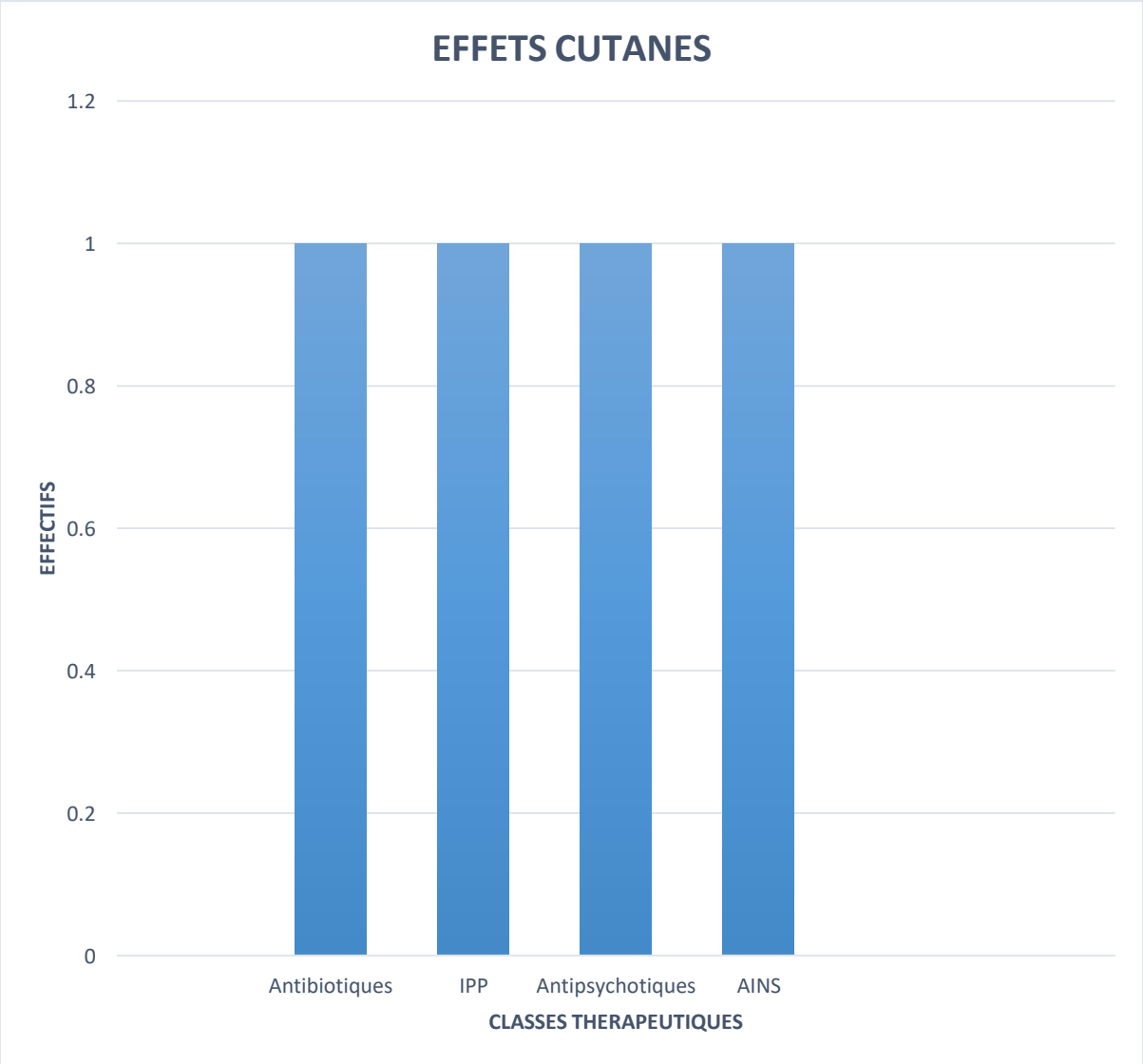


Figure 8 : nombre d'effets indésirables cutanés selon les classes thérapeutiques incriminées

Les antibiotiques, les antipsychotiques, les AINS et les IPP sont retrouvés en majorité dans la survenue des effets indésirables cutanés.

❖ **Effets indésirables digestifs**

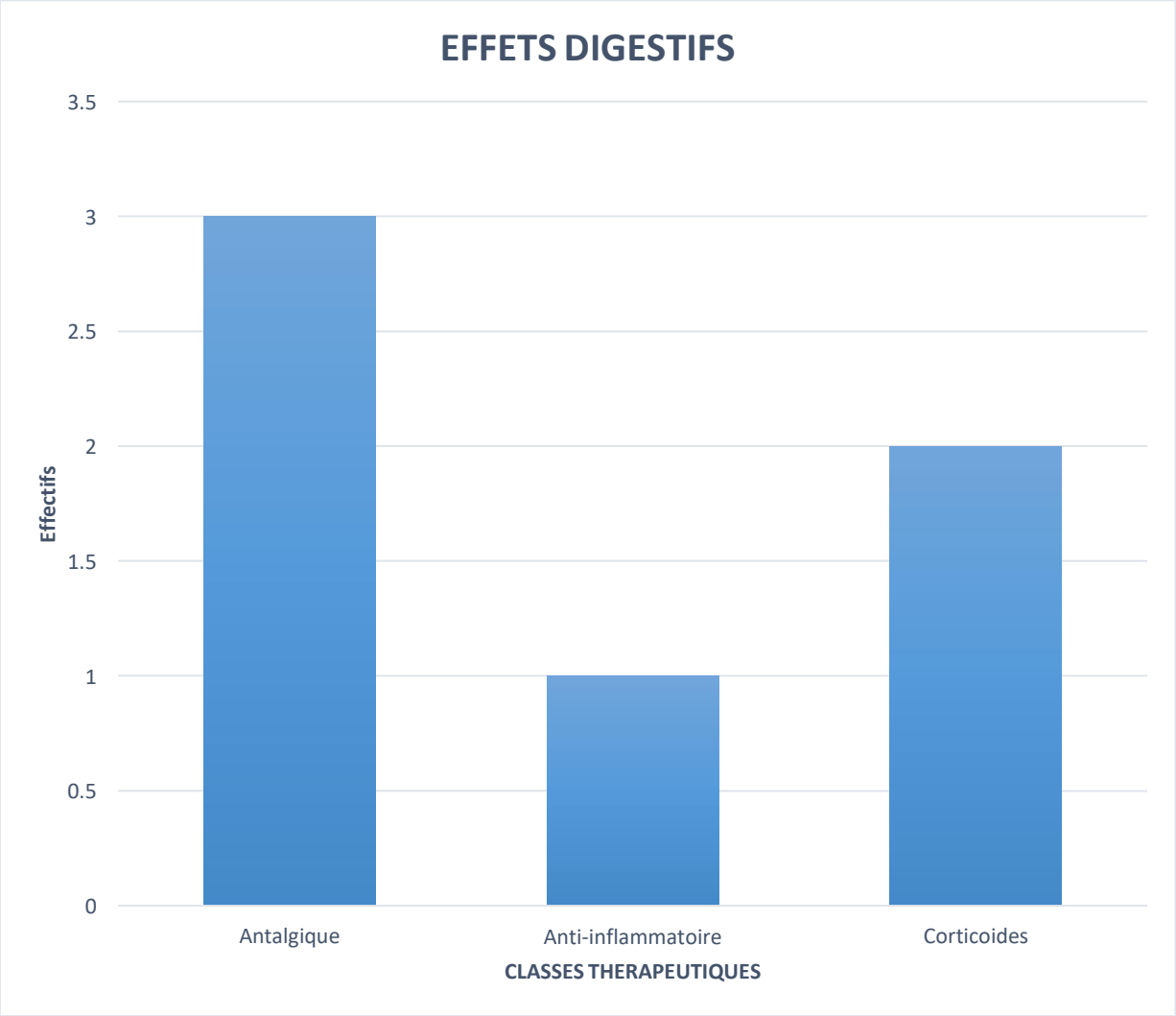


Figure 9 : **nombre d'effets indésirables digestifs selon les classes thérapeutiques incriminées**

Les antalgiques et les corticoïdes ont été les plus incriminés dans la survenue des troubles digestifs.

❖ **Effets neurologiques**

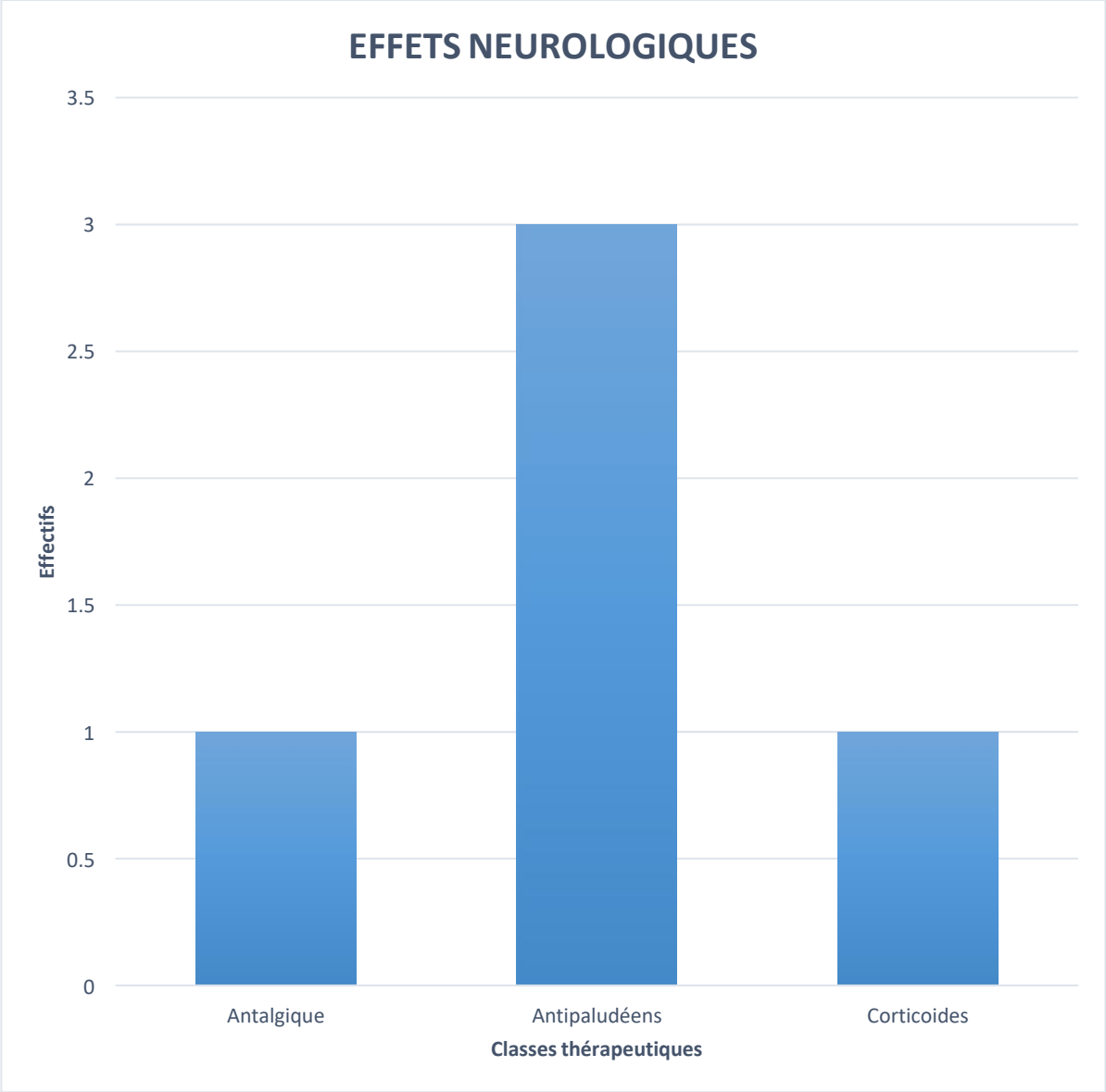


Figure 10 : **effets indésirables neurologiques selon les classes thérapeutiques incriminées**

Les antipaludiques représentaient la classe la plus incriminés de cette série.

❖ Autres Effets

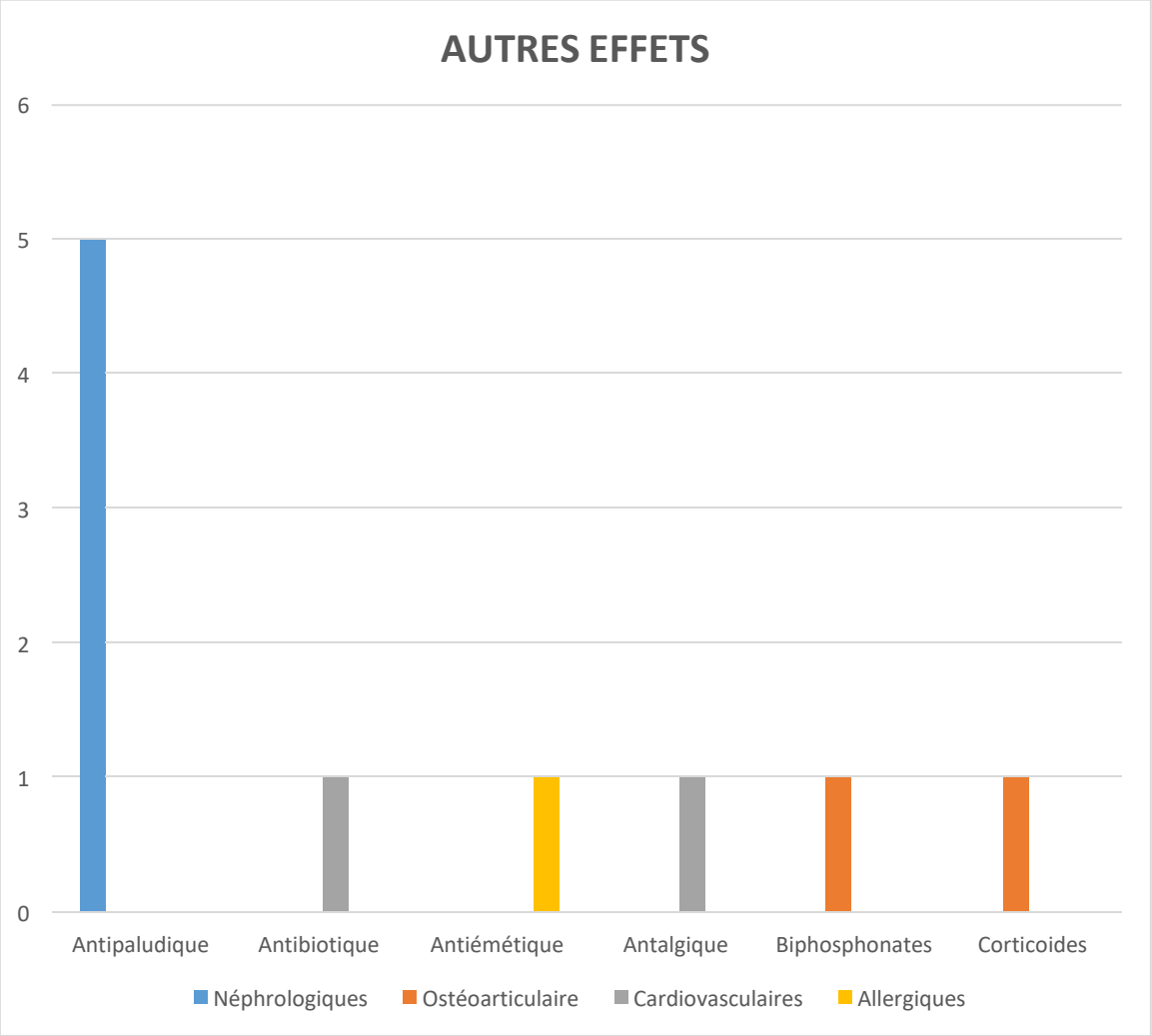


Figure 11 : autres effets indésirables selon leurs nombres et les classes thérapeutiques incriminés.

Les autres effets sont dominés par les effets néphrologiques avec comme classes incriminés les antipaludiques.

2-4- Score d'imputabilité

Tableau XII : imputabilité selon la méthode OMS

EFFETS INDESIRABLES		CAS	MEDICAMENTS INCRIMINÉS	SCORE D'IMPUTABILITE
Troubles digestifs	Nausées, vomissements, vertige	03	Tramadol	Probable
	Diarrhée	02	Colchicine	Probable
	Epigastralgie	01	Aceclofenac	Probable
Dermatologiques	Desquamation cutanée	02	Dynapar	Probable
	Syndrome de Lyell	02	Cotrimoxazole Omeprazole+ paracétamol	Probable Possible
	Prurit généralisé		Dyslep	Possible
Néphrologiques	Hépatonéphrite	05	Artemether-luméfantrine + ciprofloxacine Artemether-luméfantrine + Artemether-luméfantrine Artemether-luméfantrine + dihydroartémisinine, pipéraquine phosphate + Artemether-luméfantrine Arinate	Probable Probable Probable

			Artéméther- luméfantrin+ dihydroartémisinine, pipéraquine phosphate + quinine	Probable Probable
	Insuffisance rénale aiguë	02	Ciprofloxacine AZT+3TC+LPV	Possible Probable
Neurologiques	Syndrome extrapyramidal	03	Artésunate-amodiaquine	Probable
	Syndrome délirant	01	Prednisone	Probable
	Syndrome HTIC	01	Temgesic	
Allergiques	Macroglossie	01	Métopimazine	Probable
Cardiovasculaires	Choc anaphylactique	02	Néfopam Cipotax	Probable Probable
Ostéoarticulaires	Ostéonécrose	01	Prednisone	Probable
	Douleur ostéoarticulaire	01	Alendronate	Probable

CHAPITRE IV : DISCUSSION

I-LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE

Au cours de cette étude, nous avons été confrontés à certaines difficultés relatives à la qualité du remplissage des fiches de notification. En effet, dans 20 fiches, le profil des patients était partiellement renseigné au niveau de la situation géographique, des antécédents ou des paramètres biométriques. Pour 21 fiches de notification, les produits interrompus et réadministrés n'étaient pas mentionnés et dans 3 fiches de notification, le délai de survenue de l'EIM n'était pas mentionné. En revanche, l'effet indésirable était clairement libellé et décrit dans 36 fiches. Ces insuffisances sont inhérentes à la notification spontanée qui est une méthode passive de surveillance des EIM. Ce mode de surveillance a 2 inconvénients majeurs : l'absence de renseignements sur la totalité de la population exposée et la sous-notification des cas. Cette dernière pourrait expliquer le faible nombre de cas d'EIM notifiés dans notre travail. Au Mali, un taux de notification globale de 2,8% a été noté dans une étude de pharmacovigilance. Par ailleurs, des études ont permis d'estimer la sous-notification des cas d'EIM à 90% et 95 % selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des effets indésirables [24].

L'Upsalla Monitoring Center, l'organisme en charge de la notification internationale des effets indésirables médicamenteux, a révélé que les pays qui ont le meilleur taux de notification soumettent plus de 200 rapports pour 1 000 000 d'habitants par an [42]. Ces données sont très loin des taux de notifications relevé dans notre étude et montre l'ampleur de la sous notification des effets indésirables médicamenteux en Côte d'Ivoire.

II- DONNEES GENERALES

II- 1- Caractéristiques sociodémographiques

La population de notre étude était relativement jeune (âge moyen de 37,25 ans) et à prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,53. Nos données étaient comparables à celles d'une étude réalisée au Maroc qui avait estimé la moyenne d'âge des patients à 34,78 ± 21,01 ans mais avec une prédominance féminine [30]. Il est communément admis que l'âge des patients est un facteur de risque dans la survenue des EIM, particulièrement pour les formes graves. Ainsi, selon Hurwitz la fréquence des événements indésirables médicamenteux passe de 6,3 % au-dessous de 60 ans à 15,4% au-delà de 60 ans [32].

II-2- Caractéristiques des déclarants

Tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens et personnels paramédicaux) ont l'obligation de notifier les cas d'effets indésirables médicamenteux qu'ils rencontrent au cours de leurs pratiques professionnelles. Dans notre série, la qualification des déclarants, mentionnée dans 64,86% des fiches de notification a permis de relever que les médecins spécialistes étaient les principaux déclarants (41,66%), suivis des médecins généralistes (29,17%) et des médecins internes des Hôpitaux (29,17 %). En outre, il n'y avait aucune déclaration faite par des infirmiers, sages-femmes ou pharmaciens dans notre travail. Nos résultats différaient de ceux d'une étude malgache dans laquelle les médecins généralistes (63,3% des déclarations d'EIM) étaient suivis des médecins spécialistes (18,9 %) et des pharmaciens (1,2 %) [16]. A l'inverse, les médecins spécialistes et les pharmaciens avaient notifié respectivement 75% et 14% des EIM selon le rapport d'activités français de pharmacovigilance [29].

III- DONNEES SPECIFIQUES

III-1-Effets indésirables

Dans notre étude, les effets indésirables graves fréquemment rapportés étaient néphrologiques (25,92%), digestifs (22,22%), neurologiques (18,51%) et dermatologiques (17,81%). Ils étaient comparables à ceux relevés au Maroc. En effet, dans une étude menée à l'Hôpital Ibn Sina, les atteintes digestives (25,6%), cutanées (22%) et hématologiques (7%) étaient les EIM les plus couramment observés [28]. Dans notre série, la majorité des EIM déclarés étaient de nature grave (64,86%). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les EIM graves et/ou inattendus doivent être déclarés en priorité. La gravité de nos EIM était définie par une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation (50%), une invalidité (12,50%) et un décès (12,0%). Dans l'ensemble, l'évolution des EIM notifiés dans notre étude était marquée par une guérison sans séquelles (75%) et un décès (12,50%). La gravité des EIM soulignerait l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire rapide afin de réduire la morbi-mortalité des cas en pharmacovigilance. En règle générale, les EIM déclarés sont non graves dans la majorité des cas. A Madagascar, 93% des EIM notifiés étaient mineurs selon Bera M et parmi les EIM graves, 9% de cas avaient entraîné un décès et 85% des cas avaient nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Cependant, la majorité des EIM avaient connu une évolution favorable marquée par une guérison sans séquelles (80,6%) [16]

III-2- Médicaments incriminés

Dans notre étude, les classes médicamenteuses les plus incriminées étaient les, les antipaludiques (29,62%), antalgiques (18,51%), et les antibiotiques (11,11%). Ces classes étaient superposables à celles habituellement relevées dans les études de consommation des médicaments en Côte d'Ivoire [19]. Ces médicaments devraient

faire l'objet d'une surveillance active du point de vue de leurs tolérances afin de garantir leurs sécurités d'emploi. Il en serait de même, à Madagascar où 50% des effets indésirables rapportés étaient associés aux anti-infectieux (antihelminthiques, antibiotiques, antipaludiques et antituberculeux), les compléments alimentaires étant responsables de 27,40% des cas d'effets indésirables [16].

Concernant les médicaments pourvoyeurs d'EIM évitables, une synthèse bibliographique portant sur dix études menées chez des patients hospitalisés a noté que les antalgiques, les anticoagulants et les antibactériens étaient les classes médicamenteuses les plus impliquées [33, 34, 35,36]. Une bonne connaissance des propriétés pharmacologiques et des conditions d'utilisation de ces classes permettrait de réduire le risque de survenue des EIM.

III-3 La relation causale

Il existe différentes méthodes d'analyse de la relation causale des médicaments impliqués dans la survenue des effets indésirables. Une étude réalisée en 2013 sur les données de pharmacovigilance de 54 pays africains soulignait que la méthode OMS d'imputabilité, la méthode française d'imputabilité et la méthode de Naranjo étaient utilisées respectivement par 17, 8 et 4 pays. [27]. Cependant, la méthode OMS d'imputabilité reste très utilisée dans le monde par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS [14]. Dans notre étude, la méthode OMS nous a permis d'établir le degré de responsabilité des médicaments incriminés dans les différents effets indésirables notifiés par les professionnels de santé.

III-3-1-Les effets indésirables cutanés

Ils ont représenté 14,81% des effets indésirables notifiés dans notre travail. Ils comprenaient majoritairement le syndrome de Lyell avec 50% des cas, et le prurit généralisé 25% et la desquamation cutanée 25%. Parmi les médicaments impliqués,

le degré de responsabilité du cotrimoxazole était jugé probable dans la survenue du syndrome de lyell.

Le cotrimoxazole est une association de deux antibiotiques, le sulfaméthoxazole qui appartient à la famille des sulfamides et le triméthoprime, qui appartient à la famille des diaminopyrimidines. Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment pulmonaires, ORL, digestives, urinaires et génitales et pour le traitement prophylactique des maladies opportunistes chez les patients VIH positif.

Selon une étude menée au service de dermatologie du CHU de Treichville, le cotrimoxazole était impliqué, dans 22,1% des cas de toxidermies bulleuses chez les patients VIH positif [37]. Une surveillance accrue et une prise en charge de ces patients s'impose, de ce fait, sur le plan dermatologique.

III-3-2- Les effets indésirables rénaux

Dans notre série, les hépatonéphrites (25,92%) étaient fréquemment associées aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (artémether-luméfantrime ; dihydroartémisinine–pipéraquine) et à l'artésunate avec des scores d'imputabilité probable. Elles constituent un effet indésirable grave avec des facteurs favorisants qui ont été mis en évidence au cours d'une enquête nationale. Ainsi, la consommation d'au moins deux antipaludiques de façon concomitante ou successive, était significativement liée à la survenue de l'hépatonéphrite [38]. De même, la consommation d'un ou deux antipaludiques associés à une fluoroquinolone augmenterait le risque d'hépatonéphrite ou de fièvre bilieuse hémoglobinurique [17,38, 39].

III-3-3- Les troubles digestifs

Ils étaient dominés par les nausées et les vomissements (50%.) et étaient associés au tramadol avec un score d'Imputabilité probable dans notre étude. Le tramadol est un médicament agoniste des récepteurs mu et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est indiqué dans les douleurs modérées à sévères de l'adulte, et chez l'enfant à partir de 3 ans. Les troubles digestifs sont des effets indésirables fréquemment observés avec le tramadol. Nos résultats étaient superposables à ceux d'une étude française récente dans laquelle le tramadol était incriminé dans la survenue des troubles digestifs comprenant des nausées et vomissements, de la diarrhée, une constipation et des douleurs abdominales [26].

La colchicine était impliquée dans la survenue de diarrhée avec un rôle causal jugé probable dans notre étude. La colchicine est un alcaloïde extrait du colchique appartenant à la famille des poisons du fuseau. Son utilisation thérapeutique est essentiellement liée à ses propriétés antiinflammatoires, justifiant ses indications en prophylaxie et en traitement de l'accès aigu de goutte ou d'autres accès aigus microcristallins (chondrocalcinose, rhumatisme à hydroxyapatite). Ce médicament aux propriétés multiples agit principalement sur l'inflammation due à la présence de cristaux microscopiques dans les articulations (acide urique, calcium...).

Selon une étude réalisée en 2019 en France, les troubles digestifs de types nausée, vomissement et diarrhée étaient les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés et représentaient un signe de toxicité précoce qui devrait alerter le praticien. La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite (concentrations plasmatiques attendues à l'équilibre de 0,5 à 2,5 ng/ml) et la toxicité de la colchicine est décrite comme dose-dépendante. La posologie recommandée est de 0,5 à 3 mg/j chez l'adulte. Une dose ingérée de 0,5 à 0,8 mg/kg est fortement toxique[40].

La diarrhée observée au cours d'un traitement avec de la colchicine doit motiver la co-prescription quasi systématique d'un anti-diarrhéique.

Dans notre série, nous avons également rapporté des épigastralgies associées à l'aceclofénac avec une imputabilité probable. En raison de leurs propriétés pharmacologiques, les AINS sont l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites dans le monde. Leurs effets indésirables, multiples et variés sont répartis en deux catégories : les réactions allergiques ou pseudo allergiques rares et les effets secondaires dus à l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Parmi ces derniers, les complications digestives, notamment les hémorragies, les perforations et les sténoses sont considérés comme des effets indésirables graves. Ces complications digestives des AINS sont en partie évitables pour peu qu'on applique quelques règles simples : prescription raisonnée, association éventuelle d'une gastro protection (misoprostol, oméprazole), la prise de l'AINS au cours du repas en particulier chez les sujets à risque ou le recours aux anti-COX2, notamment les coxibs qui seraient moins gastrotoxiques que les AINS classiques [21].

III-3-4 -Les troubles neurologiques

Ils étaient dominés par le syndrome extrapyramidal dans notre étude et l'association artesunate-amodiaquine était incriminée dans la survenue de cet effet indésirable avec une imputabilité probable. Ces deux molécules utilisées en association ou en monothérapie avaient déjà été décrites dans la survenue du syndrome extrapyramidal au cours d'une étude publiée en 2012 dans une revue médicale Australienne [25]. D'où l'intérêt d'une surveillance médicale afin de détecter précocement ce syndrome et arrêter les médicaments qui en seraient responsables.

CONCLUSION

La Pharmacovigilance constitue l'un des programmes majeurs de l'Organisation Mondiale de la Santé car elle permet d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients, notamment en milieu hospitalier.

Notre étude a permis d'évaluer les notifications d'effets indésirables médicamenteux recueillies en 2017 au CHU de Cocody. Ces notifications sont des indicateurs de fonctionnement d'un système local de pharmacovigilance que le service de Pharmacologie Clinique a mis en place au CHU de Cocody. Ainsi, le nombre des notifications en 2017 et la qualité desdites notifications relevés dans notre étude étaient insuffisants malgré plusieurs séances de sensibilisation et de formations organisées par le service de Pharmacologie Clinique. De plus, l'existence d'effets indésirables médicamenteux graves déclarés par les professionnels de santé traduirait la nécessité de rendre fonctionnel le système national de pharmacovigilance en Côte d'Ivoire. Cela permettrait de réévaluer le rapport bénéfice-risque des médicaments et de prendre des décisions pour minimiser le risque médicamenteux. Dans l'attente, le passage régulier des animateurs de la pharmacovigilance dans les services du CHU de Cocody, la disponibilité des fiches de déclaration, le retour d'information sur les effets indésirables déclarés et l'existence d'une conduite à tenir précise en cas de survenue d'effets indésirables médicamenteux conduiraient à optimiser la pratique de la pharmacovigilance en milieu hospitalier.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

Au Ministère en charge de la santé et aux autorités sanitaires :

- Mettre en place un système de formation continue axée sur la sécurité d'utilisation des médicaments.
- Financer des études d'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés en Côte d'Ivoire.
- Rendre opérationnel le centre national de pharmacovigilance.

Aux directions des Centres Hospitaliers Universitaires.

- Financer les activités de recherche en matière de pharmacovigilance
- Mettre à la disposition des prescripteurs les fiches de déclaration des effets indésirables médicamenteux.
- Aider le service de pharmacovigilance à obtenir les outils d'évaluation en pharmacovigilance

Aux Médecins :

- Suivre les formations continues sur la pharmacovigilance.
- Surveiller l'efficacité et la tolérance des médicaments prescrits.
- Déclarer les effets indésirables qui surviennent au cours du traitement médicamenteux.
- Inciter les patients à signaler tous signes anormaux survenant après la prise d'un médicament.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Vial, T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie,2016; 71(2) :135–142.

2- OMS.The importance of pharmacovigilance [En ligne] . 2002.

3- Arrêté n°070 MSLS/CAB du 14 mai 2013, portant création, organisation, attribution et fondement du projet de sante dénommé centre national de pharmacovigilance.

4- La pharmacovigilance dans le monde.Centre régionnal de pharmacovigilance Nord-Pas de Calais. 2020.

5- Soyer J, Labarre JS, Mégrourèche E ,Pettersen-Coulombe F ,Lebel D ,Bussières JF. Revue de littérature sur la pharmacovigilance 2008-2018, Annales de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, 31 Mai 2018, p1-26.

6- Caron J., Rochoy M., Gaboriau L., et Gautier S., (2016). Histoire de la pharmacovigilance. Thérapie, 71 (2), 123- .

7- Organisation mondiale de la Santé Genève. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments, Perspectives Politiques de l'OMS sur les médicaments, Octobre 2004

8- O. El Bouazzi. Les Effets Indésirables: Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. European Scientific Journal. Juin 2020 ; p260.

9- Guide nationnal de pharmacovigilance, Décembre 2010, Sénégal. https://www.dirpharm.net/images/sampledata/pdf/pharmaco/Guide%20de%20pharmacovigilance.pdf].

10- Decret n°2018-926 du 12 Décembre 2018 portant organisation et fonctionnement de l'autorité ivoirienne de régulation pharmaceutique

11- Ministère de la santé et de l'hygiène publique (2010) Arrêté No. 211/MSHP/CAB du 24 Novembre 2010, modifiant le décret No. 249 MSP. DSPH du 18 Novembre1988, portant création d'une commission nationale de pharmacovigilance.

12- Ministère de la santé et de l'hygiène publique(2010) Arrété No. 210/MSHP/CAB of 24 Novembre 2010, modifiant le décret No. 16MSHP/CAB du 10 Février 2009 portant création, organisation et fondement du système national de pharmacovigilance

13- Arrêté n°070 MSLS/CAB du 14 mai 2013, portant création, organisation, attribution et fondement du projet de sante dénommé centre national de pharmacovigilance].

14- Kouakou n'da Kouadio Achille, Évaluation de 5 méthodes d'imputabilité des vaccins rougeole-rubéole dans la survenue des MAPI, Thèse de doctorat. Abidjan, Cote d'ivoire : Université Alassane Ouattara de Bouaké ; 2019

15- R.S. Bencheikh. Imputabilité concept de base et méthode, Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

16- BERA Marie Andronick, Situation de la notification des effets indésirables médicamenteux au centre national de pharmacovigilance de Madagascar 2008-2009, Thèse de doctorat en Pharmacie. Antananarivo, Madagascar : Université d'Antananarivo ; 2011.

17- Filloux C., Géniaux H., & Buxeraud J. Risques associés aux fluoroquinolones. Actualités Pharmaceutiques.2019. 58(588), 53-55.

18- R. Soulaymani . Généralité sur la notification spontanée. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.

19- N'Guessan-Irié A., Yavo J.-C., Amari A., & Yapi, A.Bilan d'une décennie d'alertes médicamenteuses en Côte d'Ivoire de 2001 à 2010.2012. Thérapie, 67(3), 251–256.

20- Abrogoua DP, Sangaré AY, Doffou E. Analysis of drug dispensing by risk management method at three teaching hospitals in Abidjan, Cote d'Ivoire. Journal of Pharmacy and Biological Sciences. Décembre 2016. 11: 51-58.

21- L. Kaboré, T. M. Yaméogo, I. Sombié, et al. , Plaidoyer pour un renforcement du système de pharmacovigilance au Burkina Faso. Santé publique volume 29 / N°6. 2017.

22- O. El Bouazzi. Les Effets Indésirables: Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. European Scientific Journal. June2020. p260.

23- Eric B., Auguste A., Mamadou T. and Mocket E., Comparative Perception of Pharmacovigilance by Physicians versus Paramedical Professions in Ivory Coast. Pharmacology & Pharmacy.2017 .10, 416-426.

24- Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au CHU du Point G,Kamgo Jeubou Marcelle, Thèse de doctorat en Pharmacie.Bamako,Mali : Université de Bamako .2011.

25- McEwen. Artesunate and amodiaquine associated extrapyramidal reactions: a series of 49 cases in vigibase. Drug Safety.2012.35 (8):667-675.

26- Moulis florence et coll ; effets indésirables « graves » du tramadol : bilan d'activité 2011 – 2015 de pharmacovigilance en France.2017.72(6) :615-624.

27- R. Soulaymani , M. Squalli, R. Ouled Errkhis, S. Skalli, R. Benkirane, A. Khattabi. Pharmacovigilance in Africa Contributing Factors for it's development.2013.

28- Les évènements indésirables médicamenteux graves en milieu hospitalier: Etude prospective de six mois du 01/01/07 au 30/06/07 au sein de neuf services au CHU Hassan II de Fès, DAHBI Ilham, Thèse de doctorat en Pharmacie. Rabat, Maroc : Université Mohammed V-Souissi ; 2008.

29- Affsaps. Rapport d'activité française. Affsaps, 2008 : 1-6.

30- Ministère de la santé et de l'hygiène publique. Extrait de manuel d'animation du réseau de notification spontanée ciblée des effets indésirables des produits de la santé de reproduction et des gestions des effets indésirables. P 15. Disponible sur: www.pndap.ci.

31- Ministère de la santé et de l'hygiène publique. Extrait de manuel d'animation du réseau de notification spontanée ciblée des effets indésirables des produits de la santé de reproduction et des gestions des effets indésirables. P 17. Disponible sur: www.pndap.ci.

32- N. Hurwitz. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. Br. Med J 1969 ; 1 : 536-49

33- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. (1995).Incidence of advers drug events and potential adverse drug events .Implication for prevention .ADE Prevention Study croup,JAMA ,274,1,29-34

34- Pearson, Pittman DJ, Longley JM, et al. (1994)Factors associated with preventable adverse drug reactions ,Am J Hospital Pharm, 51,18.2268.2272

35- Seeger JD, Kong SX ,Shumock GT (1998).Characteristics associated with ability to prevent advers drug reactions in hospitalized patients ,Pharmacotherapy ,18,6.1284-1289

36- Cullen DJ, bates DW, Leape LL (2000) prevention of adverse drug events a decade of progress in patient safety, J Clin Anesth, 12, 8,600-614.

37- Kourouma S.et coll. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell : étude de 185 cas au CHU de Treichville (Abidjan, Côte d'Ivoire) ; Médecine et Santé Tropicales. 2014. 24 : 94-98.

38- Kamagaté M et coll. Hépatonéphrite au cours du traitement de paludisme par les combinaisons thérapeutiques à partir d'une base de données de pharmacovigilance .2017. 563-571.

39- Daubrey-Potey Th., Die-Kacou H., Kamagate M., Vamy M., Balayssac E. et al. Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan : à propos de 41 cas. Bulletin Socio Pathologie Exotique, 2004, 97, 5, 325-328.

40- Allard M. et al Intoxication à la colchicine : importance des conditions initiales pour la prise en charge. Toxicologie Analytique et Clinique.2019.

41- Uppsala Monitoring Center (UMC). National Pharmacovigilance system. UMC, 1999.

42- WHO, CAPM Généralités et aperçu sur les différentes méthodes d'imputabilité, www.capm.ma.

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

Numéro d'identification :

I- DONNEES DU DECLARANT

1- Profil du déclarant

- ☐ Médecin
- ☐ Pharmacien
- ☐ Infirmier
- ☐ Sage-femme
- ☐ Autres

2- Statut du déclarant

- ☐ Médecin spécialiste
- ☐ DES
- ☐ Interne
- ☐ Assistant
- ☐ Professeur

3- Service :

II- DONNEES SUR LE PATIENT

A- IDENTITE

1-Initiales

1- Age : Sexe :

2- Poids : Taille :

3- Lieu d'habitation :

4-Antécédents :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Mode de vie :

5-Téléphone :

III- DONNEES MEDICAMENTEUSES

A-MEDICAMENTS SUSPECTES

1-Dénomination commune internationale :

2-Nom commerciale et dosage

3-Voie d'administration

4-Posologie

5-Date de début de la prise

6-Date de fin de la prise

7-Indication

B-PRODUITS INTERROMPUS ET READMINISTRES

1-Nom commercial ou DCI

2-Date d'arrêt du médicament

3-Date d'arrêt de l'effet indésirable

4-Réintroduction du médicament

OUI NON

5-Posologie après réintroduction

6-Réapparition des signes après réintroduction

OUI NON

IV- EFFETS INDESIRABLES

1- Libéllé de l'effet indésirable : …….

2- Date de survenue : …….

3-Date de fin : …….

4-Gravité

1- Non grave 2-Grave

V- EVOLUTION

1-Guérison sans séquelles

2-Décès dus à l'effet

3- Décès sans rapport avec l'effet

4- Sujet non encore rétabli

VI-IMPUTABILITE : Selon la méthode OMS

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples, 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 je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



LU ET APPROUVE,

Le Président du Jury

Prof. EHOLIE Serge Paul

Vu

Le Doyen de l'UFR Sciences Médicales d'Abidjan

Prof. NANDJUI Manse Béatrice

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY de COCODY

Prof. Abou KARAMOKO

RESUME

Introduction

Selon l'OMS, les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent environ 5% des causes d'hospitalisations dans le monde. Dans ce contexte, la surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM) reste un enjeu majeur de santé publique. D'où l'intérêt de notre travail.

Objectif général

Evaluer les EIM notifiés spontanément à l'unité de Pharmacovigilance du CHU de Cocody

Méthodologie

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique basée sur les fiches de notification recueillies au CHU de Cocody. Après une analyse qualitative et quantitative de ces fiches, la relation causale des médicaments impliqués a été déterminée à l'aide de méthode OMS d'imputabilité.

Résultats et commentaires

Sur les 37 notifications recueillies, 35 ont été établies par des médecins (95% des déclarants) et la plupart des notifications provenaient du service de rhumatologie (18 fiches). La moyenne d'âge de la population d'étude était de 38 ans et le sexe masculin était majoritairement représenté avec un sexe ratio de 1,53. Les effets indésirables les plus fréquents étaient cutanés (32%) et 64,86% des effets indésirables étaient graves. Les effets indésirables notifiés ont évolué vers 75% ont connu une guérison sans séquelle (75%) et ont mis en cause principalement des antalgiques (43,24%).

Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer le système de pharmacovigilance mis en place au CHU de Cocody au cours de l'année 2017. Ainsi, le nombre et la qualité des notifications restent insuffisants malgré les formations sur la pratique de la pharmacovigilance. D'autre part l'imputabilité des médicaments impliqués a été influencée négativement par la qualité des notifications.

MOTS CLÉS : Médicaments-Effets secondaires- Imputabilité –Pharmacovigilance- Abidjan, Cote d'Ivoire.

ABSTRACT

Introduction

According to WHO, adverse drug reactions (ADRs) account for about 5% of the causes of hospitalizations worldwide . In this context, the monitoring of adverse drug reactions (ADRs) remains a concern major public health issue. Hence the interest of our work.

Main objective: Evaluate the ADRs spontaneously notified to the Pharmacovigilance unit of the Cocody University Hospital

Methodology:

This is a cross-sectional descriptive and analytical study based on notification forms collected at Cocody University Hospital. After a qualitative and quantitative analysis of these sheets, the causal relationship of the drugs involved was determined using the WHO accountability method.

Results and comments:

Out of the 37 notifications collected, 35 were drawn up by doctors (95% of the declarants) and most of the notifications came from the he rheumatology department (18 files). The mean age of the study population was 38 years and the male sex was predominantly represented with a sex ratio of 1.53. The most common sides effects were cutaneous (32%) and 64.86% of the side effects were serious. The reported adverse effects evolved to 75% were cured without sequelae (75%) and mainly involved analgesics 43.24%.

Conclusion

Our study made it possible to assess the pharmacovigilance system put in place at Cocody University Hospital in 2017. Thus, the number and quality of notifications remains insufficient despite training in the practice of pharmacovigilance. On the other hand, the attribution study made it possible to highlight a causal relationship between the adverse effects and the taking of the offending drugs

KEY WORDS: Drugs-Side effects- Accountability –Pharmacovigilance- Abidjan, Cote d'Ivoire