



RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahlab
Faculté de Médecine
Département De Pharmacie

----oOo----

THÈSE D'EXERCICE
PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

TITRE :
**ÉTUDE DE CAS DE PHARMACOVIGILANCE : SITUATION MONDIALE
ET ACTIONS NATIONALES**

Soutenu par :

Ferroukhi Abderraouf

Nebbaa Abdelkader

Djerfaf Youcef

----oOo----

Encadré par :

Dr NACERA BAGHLI - maître assistante en Pharmacologie

JURY :

Président : Dr ACHOUAK GHORAB - maître assistante en Pharmacologie

Membre : Dr AMEL BRIKI - maître assistante en Pharmacologie

Session : Septembre 2022

REMERCIEMENT

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toutes nos reconnaissances.

Avant tout, Nous tenons de remercier notre Dieu qui grâce à lui on a pu accomplir ce travail.

*Nous tenons aussi à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Dr **N. BAGHLI** pour sa patience, sa disponibilité, ses judicieux conseils, et surtout son aide durant ce travail. Qu'elle trouve ici notre estime et notre profond respect.*

*Nous tenons aussi à remercier vivement, Dr **A. GHORAB** de nous avoir honorés en présidant ce jury.*

*Dr **A. BRIKI** qui nous ont fait le grand honneur d'examiner ce travail.*

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Merci infiniment.

DÉDICACES

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. Qu'Allah vous protège, vous accorde une longue vie et qu'il me donne l'énergie pour vous satisfaire et essayer de vous offrir une petite chose pour tout ce que vous m'avez offert.

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

A toutes mes amis du promo 2016/2017, Je vous remercie énormément pour votre soutien dans les difficultés qu'on a vécu tous ensemble.

A mes amis Abdelkarim , Ziad , Amine , Riadh , Hamlaoui , Mouh pastori . Rien à écrire, mais beaucoup à comprendre, c'était toujours le concept de notre forte amitié,

A tous ceux qui ont enrichi mon expérience universitaire, ceux qui étaient le sujet de mes beaux souvenirs durant cette période, notre trinôme, mes amis, mes collègues.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, Merci d'être toujours là pour moi.

Ce modeste effort est dédié à vous.

Abdel-Kader Nebbaa

DÉDICACES

Ce projet est dédié à nos parents qui n'ont jamais manqué de nous apporter un soutien moral, de répondre à tous nos besoins pendant la période où nous avons développé notre thèse et de nous apprendre que même la plus grande tâche peut être accomplie si elle est faite un pas après l'autre.

Nous consacrons ce projet à tous ceux qui ont travaillé d'arrache-pied pour nous aider à le réaliser.

Youcef Djerfaf

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail :

Tout d'abord je remercie notre grand Dieu pour tout qui grâce à lui on a pu effectuer ce travail,

A mes chers parents,

Vous êtes ma source de bonheur et de courage et de fierté, mes meilleurs amis et la lumière qui me guide dans la vie et c'est grâce à vous que je suis là aujourd'hui, merci pour tout,

Qu'Allah vous protège et vous accord une longue vie plein de santé et de bonheur, et qu'il me donne la force pour être au niveau des sacrifices et des efforts que vous avez fournis pour que j'arriverai à écrire ces mots dans ma thèse de graduation,

A mes chers frères Mohammed Anis et Abde Ssamie et ma sœur Soumia,

Vous étiez et vous restez toujours ma source de confiance, mon coin de référence et les personnes les plus proches à mon cœur,

A ma nièce Célia,

Tu es mon trésor et ma source de joie,

A toute ma famille proche et lointaine,

Vous êtes la meilleure famille. je ne trouve pas les mots pour vous remercier pour tous ce que vous m'avez offert et vous rester toujours à mes côtés,

A Mohammed Abde Errachid lounis et Abde el Kader,

A mon ami bilbel qui m'a toujours encouragé,

Au Dr A. Kendil, Elle nous a aidés avec des informations de terrain précieuses qui ont été suffisantes pour enrichir notre mémoire,

Au Dr A. ould Baba Ali, Pour sa confiance, il m'a permis d'apprendre mon métier,

A mes amis Ahmed et Abde Errahim, Qui m'ont assisté durant mon stage en officine,

A notre trinôme, Pour cette merveilleuse et inoubliable année, notre collaboration et notre entente sans faille nous a permis de mener à bien la réalisation de notre projet,

A toutes mes amis du promo 2016/2017, et à tous ceux qui ont contribué à faire ce travail.

Abderraouf Ferroukhi

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE	
LISTE DES ABREVIATIONS.....	i
LISTE DES FIGURES.....	iii
LISTE DES TABLEAUX.....	iv
INTRODUCTION.....	1
Partie théorique.....	2
Chapitre 1	
• Introduction à la pharmacologie générale.....	4
I. Médicament.....	5
1. Définition.....	5
2. Origine.....	5
2.1. Médicaments d'origine végétale.....	5
2.2. Médicaments d'origine animale.....	5
2.3. Médicaments d'origine microbiologique.....	6
2.4. Médicaments d'origine minérale.....	6
2.5. Médicaments d'origine synthétique.....	6
2.6. Médicaments d'origine biotechnologique.....	6
3. Catégories de médicaments.....	7
4. Différentes formes des médicaments.....	7
5. Mode d'administration des médicaments.....	7
6. Composition des médicaments.....	9
II. Risques liés à l'administration d'un médicament	10
1. Définition.....	10
1.1. Effets indésirables.....	10
1.2. Événements indésirables.....	10
1.3. Interactions médicamenteuses.....	11
1.4. Méusage.....	11
1.5. Erreurs médicamenteuses.....	12
1.6. Surdosage.....	12
1.7. Abus.....	13
2. Classification des Effets indésirables.....	13
2.1. Selon la fréquence.....	13
2.2. Selon la nature des effets indésirables médicamenteux.....	13
2.3. Selon le mécanisme de survenue.....	14
2.4. Selon la prévisibilité.....	15
2.5. Selon l'évitabilité.....	15

2.6.	Selon la gravité.....	16
2.7.	Selon l'organe touché.....	16
3.	Surveillance des effets indésirables.....	17
3.1.	Avant AMM.....	17
3.2.	Post AMM.....	18
3.3.	Notion de médicaments sous surveillance renforcée.....	19

Chapitre 2

I.	Pharmacovigilance.....	21
1.	Définition.....	21
2.	Historique de la pharmacovigilance.....	21
2.1.	Le drame du thalidomide.....	21
3.	But de la pharmacovigilance.....	22
4.	Missions de la pharmacovigilance.....	23
4.1.	Mission de détection.....	23
	• Détection Passive.....	23
	a. Notification Spontanée.....	23
	b. Série de cas.....	23
	• Recueil intensif des effets indésirables médicamenteux.....	23
	• Détection active.....	24
	a. Programme de gestion du risque médicamenteux.....	24
	b. Contrôle systématique des effets indésirables médicamenteux.....	24
	c. Registres.....	24
4.2.	Mission d'alerte.....	24
4.3.	Mission de recherche et d'étude.....	25
4.4.	Mission d'information et de prévention.....	25
5.	Intérêt pharmacovigilance.....	25
5.1.	Intérêt pour le patient.....	25
	• Bénéfice individuel.....	25
	• Bénéfice collectif.....	25
5.2.	Intérêt pour le clinicien.....	25
5.3.	Intérêt pour le système de santé.....	25
II.	Organisation de la pharmacovigilance.....	26
1.	A l'échelon international.....	26
1.1.	Selon l'OMS.....	26
1.2.	Selon la FDA.....	26
1.3.	Selon l'EMA.....	27
	• Acteurs du système de pharmacovigilance en Europe.....	28
	• Création du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance PRAC.....	28
	• Cheminement des recommandations du PRAC.....	29

1.4.	Selon le PMDA.....	30
•	Early post marketing phase vigilance (EPPV).....	30
•	Enquête sur l'expérience clinique (CEI).....	30
•	Utilisation spécifique et essais cliniques post-marketing.....	31
2.	A l'échelon national.....	31
2.1.	Selon le CNPM.....	31
2.2.	La déclaration des effets indésirables.....	32
2.3.	Détection du signal.....	33
2.4.	Organisation d'une pré-enquête.....	33
2.5.	Organisation d'une enquête.....	34

Chapitre 3

I.	Gestion d'une alerte de pharmacovigilance.....	36
1.	Alerte.....	36
1.1.	Définition.....	36
1.2.	Sources d'alerte.....	37
2.	Évaluation d'une alerte.....	39
3.	Prise de décision.....	40
3.1.	Critères à considérer pour la prise de décision.....	40
•	La nouveauté de l'association d'événements médicamenteux.....	40
•	L'impact sur la santé publique.....	40
•	La force de la preuve.....	40
•	L'attention du grand public et médias.....	40
3.2.	Mesures réglementaires possibles.....	42
•	Suspension-Retrait d'AMM/Arrêt de commercialisation.....	42
•	Modification du RCP/Notice.....	42
•	Inscription sur une liste des substances vénéneuses.....	42
•	Restriction de la prescription / utilisation.....	42
•	Modification du conditionnement médicamenteux.....	42
•	Réévaluation du Rapport Bénéfices / Risques.....	42
•	Mise en place et suivi d'un plan de gestion des risques.....	43
II.	Circuit de la pharmacovigilance.....	43
1.	Détection des effets indésirables médicamenteux.....	43
2.	Processus de transmission.....	43
2.1.	Eudravigilance (l'union européenne).....	44
2.2.	VigiAccess (OMS).....	44
2.3.	DAEN TGA (l'australie).....	44
2.4.	Lareb (Pays-Bas).....	44
2.5.	Canada vigilance (Canada).....	45
3.	Traitement des notifications.....	45

3.1.	Notion d'imputabilité.....	45
3.2.	Méthode de calcul d'imputabilité.....	46
3.3.	Méthodes d'imputabilité utilisées en routine.....	47
3.4.	Méthode d'imputabilité française (usitée en Algérie).....	47
3.5.	Principe de la méthode française.....	47
	● Score d'informativité : NI.....	48
	● Imputabilité intrinsèque.....	48
	a. Critères chronologiques.....	48
	b. Critères sémiologiques.....	50
	c. Score d'imputabilité intrinsèque.....	50
	● Imputabilité extrinsèque.....	51
4.	Communication de sécurité.....	52
5.	Implication des acteurs de pharmacovigilance dans le circuit.....	53
5.1.	Autorité/Centre de pharmacovigilance.....	53
5.2.	Industrie.....	53
5.3.	Professionnels de santé et sociétés savantes.....	54
5.4.	Patients et associations de patients.....	54
	Partie pratique.....	55
	I. Objectifs.....	56
	II. Matériels et Méthodes.....	56
	III. Résultats.....	59
	IV. Discussion.....	101
	CONCLUSION.....	106
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	108
	LISTES DES ANNEXES.....	118
	ANNEXES.....	119
	RESUME.....	180

GLOSSAIRE

Agranulocytose :

Disparition totale des granulocytes neutrophiles. Le mécanisme physiopathologique implique le développement d'anticorps anti-granulocytes en présence du médicament responsable lors d'une prise initiale sensibilisante.

Amélie :

Malformation congénitale caractérisée par l'absence totale des quatre membres.

Anévrisme :

Est la dilatation localisée d'une artère, sous forme d'une poche reliée au reste de l'artère par une zone plus étroite. Cette dilatation progressive fragilise la paroi de l'artère qui, à partir d'une certaine taille, peut se fissurer ou se rompre, provoquant une hémorragie.

La dissection aortique :

Est une maladie qui est souvent liée à une hypertension sévère non traitée adéquatement ou qui provient d'une maladie de naissance. C'est une situation relativement rare, mais elle nécessite un diagnostic et un traitement immédiat. L'aorte est le plus grand vaisseau du corps humain.

La gangrène gazeuse : Est une infection menaçant le pronostic vital du tissu musculaire, essentiellement provoquée par une bactérie anaérobie, *Clostridium perfringens*, et par plusieurs autres espèces de *Clostridium*. La **gangrène gazeuse** peut apparaître suite à certains types de chirurgie ou de blessures.

Phocomélie :

Malformation caractérisée par l'atrophie des membres, mains et pieds semblant s'attacher directement sur le tronc.

Micromélie ou brachymélie : Malformation congénitale caractérisée par le raccourcissement d'un ou de plusieurs membres ou segments de membres.

Médicament biosimilaire :

Un médicament biosimilaire est un biomédicament de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence déjà autorisé. Il est issu de sources biologiques modifiées par génie génétique grâce à des organismes vivants « reprogrammés » à des fins thérapeutiques : anticorps monoclonaux, protéines recombinantes et vaccins recombinants.

Régurgitation aortique : Est une fuite de la valvule aortique.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABOUT : Accurate Balanced Open Understandable Targeted.
ACSoMP : Advisory Committee for Safety of Medicinal Product.
AMM : Autorisation de mise sur le marché.
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
AI : Autorisation d'Importation.
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation.
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance.
CEPS : Comité économique des produits de santé.
CHMP : Comité des produits à l'usage humain.
CIOMS : The Council for International Organizations of Medical Sciences.
CRI : Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité.
CTD : Document technique commun.
CNP : Commission National de Pharmacovigilance.
CNPV : Centre National de Pharmacovigilance.
CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance.
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance.
DAEN : Database of Adverse Event Notifications.
DMP : Direction des médicaments et de la pharmacie.
DCI : Dénomination commune internationale.
DUI : drug use investigation.
EI : Événement indésirable.
EIM : Effets indésirables médicamenteux.
ELD : Evaluation and Licensing Division.
EM : Etats membres.
EMA : Agence européenne des médicaments.
EPI : Etablissements pharmaceutiques industriels.
EPPV : Early post marketing phase vigilance.
FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.
FQ : Fluoroquinolones.
ICD : International classification of diseases.
ICSR : Rapports de sécurité des cas individuels (Individual Case Safety Report).
MAHs : Marketing Authorization Holders.
MAP : minimization action plan.
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MHLW : Ministry of Health, Labor and Welfare.
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.
NDA : New drug application.
NI : Niveau d'Informativité.
OMS : Organisation mondiale de santé.
PFSB : Pharmaceutical and Food Safety Bureau.
PIDM : Programme for International Drug Monitoring.
PGR : Plan de gestion des risques.
PK : Pharmacocinétique.
PD : Pharmacodynamique.

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.
PSUR: Periodic Safety Update Report.
PHS Act: Public Health Service Act.
PASS : Etude de sécurité post-AMM.
PAES : Étude d'efficacité post-AMM.
PVP : Pharmacovigilance Planning.
RCP : Résumé des caractéristiques du produit.
RMP : risk management plan.
SD : Safety Division.
TGA : Therapeutic Goods Administration.
UMC: Uppsala Monitoring Center.
UE : Union européenne.
WHO-ART: Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification.
WHO-DD : Dictionnaires des médicaments.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Administration transcutanée.....	9
Figure 2 : Mise en forme d'un médicament.....	9
Figure 3 : Facteurs contributifs aux EIM.....	11
Figure 4 : Déformations typiques des membres chez un bébé traité par le thalidomide.....	22
Figure 5 : Le système européen de pharmacovigilance de 1965 à aujourd'hui.....	28
Figure 6 : Interactions entre le PRAC, le CMDh et la CHMP.....	29
Figure 7 : La fiche de déclaration au CNPM (fiche jaune)	32
Figure 8 : Les collaborateurs du CNPM.....	34
Figure 9 : Le cycle de gestion du risque.....	36
Figure 10 : Alerte descendante de pharmacovigilance en France.....	37
Figure 11 : Chronologie de l'événement indésirable.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration.....	8
Tableau II : Classification des effets indésirables médicamenteux selon la fréquence.....	13
Tableau III : Classification des effets indésirables médicamenteux selon le mécanisme de survenue.....	14
Tableau IV : Principales sources de données utilisées en pharmacovigilance.....	38
Tableau V : priorisation des signaux.....	41
Tableau VI : Les différentes méthodes de calcul d'imputabilité.....	46
Tableau VII : Les types des différentes méthodes d'imputabilité basées sur les algorithmes.....	47
Tableau VIII : Critères chronologiques de la méthode française d'imputabilité.....	49
Tableau IX : Critères sémiologiques de la méthode française d'imputabilité.....	50
Tableau X : Score d'imputabilité intrinsèque.....	51
Tableau XI : Exigences clés pour une communication réussie sur l'innocuité des médicaments (ABOUT).....	52
Tableau XII : Modèle de base pour une communication sur l'innocuité des médicaments...53	
Tableau XIII : Conclusion de l'évaluation sur les cas étudiés.....	104

INTRODUCTION

Un médicament n'est pas un produit comme les autres. Sa vocation est de prévenir, soulager, traiter et guérir. C'est, bien sûr, un bénéfice attendu, mais c'est aussi une substance active qui peut provoquer des effets indésirables, bénins ou plus graves. Depuis sa mise sur le marché et tout au long de sa vie, le médicament est soumis à une surveillance très stricte, collective et partagée : la pharmacovigilance. **(1)**

La pharmacovigilance repose sur le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé, industriels du secteur des produits de santé, patients, associations de patients, usagers, l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables ainsi que la prise de mesures correctives ou préventives.

La notification d'évènements indésirables est réalisée par le médecin traitant au pharmacien de l'hôpital, qui doit s'assurer que le maximum de données soient mentionnées afin de transmettre une déclaration valide au centre de pharmacovigilance.

Dans cette thèse, une première partie est consacrée à une étude bibliographique composée de trois chapitres :

Ainsi, nous décrivons dans le premier chapitre le médicament et les risques liés à l'administration d'un médicament. Ensuite, nous détaillons dans le deuxième chapitre la pharmacovigilance, son fonctionnement, son évolution, ses approches et son organisation à l'échelon international et national.

Enfin, dans le troisième chapitre nous parlons de la gestion d'une alerte de pharmacovigilance et de son circuit.

Une deuxième partie consacrée à la partie pratique de notre travail qui a pour objectif la rédaction des rapports d'analyse de cas concrets posant des problèmes récents de pharmacovigilance. Le but étant d'évaluer les données disponibles au niveau international et de s'en inspirer pour proposer des actions nationales susceptibles de réduire le risque.

Pour répondre à cet objectif, nous avons sélectionné les molécules de l'étude qui sont au nombre de 6 : la vitamine D, la capécitabine, la famille des fluoroquinolones, la ranitidine injectable, l'adrénaline, l'isotrétinoïne. Les médicaments choisis ont présenté au moins un problème de sécurité durant ces deux dernières années.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1
LE MÉDICAMENT ET LES RISQUES
LIÉS À L'ADMINISTRATION D'UN MÉDICAMENT

La pharmacologie est la science des médicaments, définis comme suit : « La pharmacologie est l'étude scientifique des effets des médicaments et des produits chimiques sur les organismes vivants »

Un médicament peut être défini au sens large comme toute substance chimique, naturelle ou synthétique, qui affecte un système biologique.

La pharmacologie peut concerner la façon dont les organismes traitent les médicaments, l'identification et la validation de nouvelles cibles pour l'action des médicaments, ainsi que la conception et le développement de nouveaux médicaments pour prévenir, traiter et guérir les maladies. (2)

La pharmacologie comprend :

- la pharmacodynamie qui étudie les effets des médicaments sur l'organisme, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables ;
- la pharmacocinétique qui étudie le sort des médicaments dans l'organisme, c'est-à-dire leur absorption, distribution, transformations et élimination. (3)

I. Médicament

1. Définition

Le médicament est défini par la loi Algérienne de santé de 2018, dans son article 208 comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques ». (4)

2. Origine des médicaments

2.1. Médicaments d'origine végétale

Depuis l'antiquité, ils sont toujours la principale source des médicaments naturels. Leur utilisation telle quelle, en nature (décoctions. Poudres, etc.) sous forme dites galéniques (poudres de plantes en gélules ; extraits ; teintures ; alcoolats, etc.), s'avère quelquefois plus efficace que les constituants isolés, toutefois ça reste une source peu coûteuse de la plupart des principes actifs.

Les principes immédiats des végétaux contribuent généralement comme point de départ dans la confection de médicaments de synthèse. Par exemple, la structure de l'aspirine est proche de celle de la salicine des écorces de saule, fébrifuge populaire et de l'aldéhyde salicylique des spirées. De mêmes, les anticoagulants, les anesthésiques locaux, les antimalariques et les curarisants de synthèse sont directement inspirés de substances naturelles.

2.2. Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est cantonnée actuellement aux extraits de foie ou de thyroïde. Mais les organes animaux servent à préparer divers produits tels qu'hormones (insuline, hormones hypophysaires, etc.), anticoagulant (héparine), ou enzymes (pepsine, trypsine, hyaluronidase, etc.), fréquemment utilisés en thérapeutique. Les sels biliaires restent des précurseurs pour la synthèse des hormones sexuelles ou corticosurréaliennes, les huiles de foie de poisson, quant à elles, sont une source de vitamines A et D, etc. (5)

2.3. Médicaments d'origine microbiologique

Les vaccins, obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classés dans cette catégorie. **Exemple** : Vaccin BCG (contre la tuberculose).

Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit essentiellement des antibiotiques, la pénicilline à partir d'une culture de champignons du genre *Penicillium*. (6)

2.4. Médicaments d'origine minérale

Une variété d'éléments simples ou leurs sels comme le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui servaient autrefois comme remèdes font toujours partie de l'arsenal thérapeutique. (6)

2.5. Médicaments d'origine synthétique

La chimie de synthèse s'est surtout développée dans les dernières décennies du XXe siècle : Les sulfamides actifs contre de nombreuses bactéries, antimalariques de synthèse, antihistaminiques, barbituriques, antituberculeux (isoniazide, acide para-aminosalicylique), bêta -bloquants, etc. Les médicaments de synthèse, sont intéressants par leur netteté et la constance de leur action. (6)

2.6. Médicament d'origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des produits d'intérêt thérapeutique qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal. Les "ordres" sont donnés à la cellule productive sous la forme d'ADN recombiné et injecté. Exemple : Interféron, insuline humaine, hormone de croissance recombinante, vaccin contre l'hépatite B... (6)

3. Différentes catégories de médicaments

Il existe plusieurs catégories de médicaments :

- Préparations magistrales fabriquées extemporanément par le pharmacien au vu d'une ordonnance en précisant la formule détaillée.
- Médicaments officinaux dont la composition est définie dans une pharmacopée.
- Préparations hospitalières réalisées par un pharmacien hospitalier.
- Spécialités pharmaceutiques fabriquées par un laboratoire pharmaceutique.
- Caractérisées par un nom commercial et qui nécessite une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour être commercialisé, accordée par une autorité compétente dans des indications précises. (6)

4. Différentes formes des médicaments

D'une manière générale, on peut distinguer plusieurs grandes catégories de formes galéniques

- formes liquides : indispensables pour la voie parentérale, utilisées également pour la voie orale (chez l'enfant).
- formes solides : très utilisées pour l'administration par voie orale.
- formes prêtes à l'emploi : directement utilisables.
- formes à reconstituer : doivent faire l'objet d'une reconstitution, avant administration, en mélangeant un solvant (eau le plus souvent) à une poudre. La stabilité du médicament est limitée dans le temps après reconstitution.
 - formes unidoses : elles ne nécessitent pas de mesure préalable de la dose à administrer et sont utilisées en une seule fois. Celles contenues dans des récipients unidoses; permettent d'isoler en toute sécurité une unité médicamenteuse.
 - formes multidoses : il est nécessaire de mesurer la dose à administrer au préalable avec un instrument de mesure (cuillère à café, cuillère-mesure, seringue graduée, compte-gouttes, etc.). Elles sont contenues dans des récipients multidoses. (7)

5. Mode d'administration des médicaments

Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies.

Chaque voie d'administration a des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau I. (8)

Tableau I : Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration.

(9)(10)(11)(12)(13)

La voie	Formes galéniques	Avantages	Inconvénients
Voie orale	Comprimés ; Gélules ; Capsules molles et granules ; Sirops ; Solutions ; Gouttes ; Emulsions ; Suspensions.	Prise facile ; Facilité de conservation ; Indolore ; Compatible avec des prises répétées ; Traitement à domicile.	Interactions possibles avec les aliments ; La dose prise n'est jamais totalement absorbée par l'organisme ; Absorption plutôt lente risque de fausse route lors de la prise ; Inadapté à certaines personnes (jeunes enfants par exemple).
Voie ORL	Bains de bouche ; Collutoires ; Pommades ; Aérosols ; Gouttes nasales ; Inhalations.	Met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels ; Agit localement ; Permet le traitement d'urgence.	Elle peut provoquer une irritation ou même une ulcération ; Elle peut entraîner, en particulier chez l'enfant, un réflexe de rejet Seul un volume limité peut être pulvérisé dans la cavité nasale ; Un équipement spécial peut être nécessaire pour administrer le médicament par voie inhalée ; L'utilisation correcte.
Voie ophtalmique	Collyres ; Pommades ophtalmiques ; Bains oculaires ; Solutés d'irrigation.	Agit localement ; Le passage dans la voie générale est possible. Collyres faciles à utiliser.	Muqueuse fragile et sensible. Élimination trop rapide plusieurs administrations par jour pommade rend vision floue
Voie intraveineuse Voie sous-cutanée Voie intramusculaire (figure 1)	Solution ; Emulsion ; Suspension ; Poudre lyophilisée à reconstituer ; Implants pour administration prolongée.	Action immédiate en IV ; La totalité de la dose est absorbée par l'organisme.	Douleurs possibles ; Nécessite l'intervention du personnel soignant.
Voie cutanée	Pommades ; Crèmes ; Lotions ; Liniments.	Agit localement.	Pénétration possible à travers l'épiderme si la peau est lésée.
Voie transdermique	Patches transdermiques	PA peut être administré lentement et de façon continue.	Quantité de principe actif peu précise et incontrôlable.
Voie rectale	Suppositoires, Capsules rectales, Pommades rectales, Lavements.	N'est pas altéré par les enzymes qui pourraient éliminer son efficacité ; Adapté aux patients souffrant de nausées, difficultés de déglutition , soumis à des restrictions alimentaires.	N'évite pas le passage par le foie ; Risque de perforation des tissus chez le très jeune enfant ; Inutile en cas de diarrhée.
Voie vaginale	Ovules ; Capsules vaginales ; Comprimés vaginaux ; Solutés ; Crèmes et gelées vaginales.	Traitement des affections locales	Le médicament est lentement absorbé par la paroi vaginale

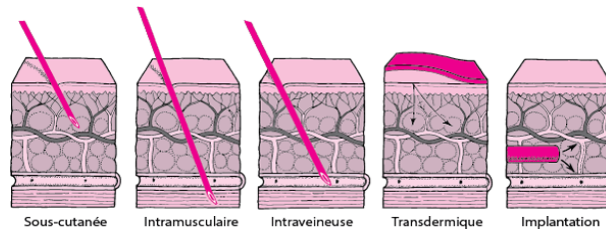


Figure 1 : La voie transcutanée. (8)

6. Composition des médicaments

Une forme galénique ou forme pharmaceutique, est la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inertes) pour constituer un médicament.(figure 2). (14)

Les excipients sont indispensables au médicament et sont utilisés dans différents buts : stabilité de la molécule active, forme et couleur du médicament, dissolution plus ou moins rapide dans le corps humain, masquage d'un goût désagréable, etc. L'ensemble de ces composés forment la formulation d'un médicament.

- Le choix de la formulation dépend de plusieurs facteurs tels que la voie d'administration, la forme galénique, les différents excipients utilisés, les procédés de fabrication, les articles de conditionnement, etc. (15)

- Le récipient (flacon, pilulier, blister, etc.) est destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Le tout est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative. (16)

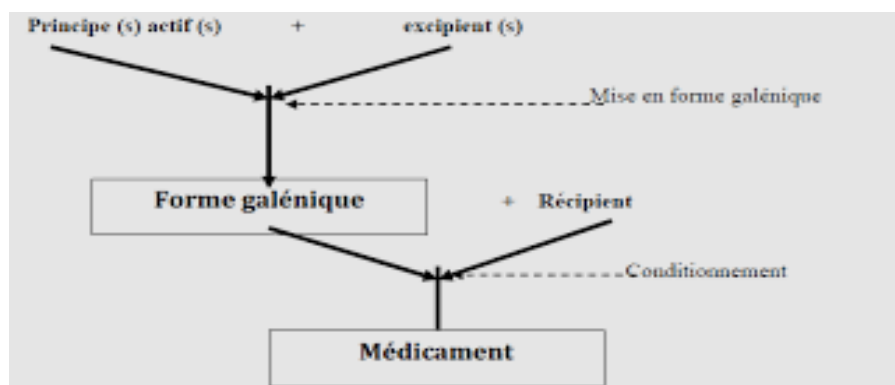


Figure 2 : Mise en forme d'un médicament. (Talbert et al, 2001) (17)

II. Risques liés à l'administration d'un médicament

1. Définitions

1.1. Effets indésirables

Il s'agit de l'apparition d'effets non souhaités se développant plus ou moins rapidement parallèlement à l'effet pharmacologique recherché.

Il peut s'agir d'effets secondaires qui sont connus, souvent observés, et prévisibles.

Exemple : Somnolence après l'administration d'antihistaminiques

Certains effets dits indésirables sont inattendus, imprévisibles, et semblent plus souvent liés à l'état du patient et à ses caractéristiques physiopathologiques. Exemple : éruptions cutanées suite à la prise de sulfamides .

Il est parfois possible de corrélérer la fréquence d'apparition des effets indésirables à certains facteurs particuliers au traitement instauré ou au patient :

- posologie utilisée ;
- nombre de médicaments administrés (association médicamenteuses) ;
- voie d'administration choisie ;
- administration antérieure d'un médicament similaire ;
- âge, sexe, facteurs génétiques du patient ;
- existence d'une insuffisance rénale ou hépatique etc. **(18)**

1.2. Événements indésirables

Le terme d'événement indésirable a été défini comme "un événement particulier et fâcheux vécu par un patient, indésirable soit de manière générale, soit dans le contexte de sa maladie."

Les événements indésirables ne sont pas nécessairement des réactions indésirables aux médicaments, et une relation causale n'est pas impliquée. Ainsi, toutes les réactions indésirables aux médicaments sont des événements indésirables, mais seuls certains événements indésirables sont des réactions indésirables aux médicaments. **(19)**

Il existe des facteurs de risque des événements indésirables propres aux patients, aux médicaments et aux cliniciens. La médication est probablement le plus grand facteur de

risque d'événement indésirable. Les patients âgés, qui prennent plus de médicaments et sont plus vulnérables par leurs caractéristiques physiopathologiques. Il est important de noter que, dans les soins ambulatoires, les facteurs de risque au niveau du patient sont probablement une source sous-reconnue d'événement indésirable (erreurs d'administration). (20)

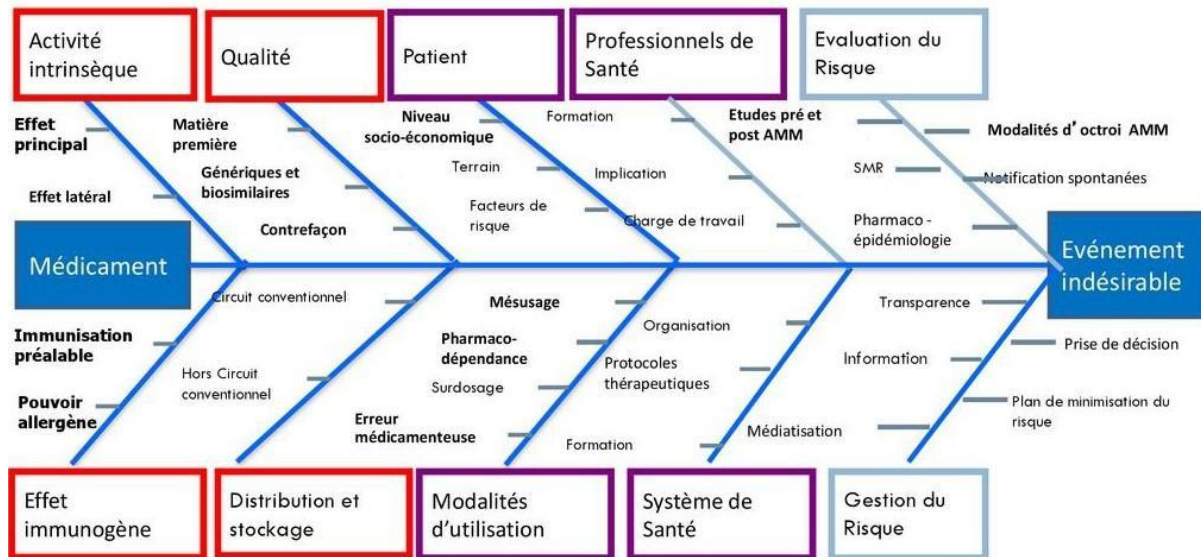


Figure 3 : Facteurs contributifs aux EIM. (21)

1.3. Interactions médicamenteuses

Les patients utilisent fréquemment plus d'un médicament à la fois. Un type d'interaction médicamenteuse peut se produire lorsqu'un médicament co-administré modifie les concentrations (pharmacocinétiques) d'un autre médicament.

Ces modifications peuvent entraîner une réduction de l'efficacité ou une augmentation des effets indésirables du ou des médicaments concernés. (22)

1.4. Mésusage

Le mésusage s'entend comme :

Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de sa mise sur le marché, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

- Exemple 1 : erreur de posologies, erreur de la voie d'administration etc.
- Exemple 2 : utilisation de corticoïdes pour la prise de poids. (23)

1.5. Erreurs médicamenteuses

Une erreur médicamenteuse peut être qualifiée de « défaillance du processus de traitement qui entraîne ou risque de causer un préjudice au patient ». Des erreurs de médication peuvent se produire pendant :

- le choix d'un médicament : prescrire, sous-prescrire et prescrire de façon irrationnelle, inappropriée et inefficace.
- la rédaction de l'ordonnance : erreurs d'ordonnance, y compris l'illisibilité ; fabrication de la formulation à utiliser : mauvais dosage, contaminants, mauvais emballage ou emballage trompeur.
- la distribution de la formulation : mauvais médicament, mauvaise concentration, mauvaise formulation, mauvaise étiquette.
- l'administration ou prise du médicament : mauvaise dose, mauvaise voie, mauvaise fréquence, mauvaise durée.
- la surveillance thérapeutique : défaut de modifier la thérapie au besoin, altération erronée.

Le terme « erreur » dans la définition implique que certaines normes doivent être établies, en fonction desquelles l'échec peut être jugé, l'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle.

Tous ceux qui participent au processus de traitement sont responsables de leur part du processus , ce qui en fait l'un des types d'erreurs les plus courantes chez les patients hospitalisés. Les transitions dans les soins sont également une source bien documentée de préjudices évitables liés aux médicaments. (24)

1.6. Surdosage

Un surdosage consiste à prendre plus que la quantité normale ou recommandée du médicament. Le surdosage peut causer des symptômes graves et dangereux et même la mort.

Si on en prend trop intentionnellement, on parle d'overdose intentionnelle ou délibérée.

Si le surdosage se produit par erreur, on parle de surdosage accidentel. Par exemple, un jeune enfant peut prendre accidentellement une dose qui ne correspond pas à son poids.

Une surdose n'est pas la même chose qu'un empoisonnement, bien que les effets puissent être les mêmes. (25)

1.7. Abus

Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives. (26)

2. Classification des effets indésirables

Les effets indésirables médicamenteux peuvent être classés en tenant compte de plusieurs critères.

2.1. Selon la fréquence

Selon l'échelle (Gering-Souillet, 2006), Les effets indésirables peuvent être caractérisés par leur fréquence de survenue : (27)

Tableau II : Classification des effets indésirables médicamenteux selon la fréquence. (27)

Fréquent	Entre 1 et 10%
Peu fréquent	Entre 0,1% et 1%
Rare	0,01 et 0,1%
Très rare	<0,01%

2.2. Selon la nature des effets indésirables médicamenteux

Certains effets indésirables n'ont aucune spécificité d'organe et peuvent donner divers symptômes, se manifestant sous forme de réactions aiguës, subaiguës ou chroniques. Les affections peuvent être alors bénignes ou au contraire, elles peuvent être graves. Les effets peuvent apparaître de manière précoce ou être tardifs. Certains systèmes ou organes semblent plus fréquemment atteints que les autres :

- La peau : Sécheresse cutanée ou muqueuse, alopecie, sueurs, éruptions, prurit.
- Le système nerveux : Vertiges, anorexie, somnolence, agitation, confusion, dépression...
- Le système hématologique : Agranulocytose...

- Le système gastro-intestinal : Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, douleurs abdominales etc. (27)

2.3. Selon le mécanisme de survenue

Cette classification permet une meilleure compréhension des EIM et préconise une conduite à tenir adaptée. En 1977, Rawlins et Thompson ont suggéré de classer les effets indésirables médicamenteux en deux groupes (A et B). En 2000, Hartigan-Go et Wong ont ajouté d'autres catégories à cette classification (C, D, E, F, G, H et U). (27)

Tableau III : Classification des effets indésirables médicamenteux selon le mécanisme de survenue. (27)

Caractéristiques	Type A (Augmented)	Type B (Bizarre)	Type C (Continuous)
Mécanisme	Pharmacologique	Immunoallergique Non immunoallergique	Inconnu
Fréquence	Élevée (0,5-30%)	Rare <1%	Rare <1%
Délai de survenu	Suggestif	Suggestif	Non suggestif Retardé
Mortalité	Faible	Importante	Faible
Dose dépendant	Oui	Non	Non
Détection	- Essais cliniques Reproductible lors études expérimentales - Notifications spontanées - Prescription Event monitoring	- Notifications spontanées - Etudes épidémiologiques	- Difficilement reproductible expérimentalement - Etudes de cohorte
Mesures réglementaires	Retrait rare Modification du RCP	Aboutit souvent au retrait du médicament	Aboutit souvent au retrait du médicament

- Type D (Delayed) : Ces effets indésirables médicamenteux se déclarent tardivement et ne sont pas dose-dépendants par exemple : la dyskinésie tardive avec les neuroleptiques.
- Type E (End of use) : Il s'agit de réactions témoignant d'un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt de médicament. Exemples de médicaments responsables d'un syndrome de sevrage: Opiacés, benzodiazépines, bêta bloquants.
- Type F (Failure) : Ils sont en rapport avec l'absence d'efficacité thérapeutique du produit par exemple : résistance aux antimicrobiens.
- Type G (Genetic/Genomic) : Ils déterminent la susceptibilité individuelle à développer des effets indésirables médicamenteux. (27)
- Type H (Hypersensitivity reactions) : L'hypersensibilité aux médicaments est une réaction à médiation immunitaire à un médicament.
- Type U (Unclassified reactions). (28)

2.4. Selon la prévisibilité

- **Les effets indésirables médicamenteux attendus ou prévisibles** : 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.
- **Les effets indésirables inattendus ou imprévisibles** : Ce sont des effets dont la nature, la gravité ou la fréquence ne concordent pas avec le résumé des caractéristiques du produit ou un effet qui ne peut être apparemment expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. (27)

2.5. Classification selon l'évitabilité

La notion d'évitabilité a été récemment introduite en pharmacovigilance, elle tente de dénombrer et décrire les effets indésirables médicamenteux pouvant être prévenus afin de diminuer le risque médicamenteux. Une équipe de spécialistes Français, a établi une échelle de mesure validée proposant 4 items pertinents et représentatifs du concept d'évitabilité avec une cotation en 4 catégories (évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable). Les 4 items proposés portent sur :

- Item A : le respect des recommandations du médicament conformément aux informations contenues dans le Vidal de l'année de la dernière prescription ou celles diffusées par l'ANSM, ou celles rapportées dans la notice patient en cas d'automédication.
- Item B : la présence d'autres facteurs de risques identifiés chez le patient, en dehors de ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal (RCP). Par exemple l'âge du patient.
- Item C : L'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (profession, présence d'un auxiliaire de vie pour le sujet, problème de vue du patient, etc.)
- Item D : Le côté incontournable ou non de la prescription ou de l'automédication. (27)

2.6. Selon la gravité

Les effets indésirables ont été classés selon leur degré de gravité un effet indésirable est classé grave selon la définition de l'OMS s'il est à l'origine de :

- Décès.
- Mise en jeu du pronostic vital.
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.
- Séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante).
- Anomalie congénitale ou atteinte périnatale.
- Toute autre situation jugée grave par le médecin traitant qui a déclaré le cas. (27)

2.7. Selon l'organe touché

Les effets indésirables médicamenteux se manifestent par un ensemble de signes cliniques, de syndromes, d'affections et de symptômes qui touche un organe ou un système d'organes. Ces derniers sont classés selon plusieurs systèmes internationaux de terminologie, on cite : Terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), ICD (International Classification of Diseases) et WHO-ART (Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification).

L'utilisation d'un système de classification standardisé présente plusieurs avantages.

Il permet :

- Enregistrer et d'exploiter les données plus rapidement.
- Enregistrer les données sur des bases de données internationales des EIM (Vigiflow).
- Partager les données à l'international de façon harmonisée entre tous les pays. (27)

3. Surveillance des effets indésirables

3.1. Avant la mise sur le marché

Un essai clinique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements. Il permet la mise en place de thérapeutiques sur la base de faits avérés et non pas sur des hypothèses ou des raisonnements théoriques.

Un essai clinique doit respecter un protocole de recherche clinique. Il doit être rédigé au préalable, avant de débiter l'essai. Il définit la question, cliniquement pertinente, précise et clairement formulée, à laquelle il doit répondre, qui correspond à l'objectif de l'essai, ainsi que le plan expérimental et les techniques d'analyse des données qui seront utilisées. (29)

Plusieurs plans expérimentaux sont possibles mais seuls les essais comparatifs permettent de conclure à l'efficacité d'un traitement. Le traitement à l'étude est alors comparé à un placebo (traitement dénué du principe actif donc d'activité propre) ou à un traitement de référence. L'évaluation est réalisée entre deux groupes de sujets : un groupe recevant le traitement et un groupe recevant le placebo (ou le traitement de référence). (29)

L'évaluation de l'efficacité de la molécule se fait grâce à un critère d'évaluation ou critère de jugement principal. Il s'agit d'un élément unique, cliniquement pertinent, objectif (mesurable et reproductible) et si possible direct.

Au cours de l'étude, les investigateurs sont dans l'obligation de déclarer les événements indésirables graves au promoteur.

Au moment de l'exploitation des résultats de l'essai thérapeutique, toute déviation au protocole doit être signalée. Des patients peuvent être considérés comme « perdus de vue » dès lors qu'ils n'ont plus donné suite aux visites chez l'investigateur et que personne n'a eu de nouvelles. (29)

Au cours de ces essais une balance bénéfices/risques est quantifiée, sa valeur tient d'abord à la gravité et au pronostic de la maladie à traiter vis-à-vis de la toxicité propre du médicament. Cette valeur doit être d'autant plus élevée que la maladie est bénigne. En effet, on accepte que les médicaments anticancéreux soient bien plus toxiques que ceux destinés à soigner un simple rhume. Mais ce rapport bénéfice/risque tient aussi à la façon dont le médicament est utilisé. Hors des recommandations officielles, de l'usage licite, du bon usage, le médicament peut aussi faire courir des risques.

Ce rapport va être évalué par la longue chaîne d'essais précliniques et cliniques, réalisés avant l'AMM, puis durant toute la vie du médicament, dans les conditions réelles d'utilisation.

La méthodologie proposée est composée d'approches qualitatives et d'approches quantitatives. (30)

Les limites les plus évidentes des essais cliniques sont :

- Le nombre de sujets inclus est très limité ;
- Les critères d'inclusion et de non inclusion des essais cliniques tendent à n'inclure que des sujets aussi semblables que possible afin d'avoir plus de puissance statistique.
- L'écartement des sujets à risques : enfants, sujets très âgés, femmes enceintes, etc.
- Les conditions d'utilisation du médicament sont très différentes de celles dans la vie réelle : absence d'informations sur les effets d'une prise chronique et les interactions médicamenteuses possibles. (31)

3.2. Après sa mise sur le marché

Les études précliniques et cliniques ne permettent pas d'établir avec certitude la sécurité d'emploi d'un nouveau médicament à large échelle et elles sont insuffisantes pour bien connaître son profil de risque et prédire tous les effets indésirables possibles. Après l'obtention de l'AMM et la commercialisation, le médicament est utilisé dans des environnements de soins normaux chez un grand nombre de patients qui peuvent être différents des populations qui avaient été sélectionnées selon certains critères précis pour les études.

Dans de telles circonstances, une longue phase de surveillance et d'analyse en situation réelle commence afin de détecter d'éventuels effets indésirables pour bien comprendre le véritable rapport bénéfice/risque du médicament et durer jusqu'à ce que la production du médicament

soit arrêtée et qu'il soit retiré du marché : c'est ce qu'on appelle la phase IV des EC : la pharmacovigilance. (31)

3.3. Notion de médicaments sous surveillance renforcée

Depuis le 25 avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'inscription sur cette liste signifie que ces médicaments sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

L'attention des professionnels de santé et des patients est attirée sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés à ces médicaments. (32)

La liste comprend des médicaments :

- contenant une nouvelle substance active qui n'était contenue dans aucun médicament autorisé dans l'UE au 1er janvier 2011 ;
- biologiques autorisés après le 1er janvier 2011 y compris les biosimilaires ;
- pour lesquels le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de réaliser une étude de sécurité post-autorisation (PASS) ;
- ayant reçu une autorisation conditionnelle ou autorisés dans des circonstances exceptionnelles. (33)

CHAPITRE 2

LA PHARMACOVIGILANCE

I. Pharmacovigilance

1. Définition

Selon l'OMS : la pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments/vaccins. (34)

Un système de pharmacovigilance est défini selon la directive de la Communauté européenne (CEE) comme : « un système qui est utilisé pour recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables chez l'homme, et pour évaluer ces informations scientifiquement ». (35)

L'observation, l'analyse et la recherche des effets indésirables sont du domaine de la pharmacovigilance.

2. Historique de la pharmacovigilance

Durant la deuxième moitié du XX^e siècle, les principales grandes classes pharmacothérapeutiques ont été découvertes : sulfamides, antibiotiques, diurétiques, antihypertenseurs, psychotropes, etc. Dans toutes ces années, les médecins, les pharmaciens, les patients n'ont compté que les réussites qui remplaçaient les échecs du passé. Comment aurait-il pu en être vu autrement ? Certes des effets indésirables, parfois redoutables, comme par exemple des décès par agranulocytose étaient notés, mais les succès thérapeutiques observés étaient en regard si conséquents. Les effets indésirables étaient donc observés sans pour autant faire l'objet d'une démarche particulière, systématique ou préventive. Ce n'est qu'à la survenue du drame de la thalidomide au cours des années 60, qu'une prise de conscience d'une brutalité extrême est survenue. (36)

2.1. Le drame de la thalidomide

Mis sur le marché en 1957 et largement prescrit comme antinauséux chez la femme enceinte, la thalidomide fut très bien vendue jusqu'à ce qu'on le suspecte d'induire des neuropathies sévères et, surtout, des malformations des membres (figure 4) : phocomélie, amélie et micromélie) chez l'embryon. Ce n'est qu'en 1961 qu'un lien de causalité fut mis en évidence :

The Lancet publie une lettre, « *Thalidomide and congenital abnormalities* ». (37)

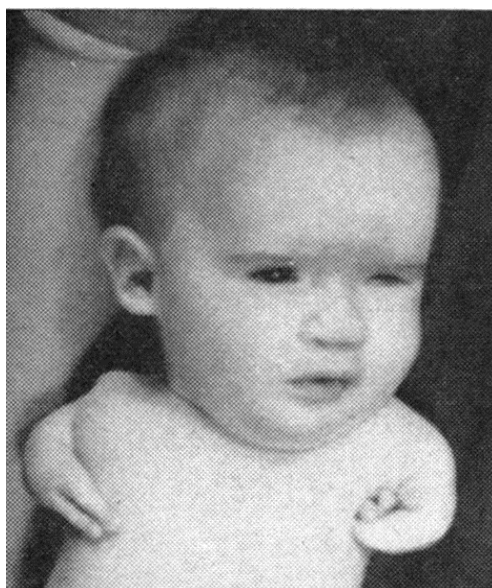


Figure 4 : Déformations typiques des membres chez un bébé traité par la thalidomide. **(38)**

Au total, il y a eu 10 000 à 20 000 nouveau-nés malformés après exposition in utero à travers le monde. Ce drame a eu pour résultat la mise en place obligatoire d'études de tératogénicité chez l'animal avant la mise sur le marché d'un médicament, et a montré qu'il fallait un outil de veille sanitaire, prêt à analyser en permanence, pour tous les médicaments, la survenue des effets indésirables (EIM). **(37)**

A l'échelle internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé a commencé ses opérations de pharmacovigilance quelques mois après la découverte des effets tératogènes de la thalidomide. En 1962, l'OMS lance un programme visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments et le regroupement systématique des renseignements sur les effets indésirables que ces médicaments risquaient de provoquer, pour arriver en 1971 à la création d'un organisme permanent de pharmacovigilance international à l'OMS : Uppsala Monitoring Center (UMC), basé à Uppsala en Suède. **(39)**

3. Buts de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est au cœur de la santé publique. Elle permet de :

- garantir la sécurité des patients par l'évaluation permanente du rapport bénéfices/risques des médicaments ;
- proposer des mesures permettant de diminuer les risques et la gravité des effets indésirables liés à l'utilisation de l'ensemble des produits (médicaments, vaccins) ;

- améliorer la pratique clinique ;
- promouvoir l'usage rationnel des médicaments ;
- participer à la recherche et à la formation en ce qui concerne la sécurité d'utilisation des médicaments. (40)

4. Missions de la pharmacovigilance

Les missions de la pharmacovigilance découlent de sa définition : Surveiller, évaluer, et prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés, proposer des mesures permettant de diminuer ces risques, et promouvoir le bon usage du médicament pour assurer la sécurité du patient. (41)

4.1. Mission de détection

La pharmacovigilance recueille et gère l'ensemble des informations concernant les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments, elle tient compte principalement des déclarations des professionnels de santé. (42)

Selon ICH (*International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), on peut classer les méthodes de détection en :

- **Détection Passive**

- a. **Notification Spontanée**

Une notification spontanée est une communication non sollicitée de la part des professionnels de santé ou des patients aux autorités réglementaires, aux organisations sanitaires (OMS, CRPVs, centres antipoison...) ou à l'industrie pharmaceutique, décrivant la survenue d'un ou de plusieurs EI chez un patient traité par un ou plusieurs médicaments qui ne provient pas d'une étude ou d'un système de recueil systématique des données. (43)

- b. **Série de cas**

Une série de cas est définie par une série de notifications spontanées comparables concernant un médicament qui peut témoigner d'une association entre le médicament et un EI. (43)

- **Recueil intensif des effets indésirable médicamenteux**

Au sein de certaines structures (par exemple hospitalières), pour les nouveaux médicaments ou pour les périodes limitées, il est possible, en fonction de l'objectif recherché, de pratiquer

un relevé exhaustif de tous les EI médicamenteux en encourageant et facilitant la notification spontanée par les professionnels de santé. (44)

- **Détection active**

La surveillance active contrairement à la surveillance passive, cherche à identifier tous les EI par une procédure organisée et permanente.

- a. Programme de gestion du risque médicamenteux**

Un exemple de la surveillance active est le suivi des patients traités par un médicament particulier dans le cadre d'un programme de gestion du risque médicamenteux. Les patients pour lesquels le médicament a été prescrit peuvent être invités à remplir un simple questionnaire et à donner leur autorisation pour les prochains contacts. (45)

- b. Contrôle systématique des effets indésirables médicamenteux**

Il s'agit durant le contrôle systématique des EI (*drug event monitoring*), d'identifier les patients à partir des bases de données informatiques de prescription médicamenteuse disponibles dans les organismes d'assurance. Un questionnaire de suivi pourrait être envoyé aux patients ou aux médecins aux intervalles prédéfinis pour obtenir certaines informations. (46)

- c. Registres**

Un registre est un système de recueil et d'enregistrement systématique de tous les cas ayant une ou plusieurs caractéristiques communes dans une zone géographique déterminée (ville, région, pays, etc.). Cette caractéristique peut être une maladie (registre de maladies) ou une exposition (registre de médicaments). Les deux types de registres qui se différencient uniquement par le type de données d'intérêt recueillies, peuvent collecter un large spectre d'informations de manière prospective grâce aux questionnaires. (45)

4.2. Mission d'alerte

Elle détecte la répétition des accidents similaires survenant avec un produit et alerte immédiatement les responsables de la santé publique. Des études observationnelles comparatives (études transversales, études cas témoins et les études de cohorte) peuvent être utilisés pour valider un signal.

4.3. Mission de recherche et d'étude

La pharmacovigilance est chargée d'enquêtes sur la sécurité d'emploi des médicaments, elle procède à la mise au point d'une méthodologie d'évaluation des informations recueillies, elle établit un lien entre le problème observé et la prise du médicament (imputabilité) afin de prendre des mesures correctives et préventives. (47)

4.4. Mission d'information et de prévention

La pharmacovigilance via ses organismes est un centre de renseignement et d'information sur le médicament, elle assure ainsi la diffusion et l'explication des conclusions des enquêtes de pharmacovigilance et elle informe les professionnels de santé, et les patients sur les procédures de signalement, la balance bénéfique/risque des médicaments et les recommandations contribuant au bon usage de ces derniers. (48)

5. Intérêt de la pharmacovigilance

5.1. Intérêt pour le patient

- **Bénéfice individuel**

- Eviter la récurrence de survenue de l'EI.
- Auto-surveillance.

- **Bénéfice collectif**

- Accès à l'information médicale (notice patient).
- Éducation et sensibilisation du patient.
- Prise de conscience que toute prescription médicamenteuse comporte un risque.
- Impact espéré sur l'automédication et la demande médicamenteuse.

5.2. Intérêt pour le clinicien

- Outil de centralisation, redistribution et mise à jour du savoir médical.
- Outil de formation continue.
- Travail de recherche, publication.

5.3. Intérêt pour le système de santé

- Évaluer les nouveaux effets.
- Évaluer les facteurs de risque.
- Détecter les risques.

- Les médicaments peuvent être retirés même si l'AMM a été renouvelée définitivement, seulement si de nouvelles données sont constatées. (49)

II. Organisation de la pharmacovigilance

1. A l'échelon international

1.1. Selon l'OMS

L'OMS promeut la PV au niveau des pays via son programme pour la surveillance internationale des médicaments (PIDM). Au départ, les membres du PIDM de l'OMS étaient composés de 10 pays (en 1968). En mars 2022, 151 membres dont l'Algérie ont rejoint le PIDM de l'OMS, et 21 membres associés attendent d'être membres à part entière.

Les membres du PIDM de l'OMS soumettent des rapports sur les effets indésirables associés aux médicaments, appelés rapports individuels de sécurité (ICSR), à la base de données mondiale de l'OMS, VigiBase. VigiBase est gérée et maintenue par le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments : UMC. En octobre 2021, il y avait plus de 28 millions de notifications d'effets indésirables pouvant être consultés par les membres. (48)

Le centre UMC analyse les notifications arrivant dans la base de données afin de :

- Recenser précocement les signaux d'alerte concernant des réactions indésirables graves à des médicaments.
- Evaluer les risques
- Entreprendre des recherches sur les mécanismes pouvant aider à mettre au point des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

L'OMS, à travers un comité consultatif, joue un rôle important dans la fourniture d'avis d'experts sur toutes les questions relatives à la sécurité et à l'innocuité des médicaments. Ce comité se charge aussi de promouvoir l'adoption de politiques et de lignes d'action cohérentes entre les Etats Membres et de renseigner les entités concernées sur les mesures prises dans d'autres pays. (50)

1.2. Selon l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux « *Food and Drug Administration* » (FDA)

Aux États-Unis, le fondement juridique de la réglementation des médicaments, y compris celui qui régit la pharmacovigilance et la déclaration des effets indésirables des médicaments,

est fourni par les *Kefauver–Harris Amendments* de 1962 (51). En tant qu'organisme de réglementation, la FDA publie des règles formées avec l'aide du public en commentant par écrit les règles proposées par la FDA. (52)

La réglementation fédérale oblige les industriels à signaler les réactions indésirables présumées à la (FDA) pour tous les médicaments vendus ou en cours de développement aux États-Unis (51) à partir de 2009, les rapports de sécurité sont soumis de façon électronique. (53)

Deux départements de la FDA sont chargés de garantir la sécurité et l'efficacité du médicament : *The Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), qui réglemente les médicaments en vente libre et sur ordonnance, y compris les produits thérapeutiques biologiques et les médicaments génériques. *The Center for Biological Evaluation and Research* (CBER), qui réglemente les produits biologiques. *L'Office of Surveillance and Epidemiology* est responsable de la surveillance et du suivi des EIM post-commercialisation des produits du CDER par le biais de l'*Adverse Event Reporting System* (FAERS). (54)

Dans le cadre de ses missions de protection et d'amélioration de la santé du public, le CDER s'assure que la qualité et l'innocuité des produits soient maintenues après leur mise sur le marché et que de nouveaux renseignements sur les médicaments soit activement recherchés, évalués et communiqués en temps opportun via le programme d'information « MedWatch ». (54)

1.3. Selon l'agence européenne des médicaments (EMA)

Le système de pharmacovigilance actuel de l'Union européenne (UE) existe depuis 2010 et ses processus ont évolué en fonction de la pratique.

L'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. (55)

Des modifications ont été apporté afin de renforcer le système de surveillance :

- Le lancement d'une fiche pour la déclaration directe d'effets indésirables par les patients eux-mêmes ;
- L'élargissement de la définition d'un effet indésirable : Outre une réaction nocive et non voulue suite à un usage normal, cela concerne maintenant également une réaction suite à un mésusage, une erreur médicamenteuse, un abus et une exposition professionnelle à un médicament.

- L'harmonisation européenne du concept des médicaments « sous surveillance renforcée ».
- Le fait de rendre publique, via la base de données Eudravigilance <www.adrreports.eu>, certaines données sur des effets indésirables de médicaments.

(56)

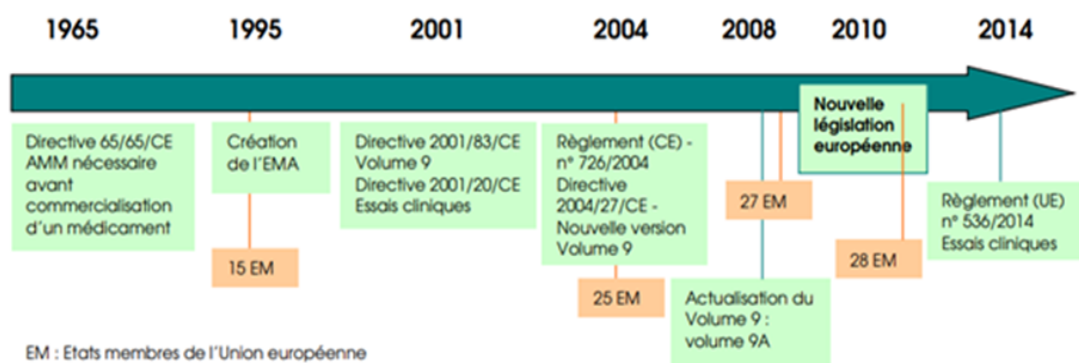


Figure 5 : Le système européen de pharmacovigilance de 1965 à aujourd'hui. (57)

- **Acteurs du système de pharmacovigilance en Europe**

La pharmacovigilance dans l'union européenne (UE) implique de nombreux acteurs responsables, dont les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE, l'Agence européenne des médicaments (EMA) comme coordinateur du système, la Commission européenne, les professionnels de la santé, les firmes pharmaceutiques et les patients eux-mêmes. (58)

- **Création du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance : PRAC**

Le PRAC est le comité responsable de l'évaluation et du suivi de la sécurité des médicaments à usage humain en Europe. Depuis juillet 2012.

Il est chargé d'évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain. Cela inclut la **détection**, l'**évaluation**, la **minimisation** et la **communication** relative aux risques des médicaments à usage humain, tout en prenant en compte l'effet thérapeutique du médicament.

Il est également responsable de la conception et de l'évaluation des PASSs. (59)

Conformément au du règlement (CE) no 726/2004, une coordination appropriée entre les comités scientifiques de l'EMA doit être assurée (figure 5). (60)

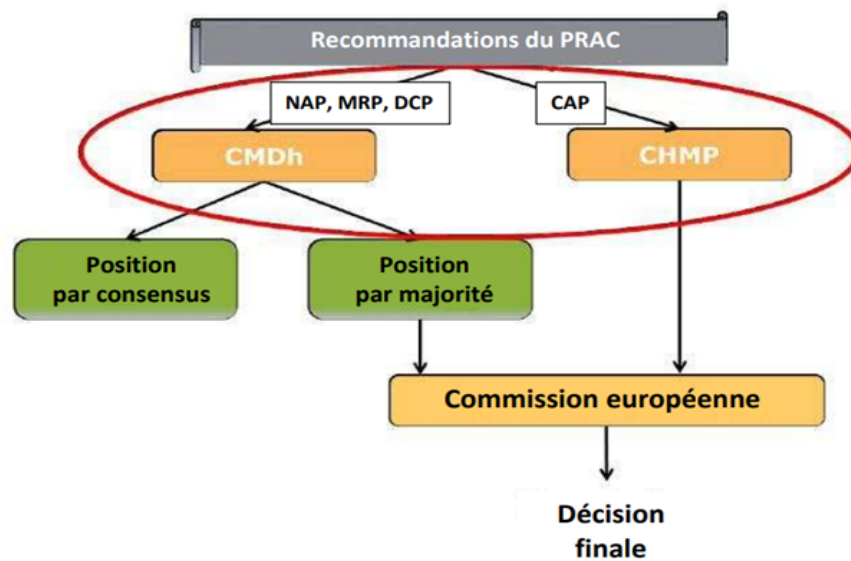


Figure 6 : interactions entre le PRAC, le CMDh et la CHMP. (61)

- **Cheminement des recommandations du PRAC**

Les recommandations émises par le PRAC sont envoyées au CHMP lorsqu'elles concernent un médicament autorisé selon la procédure centralisée. Ensuite, après avoir reçu l'avis du CHMP, la Commission européenne prend la décision finale.

Lorsque ces recommandations sont émises pour un médicament autorisé selon la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée, elles seront considérées par le CMDh. Si les membres du CMDh s'accordent par consensus, une décision de la Commission européenne n'est pas nécessaire et les États membres peuvent alors implémenter les recommandations du CMDh.

Cependant, s'ils ne s'accordent pas unanimement, la position du CMDh est relayée jusqu'à la Commission européenne afin que cette dernière prenne la décision finale.

Lorsque les recommandations du CMDh ou du CHMP diffèrent de celles du PRAC, le CMDh ou le CHMP doivent fournir des explications scientifiques en plus des recommandations à la Commission européenne. (62)

1.4. Selon l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux au japon (PMDA)

L'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux est une institution administrative indépendante chargée de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux au Japon. Sa fonction est similaire à celle de la FDA. (63)

Au Japon, la pharmacovigilance se caractérise par des procédures complexes de sécurité post-approbation dans lesquelles le laboratoire pharmaceutique a de nombreuses obligations en plus de la collecte des effets indésirables suspectés des médicaments (EIM) pour les signaler au PMDA.

Le plan d'action pour la minimisation des risques (MAP) est également intégré aux directives japonaises sur le plan de gestion des risques (RMP), depuis avril 2012. (64)

- ***Early post marketing phase vigilance (EPPV)***

Depuis 2001 obligent, les entreprises sont obligées de mener une EPPV, pendant les premiers 6 mois après le lancement d'un nouveau produit sur le marché japonais.

Les objectifs étant de :

- S'assurer que des informations appropriées ont été fournies aux prescripteurs ;
- Encourager la prudence.
- Promouvoir une compréhension de l'utilisation appropriée du produit dans les institutions médicales.
- Signaler rapidement les informations spontanées sur les effets indésirables graves et les infections.
- Mettre en œuvre les mesures de sécurité qui en découlent et minimiser le risque associé pour la santé publique. (65)

- **Enquête sur l'expérience clinique (CEI)** a pour objectifs

- Détecter les EIM non étiquetés.
 - Comprendre le développement des EIM pendant l'utilisation réelle du médicament.
- (65)

- **Utilisation spécifique et essais cliniques post-marketing**

- Enquêtes/études sur l'efficacité et la sécurité chez les patients présentant des caractéristiques particulières, par exemple les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes et les patients souffrant de maladies rénales ou hépatiques.
- Enquêtes/études sur l'utilisation à long terme.
- Enquêtes/études se concentrant sur la collecte d'informations sur les événements indésirables pour lesquels la causalité ne peut pas être facilement déterminée, en raison du petit nombre de cas, pour confirmer ou réfuter la causalité par le médicament en question. **(65)**

2. A l'échelon national :

2.1. Selon le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM)

En Algérie, c'est le (CNPM) créé en 1998 (décret exécutif n° 98-192) qui s'occupe de la pharmacovigilance via ses missions :

- La surveillance des réactions indésirables dues à l'usage de médicaments mis sur le marché et des incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux.
- La réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des dispositifs médicaux lors d'administrations et usages divers.
- Assurer aussi une sensibilisation des professionnels de santé ainsi que du public en vue d'une utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux ;
- Accueillir, exploiter et évaluer les informations relatives aux effets indésirables.
- Organiser des enquêtes en matière de pharmacovigilance, de vaccinovigilance, des investigations suite à l'utilisation des plantes médicinales, des compléments alimentaires et des produits cosmétiques ainsi que des enquêtes de matériovigilance et de réactovigilance.
- Animer et coordonner les actions des différents correspondants et collaborateurs intervenant dans le cadre d'un réseau national de pharmacovigilance et de matériovigilance. **(66)**

La détection et la prise en charge des EI sont assurées par le CNPM dans une démarche organisée en étapes :

2.2. La déclaration des effets indésirables

Cette déclaration peut se faire soit à l'aide de :

- Fiches de déclarations : 6 fiches de déclarations sont disponibles. Chaque fiche est destinée à un produit de santé. La fiche jaune (figure 7) et le dossier malade sont réservés au médicament.
- Site web : *www.cnpm.org.dz* : toutes les fiches sont disponibles sur le site web en arabe et en français, ce qui permet une déclaration même pour le grand public ;
- Page facebook du CNPM ;
- Déclaration des observations individuelles d'effets indésirables (ICSR*) sous format CIOMS : pour les firmes pharmaceutiques. (67)



CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE
 CNPM, Sis bâtiment nouvel Institut Pasteur Dely-Ibrahim, ALGER - Tél./Fax : 023.36.75.02 / 023.36.75.27 / 023.36.75.29
 E-mail : cnpm@cnpm.org.dz
 Site web : www.cnpm.org.dz

RAPPORT CONFIDENTIEL DE RÉACTION(S) INDÉSIRABLE(S) AUX MÉDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGÉNITALE(S)

1. Mettre en première ligne le médicament suspect de réaction(s) indésirable(s).
 2. Compléter le tableau en mettant tous les médicaments pris durant les 3 dernier mois (même à titre d'auto-médication)
 3. Envoyer la fiche jaune même si certains détails sont manquants.

Date de déclaration :

Informations du malade :

Nom : Age : Sexe : Taille : Poids : Kgr

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques)

Date d'apparition : Durée :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque) *	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Dates d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	

* : commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux

Descriptif du traitement

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :

Séquelles : oui non Type de séquelles :

Histoire de la maladie ou commentaires : (facultatifs)

.....

.....

Les facteurs de risques associés :
 (insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

.....

Identité du rapporteur:

Nom : Prénom :

Téléphone / Fax : E-mail :

Type d'exercice : Public Privé

Adresse postale :

Figure 7 : La fiche de déclaration au CNPM (fiche jaune). (68)

2.3. Détection du signal

En cas de détection d'un signal par le CNPM, ce dernier doit :

- Décrire de façon détaillée les cas marquants et formuler une hypothèse,
- Faire une recherche bibliographique exhaustive sur le sujet,
- Compléter les éléments manquants pour avoir des observations de qualité et défendre l'hypothèse formulée (suivi des patients, etc.),
- Consulter Uppsala Monitoring Center (UMC),
- Contacter le fabricant pour étudier le dossier d'AMM,
- Évaluer et réévaluer les données disponibles,
- Présenter un rapport complet de toutes ces informations qui constituent une base de données afin de prendre les décisions adéquates, informer les prescripteurs et enfin la publier. (69)

2.4. Organisation d'une pré-enquête

Avec la participation de :

- Enquêteurs du CNPM au niveau hospitalier, publique ou privé.
- Collaborateurs techniques régionaux (CTR).
- Praticiens extra hospitaliers publics ou privés (EPSP, cliniques etc.).

Cette étape permet d'évaluer l'existence d'un lien de causalité et voir le risque d'une potentielle reproductibilité de l'effet indésirable. Si le cas est grave et /ou fréquent, une réunion avec un comité ad hoc est réalisée.

Le comité ad hoc est représenté par :

- Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM)
- La Direction de la Pharmacie.
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), lorsqu'il s'agit d'un vaccin.
- Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- Des praticiens ayant déclarés ou pas.
- Des personnes ressources. Exemple : Le médecin spécialiste qui utilise le médicament en question.

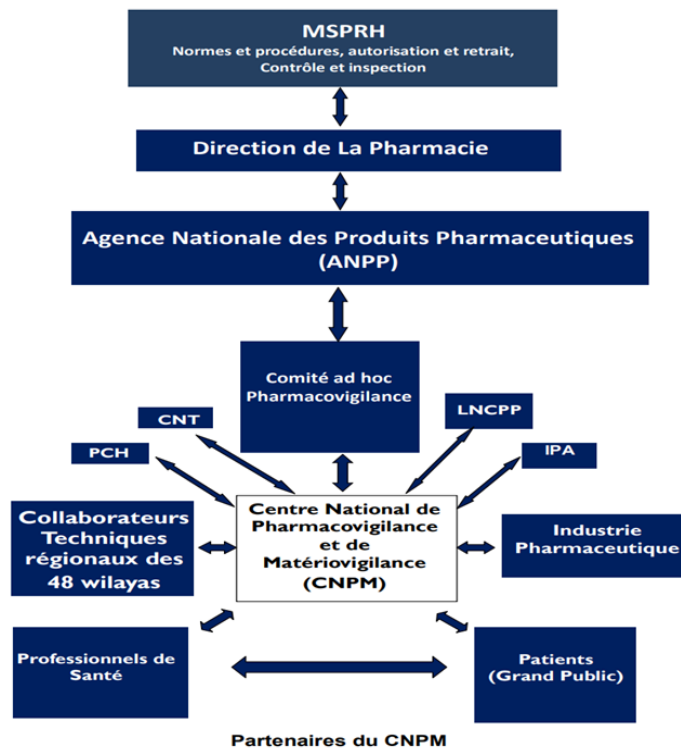


Figure 8 : les collaborateurs du CNPM. (70)

2.5. Organisation d'une enquête

Si le lien de causalité est confirmé, une réunion avec le fabricant ou le représentant de la firme est organisée (stade d'enquête) pour :

- Demander un complément d'information concernant le produit concerné pour le dépôt d'un dossier technique.
- Procéder à des essais cliniques supplémentaires si nécessaires pour le médicament (études observationnelles ou de suivis).
- Un rapport est élaboré avec les données de la réunion du comité ad hoc et ceux du laboratoire fabricant. Il sera adressé à la direction de la pharmacie (MSPRH) et à l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) afin de prendre les mesures correctives nécessaires. (70)

CHAPITRE 3

LA GESTION D'UNE ALERTE DE PHARMACOVIGILANCE ET DE SON CIRCUIT

I. Gestion d'une alerte de pharmacovigilance

Un système de gestion des risques est défini dans les lignes directrices européennes comme un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance destinées à identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés aux médicaments, et l'évaluation de l'efficacité de ces interventions. L'objectif d'un système de gestion des risques est de s'assurer que les bénéfices d'un médicament dépassent les risques d'inconvénients par la plus grande marge réalisable pour le patient individuel et pour la population cible en général. (71)

Le cycle de gestion du risque

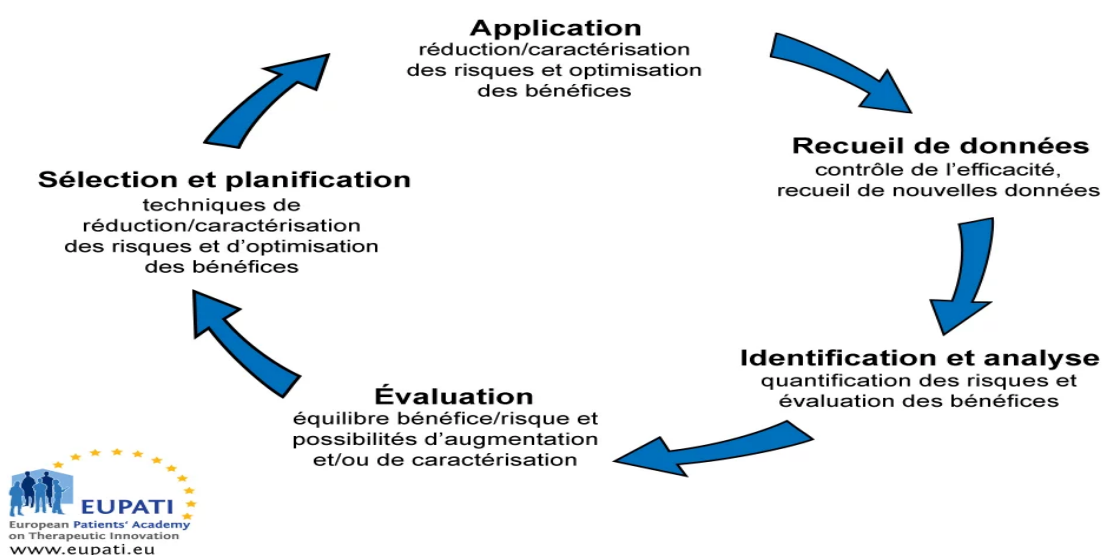


Figure 9 : Le cycle de gestion du risque. (72)

1. Alerte

1.1. Définition

En pharmacovigilance, le terme « Alerte » a un sens plus fort que le terme « Signal » : une alerte justifie la mise en place d'une étude ou une prise de décision adaptée (73), qui aboutit à la mise en place d'enquêtes ou pour valider la responsabilité du médicament. (74)

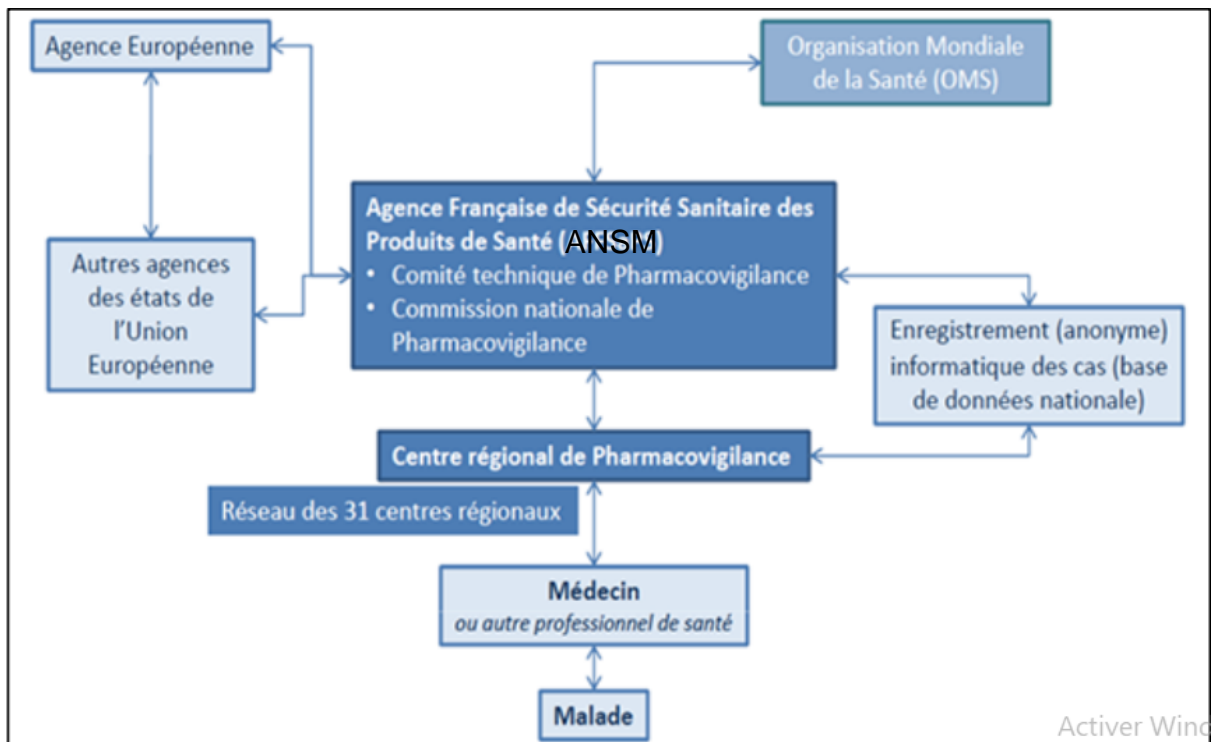


Figure 10 : Alerte descendante de pharmacovigilance en France. (75)

1.2. Sources d'alerte

Sont fortement tributaires sur la notification spontanée et les études épidémiologiques

- **La notification spontanée** : est la méthode la plus couramment utilisée en pharmacovigilance, incontournable pour repérer des effets indésirables nouveaux ou rares : On dit souvent qu'elle est la pierre angulaire de la pharmacovigilance.

La notification spontanée des effets indésirables médicamenteux permet d'émettre des alertes de pharmacovigilance. (76)

Cependant, d'autres méthodes sont utilisées pour identifier les effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV : Principales sources d'alertes utilisées en pharmacovigilance. (76)

	Principaux avantages	Principaux inconvénients
Notification spontanée	<p>Faible coût.</p> <p>Surveillance de l'ensemble des médicaments pendant toute la durée de leur commercialisation, pour l'ensemble des patients traités.</p> <p>Peut identifier des effets indésirables quelle que soit leur fréquence : technique adaptée même aux effets indésirables rares. Peut identifier des effets indésirables ponctuels tels que ceux liés à un défaut de qualité dans un lot.</p>	<p>Ne renseigne pas sur la fréquence des effets indésirables.</p> <p>Délai avant l'émission d'une alerte.</p> <p>Nécessite le plus souvent une confirmation.</p>
Notification « encouragée » et notification « renforcée »	<p>Démarche rétrospective, pouvant porter, pour chaque praticien, sur des années de prescription et des milliers de patients.</p> <p>Peut produire rapidement un nombre important de notifications.</p> <p>La notification renforcée permet de calculer la fréquence des effets indésirables.</p>	<p>Plus coûteuses en temps et en logistique que la notification spontanée.</p> <p>Ne peuvent être utilisées que ponctuellement, dans le cadre d'une question précise, par exemple dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance ou la surveillance des nouveaux médicaments.</p>
Analyse systématique de dossiers médicaux (alias recueil intensif des événements indésirables)	<p>Détection plus systématique qu'avec la notification spontanée.</p>	<p>Coût inadapté à une pratique régulière.</p>
Etudes cas-témoins	<p>Courtes (rétrospectives), assez simples et peu coûteuses.</p> <p>Raisonnables si l'effet indésirable n'apparaît que longtemps après le début de l'exposition.</p> <p>Permettent de confirmer des effets indésirables rares, à condition que la population traitée soit d'un volume suffisant.</p> <p>Permettent d'analyser l'impact de plusieurs médicaments sur un même événement.</p>	<p>Ne peuvent servir qu'à confirmer une alerte et en aucun cas déclencher une alerte.</p> <p>Ne permettent pas de mesurer la fréquence de l'effet indésirable.</p> <p>Ne permettent d'analyser qu'un seul événement.</p> <p>Conclusions moins fiables que celles des études de cohortes : on affirme l'association entre le traitement et l'évènement indésirable, pas un lien de causalité.</p>
Etudes de cohortes	<p>Fiabilité : permettent d'affirmer la relation causale entre exposition au médicament et survenue de l'effet indésirable, et non une simple association comme les études cas-témoins.</p> <p>Permettent de mesurer l'incidence et/ou la prévalence des effets indésirables fréquents.</p> <p>Permettent d'étudier plusieurs événements à la fois.</p>	<p>Longues et coûteuses lorsqu'elles sont prospectives.</p> <p>Ne permettent généralement d'analyser l'impact que d'un seul médicament.</p> <p>Inefficaces pour déceler de nouvelles alertes.</p> <p>Non réalistes pour étudier des alertes quand l'effet indésirable semble rare.</p>
Essais cliniques post-AMM (phase IV)	<p>Utiles pour étudier des effets indésirables particuliers, éventuellement dans les conditions réelles d'utilisation (essais pragmatiques)</p>	<p>Coûteux.</p>
Détection assistée par ordinateur	<p>Champ d'action très étendu.</p> <p>Mise en évidence d'associations suspectes entre un médicament et un effet indésirable alors que la clinique est confondante (par exemple si l'effet indésirable se manifeste des années après l'arrêt du traitement).</p>	<p>Ils manquent de pertinence clinique : les signaux émis doivent être vérifiés, confirmés, et sont souvent de fausses alertes (confusion avec la maladie, effet indésirable déjà connu...). Cela nécessite finalement du personnel.</p>
Analyse de bases de données informatisées	<p>Permet à la fois la détection de signaux d'alerte et/ou leur confirmation.</p>	<p>Nécessite de créer les bases de données, de les alimenter, de les analyser.</p>
Croisement de fichiers	<p>Permet d'utiliser des données déjà existantes (PMSI, remboursements de prestations par la Sécurité Sociale, bases de données en médecine générale, etc.), concernant les mêmes patients, pour identifier des associations statistiquement significatives. Permet des études de cohortes rétrospectives.</p>	<p>Nécessite un cadre législatif et une sécurisation des données appropriés.</p> <p>Compatibilité des fichiers.</p>
Méthodes de génération automatique du signal : pour exploiter une base de données de pharmacovigilance	<p>Il s'agit d'interroger les bases de données de pharmacovigilance (recueil des notifications) non plus manuellement et donc subjectivement, mais en utilisant des méthodes statistiques génératrices de signaux d'alerte.</p>	<p>Coût du développement et de l'adaptation des bases de données.</p>

Certains spécialistes de la pharmacovigilance considèrent que le suivi d'une cohorte de plusieurs milliers de patients traités, systématique et non ciblé, pour chaque nouveau médicament, n'est pas plus efficace que le recours aux notifications spontanées mais se révèle beaucoup plus coûteux en temps et en argent.

Mieux vaut donc, dans un souci de rentabilité et d'efficacité, se baser sur les notifications spontanées, qui assurent pour un coût modéré une surveillance permanente de tous les médicaments sur le marché et de tous les effets indésirables susceptibles de se produire (universalité), avec une sensibilité et une spécificité acceptables mais avec un faible niveau de preuve. Au besoin, il revient ensuite aux études de pharmaco-épidémiologie de confirmer et quantifier le risque. (76)

2. Évaluation d'une alerte

Les données à l'origine de l'alerte doivent d'abord être évaluées en détail. Il est également important de considérer quelles autres données immédiatement disponibles pourraient être pertinentes, de les obtenir et de les inclure dans l'évaluation. Lors de l'évaluation d'un signal, les questions clés sont les suivantes :

- Causalité : L'équilibre des preuves soutient-il la cause et l'effet ?
- Fréquence : s'il s'agit d'un effet réel, à quelle fréquence se produit-il ? Pouvons-nous faire une estimation du niveau probable du risque absolu ?
- Gravité de l'effet indésirable : Existe-t-il des cas mortels, l'effet est-il potentiellement mortel, peut-il entraîner une invalidité à long terme ?
- Autres implications cliniques : Même si l'effet indésirable n'est pas grave, existe-t-il d'autres effets importants pour les patients et les systèmes de santé
- Prévisibilité : Existe-t-il des facteurs qui, même à ce stade, suggèrent un moyen potentiel de prévenir l'effet indésirable ou les conséquences graves qui en découlent ?

En termes de fréquence, on utilise généralement les descripteurs proposés à l'origine par un groupe de travail du CIOMS, basé sur des ordres de grandeur et exprimés comme une simple proportion de patients affectés. Lors de l'évaluation des signaux provenant des données de notification spontanée, il est souvent difficile d'obtenir des données d'exposition qui soient suffisamment précises pour faire une estimation plus précise de la fréquence attendue des EIM que celle suggérée précédemment.

Le résultat de l'évaluation du signal est souvent : qu'il est nécessaire de poursuivre les investigations sauf si plusieurs décès ou effets indésirables graves ont été signalés et que l'évaluation de la causalité suggère une relation "certaine" ou "probable" avec un médicament spécifique. (77)

3. Prise de décision

3.1. Critères à considérer pour la prise de décision

- **La nouveauté de l'association d'événements médicamenteux**

Deux critères liés à la nouveauté ont été identifiés : la nouveauté de l'association d'événements médicamenteux et la nouveauté du médicament.

La nouveauté du médicament a également été utilisée dans la hiérarchisation et a montré une valeur prédictive. le seuil est choisi empiriquement : Deux ans à cinq ans.

- **L'impact sur la santé publique**

Les critères liés à l'impact sur la santé publique les plus fréquents sont la gravité de l'EI, l'exposition au médicament (seuil de 100 000 patients exposés par an selon la MHRA) et le nombre de déclarations.

- **La force de la preuve de la relation causale médicament - événement**

Notification disproportionnée, sources de données alternatives confirmant le signal, qualité/degré d'exhaustivité des rapports de notification et rechallenge positif.

- **L'attention du grand public et des médias**

Ceci peut être représenté par une sensibilisation et une attention accrue des médias ou du grand public à l'égard d'un problème de sécurité spécifique, en raison de ses conséquences graves, de sa difficulté à prévenir/contrôler ou de sa propension à toucher des populations vulnérables comme les enfants ou les femmes enceintes.

Les perceptions erronées du public concernant l'innocuité du médicament pourraient causer des dommages par le biais d'un changement de comportement (par exemple, un arrêt brutal

du traitement conduisant à de mauvais résultats) et devraient donc être prises en compte lors de l'évaluation des signaux. (78)

La priorisation des signaux aboutit à les classer en trois types :

Tableau V : priorisation des signaux. (79)

Classement du signal	Signal rouge (Haute priorité)	Signal jaune (priorité moyenne)	Signal vert (Faible priorité)
/			
	Événement indésirable grave précédemment inconnu ou non étiqueté dans le RCP, problèmes de qualité tels que l'altération ou la contamination.	Les critères de la catégorie rouge ne sont pas remplis	EI déjà connus ou étiquetés et qui ne sont pas considérés comme un problème de sécurité important
Prise de décision	Réévaluation de l'analyse bénéfices-risques et probablement à un changement d'étiquetage, au retrait du produit, etc.	Une évaluation plus approfondie du signal est nécessaire	L'investigation du signal peut être minimale, différée ou simplement gardée sur une liste de surveillance à la recherche d'autres rapports de cas

3.2. Mesures réglementaires possibles

- **Suspension-Retrait d'AMM/Arrêt de commercialisation**

Soit volontaire à la demande du laboratoire soit imposé par les autorités sanitaires :

La suspension d'une autorisation de mise sur le marché est une mesure temporaire, le plus souvent urgente, afin de faire cesser la mise à disposition d'un médicament, dans l'intérêt des patients. La décision de suspension d'AMM intervient notamment lorsqu'il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le médicament n'a pas la composition quantitative et qualitative déclarée. (80)

- **Modification du RCP/Notice**

Toute modification des informations relatives au produit rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament et concernant, en particulier, un ou plusieurs des points figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, notamment, les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications, les effets indésirables et les populations ciblées. (81)

- **Inscription sur une liste des substances vénéneuses**

Les médicaments peuvent être reclassés sur une des listes des médicaments comportant des substances vénéneuses, comme :

- stupéfiants ;
- sur la liste I pour les substances présentant des risques les plus élevés pour la santé ;
- sur la liste II pour les autres. (82)

- **Restriction de la prescription / utilisation**

Certains médicaments voient leur prescription réservée à certaines catégories de médecins et/ou assortie de conditions particulières. Les restrictions de prescription ne s'accompagnent pas nécessairement de restrictions de dispensation : de nombreux médicaments à prescription restreinte sont disponibles en officine. (83)

- **Modification du conditionnement**

En raison de la survenue possible d'erreurs en lien avec l'étiquetage. (84)

- **Réévaluation du rapport bénéfices / risques**

La balance bénéfices/risques d'une intervention n'est pas figée. Sa réévaluation, en tenant compte de l'évolution des connaissances et de la situation du patient, permet la remise en cause périodique des décisions prises, dans l'intérêt des patients. (85)

- **Mise en place et suivi d'un plan de gestion des risques**

Les plans de gestion des risques ont pour objectif de caractériser et quantifier mais aussi de prévenir ou de mieux maîtriser les risques associés à un médicament ainsi que de compléter les données mises à disposition lors de l'autorisation de mise sur le marché avec celles obtenues en conditions réelles d'utilisation par la mise en place d'études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou d'études d'utilisation, ainsi que la mise à disposition de documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients. (86)

II. Circuit de la pharmacovigilance

1. Détection des effets indésirables médicamenteux

- Méthodes traditionnelles de détection du signal, y compris l'examen de cas et de séries de cas et les analyses de bases de données plus importantes :
- Méthodes quantitatives plus complexes de détection du signal, y compris l'analyse de la disproportionnalité, les méthodologies bayésiennes, les approches fréquentières par rapport aux approches bayésiennes, l'évaluation des performances de l'exploration des données et les conflits d'intérêts potentiels. (87)

Les méthodes de détection quantitative sont quant à elles en cours d'essais à travers des travaux de recherche (cas de la pharmacovigilance). (88)

2. Processus de transmission

Ces méthodes quantitatives s'appliquent aux bases de données informatisées de pharmacovigilance. Il existe des bases de données dans plusieurs pays :

2.1. Eudravigilance (l'union européenne)

Une banque de données conçue pour collecter des notifications d'effets indésirables suspectés. Ces rapports sont soumis électroniquement par les autorités nationales compétentes et par les firmes pharmaceutiques qui détiennent les autorisations de mise sur le marché des médicaments. (89)

Le système permet de détecter des signaux d'effets indésirables suspectés d'être liés à un médicament qui étaient **inconnus** auparavant, ainsi que de nouvelles informations sur des effets indésirables connus. Ainsi que permettre aux organisations de recherche d'utiliser les données *EudraVigilance* à des fins de recherche. (90)

2.2. VigiAccess (OMS)

Une plateforme permettant au grand public d'accéder à VigiBase, depuis 2015. (91)

Les effets indésirables sont signalés par les centres nationaux de pharmacovigilance ou les autorités nationales de réglementation des médicaments qui sont membres du PIDM de l'OMS. Toutefois, la base de données ne peut être utilisée pour déduire un lien confirmé entre un effet secondaire suspecté et un médicament spécifique, ni pour estimer une fréquence. (92)

2.3. DAEN TGA (l'australie)

La TGA Database of Adverse Event Notifications (DAEN), une ressource en ligne de l'autorité australienne qui fournit à la communauté un accès aux informations sur les EI aux médicaments qui ont été signalés à la TGA <www.tga.gov.au/daen> où professionnels de la santé, fabricants ainsi que patients peuvent signaler les problèmes liés aux médicaments. Cela permet d'identifier et de répondre aux problèmes de sécurité émergents.

Grâce à cette base de données, les professionnels de la santé sont encouragés à informer les patients que le signalement d'un EIM n'indique pas nécessairement l'existence d'un lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable. (93)

2.4. Lareb (Pays-Bas)

Le *Bijwerkingen Centrum* Lareb des pays bas est considéré comme un centre de déclaration et de connaissance des effets indésirables des médicaments, des vaccins et autres produits de

santé. Toute personne peut signaler des effets indésirables au centre en ligne. Une équipe d'experts examine tous les rapports. Si la nature ou le nombre de rapports le justifie, les experts de Lareb procèdent à une analyse et découvrent de nouvelles connaissances sur les effets secondaires.

Grâce à des questionnaires en ligne, Lareb interroge un groupe de personnes sur leur expérience des médicaments ou des vaccins. (94)

2.5. Canada vigilance (Canada)

La base de données en ligne des effets indésirables de *Canada Vigilance* renferme des informations au sujet des effets indésirables soupçonnés associés à des produits de santé, depuis 1965.

Les déclarations d'effets indésirables sont faites par :

- les consommateurs et les professionnels de la santé, qui le font volontairement.
- les fabricants et les distributeurs qui le font obligatoirement. (95)

3. Traitement des notifications

Pour qu'un événement constitue un cas de pharmacovigilance, l'information minimale le concernant doit réunir :

- Un notificateur ;
- Un patient (avec son sexe, son âge ou la tranche d'âge qui lui correspond, ou encore ses initiales) ;
- Un médicament suspecté ;
- Un effet qualifié d'indésirable.

Selon l'objectif voulu, il existe plusieurs méthodes et algorithmes d'imputabilité, chacune d'entre elles prend en compte des éléments similaires avec des pondérations différentes. (96)

3.1. Notion d'imputabilité

Le nom « imputabilité » correspond à l'adjectif « imputable » synonyme de : attribuable, incriminable, responsable. C'est la clinico-évaluation systématique du rapport causal (cause-effet) qui existe probablement entre l'administration d'un médicament et l'apparition d'un effet secondaire indésirable. L'imputabilité dépend de l'expérience et des connaissances

des praticiens et relève du diagnostic médical, et repose sur l'évaluation d'éléments chronologiques favorisant ou non la survenue d'effets indésirables pour un médicament quelconque. Elle peut contribuer à la qualité et à la pertinence des données enregistrées dans les bases de données de pharmacovigilance. (96)

3.2. Méthode de calcul d'imputabilité

On retrouve près de 34 méthodes de calcul de l'imputabilité médicamenteuse depuis 1976, mais jusqu'à présent, aucune méthode n'a été standardisée ni considérée comme reproductible, ainsi la variabilité inter et intra-individuelle d'évaluation de l'imputabilité peut être grande.

Les différentes méthodes d'imputabilité peuvent être divisées en trois catégories :

- 1- Les méthodes basées sur l'opinion d'un expert ou un jugement clinique ;
- 2- Les méthodes probabilistes et bayésiennes ;
- 3- Celles basées sur un algorithme, ou une méthode d'évaluation standardisée de l'imputabilité. (96)

Tableau VI : Les différentes méthodes de calcul d'imputabilité. (96)

Type de Méthodes	Description Approche	Avantages Inconvénients	Reproductibilité	Exemples de Méthodes
Jugement d'experts	Expert apporte son jugement sur le cas observé	Approche subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
Probabilités	Théorème de Bayes : Probabilité conditionnelle (Incidence maladie avec ou sans médicament + critère d'imputation)	Utilisation en routine impossible	Oui Gold Standard	Méthode bayésienne
Algorithmes	Arbre de décision : appui sur des critères de jugement	Simplicité standardisée Utilisation en routine possible	dépend de la fiabilité et de la validité des Critères	Emanuelli Venulet Kramer Naranjo Française

3.3. Méthodes d'imputabilité utilisées en routine

Tableau VII : Les types des différentes méthodes d'imputabilité basées sur les algorithmes.
(97)

Méthode	Type	Remarques	Cotation
Emanuelli	Questionnaire (8)	- 2 questions identiques - Incomplet	1 : exclu 2 : douteux 3 : probable 4 : presque certain 5 : certain
Venulet	Questionnaire (27)	- Trop détaillé - Compliqué	1 : exclu 2 : douteux 3 : possible 4 : probable 5 : certain
Kramer	Algorithme Axial	- Trop compliqué	1 : douteux 2 : possible 3 : probable 4 : certain
Naranjo	Questionnaire (10)	- Incomplet - 2 Questions identiques	1 : douteux 2 : possible 3 : probable 4 : certain
Française	Tableau	- Didactique	1 : exclu 2 : douteux 3 : Plausible 4 : vraisemblable 5 : très vraisemblable
O.M.S.	Définition	- Incomplète	1 : Certain 2 : Probable 3 : Possible 4 : improbable 5 : inclassifié 6 : inclassifiable

Cependant aux USA : abandon des méthodes d'imputabilité au profit de l'enregistrement systématique de toutes les notifications d'effets indésirables « data mining » pour générer automatiquement des signaux (nouveau, gravité etc.).

3.4. Méthode d'imputabilité française (usitée en Algérie)

C'est la méthode officielle et d'utilisation obligatoire en France, cette méthode est aussi utilisée par le CNPM, élaborée en 1977 par J. Dangoumou, J.C. Evreux et J. Jouglard, réactualisée premièrement en 1985 par B. Bégau, J.C. Evreux ; J. Jouglard et Lagier, puis en 2011 par des pharmacovigilants des centres régionaux de pharmacovigilance français (CRPVs), de l'industrie pharmaceutique et de l'ANSM. C'est la méthode adoptée par le CNPM Algérien. Elle permet de réduire les distorsions d'interprétation par les utilisateurs et facilite les comparaisons internationales. Par convention, la méthode repose sur 7 critères répartis en deux groupes permettant de définir un score chronologique et un score sémiologique et doit être utilisée séparément pour chaque produit, sans tenir compte du degré d'imputabilité des produits associés. (97)

3.5. Principe de la méthode française

Comme pour toutes les méthodes d'imputabilité, sa mise en œuvre :

- N'est possible qu'après l'obtention d'un minimum d'informations ;
- Doit être indépendante pour chaque couple produit -effet indésirable ;

- Peut requérir une expertise médicale spécialisée, en cas de conséquences jugées graves pour la santé de l'utilisateur. (98)

- **Score d'informativité : NI**

En constatant que le niveau d'information des données disponibles a posé un problème dans l'exploitation et la détermination du score finale d'imputabilité, la CRI a ajouté un score d'informativité contextuel, évolutif dans le temps et indépendant du score d'imputabilité.

Ajout d'un score d'informativité pour chaque médicament. (99)

Pour chaque couple EI-médicament, le niveau d'informativité est classé en trois catégories N0, N1 et N2 en fonction des informations disponibles définies telles que :

- A : délai de survenue de l'EI par rapport à la période d'exposition au médicament.
- B : notion de poursuite ou d'arrêt du médicament ou de modification de posologie.

- ❖ N0 : Ni A ni B ne seront renseignés ;
- ❖ N1 : Verrait soit A soit B renseigné ;
- ❖ N2 : A et B seraient renseignés à la fois. (100)

- **L'imputabilité intrinsèque**

Ne faisant intervenir aucune donnée autre que celles issues de l'observation individuelle du patient et repose sur sept critères réparties en deux groupes :

a. Critères chronologiques

- **Le délai** entre la ou les prises du produit et la survenue des symptômes, qui peut être :
 - “**très suggestif**”, c'est à dire habituel par rapport à la symptomatologie rapportée, ex: choc anaphylactique après quelques minutes ;
 - “**compatible**”, c'est à dire moins habituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;
 - “**incompatible**”, lorsque la manifestation clinique ou paraclinique a débuté avant l'utilisation du produit ou lorsque le délai est trop bref par rapport à la genèse de la symptomatologie observée. En cas de délai incompatible, la responsabilité du produit dans la survenue de l'effet indésirable est exclue.
- **L'évolution** de l'effet indésirable après arrêt du traitement (déchallenge), qui peut être :
 - “**Suggestif**”, qui signifie la régression de l'évènement a l'arrêt du traitement ;

- **“non concluant”**, lorsqu’il n’est pas établi de relation entre la régression de l’événement et l’arrêt du traitement (régression retardée par rapport à l’arrêt), ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou recul insuffisant, ou lésion irréversible, ou médicament non arrêté, ou survenue d’un décès ;
- **“non suggestif “**, allant à l’encontre de rôle de médicament soit par : absence régression d’un évènement réversible (cytolyse hépatique non régressant après 30 jours) ou régression complète malgré la poursuite du traitement.

- **La réadministration** ou la réexposition au produit qui n’a jamais été volontaire. R (+) : Réadministration positive, l’événement récidive ; R(0) : Réadministration non faite ou non évaluable ; R(-) : Réadministration négative, l’événement ne récidive pas. (101)

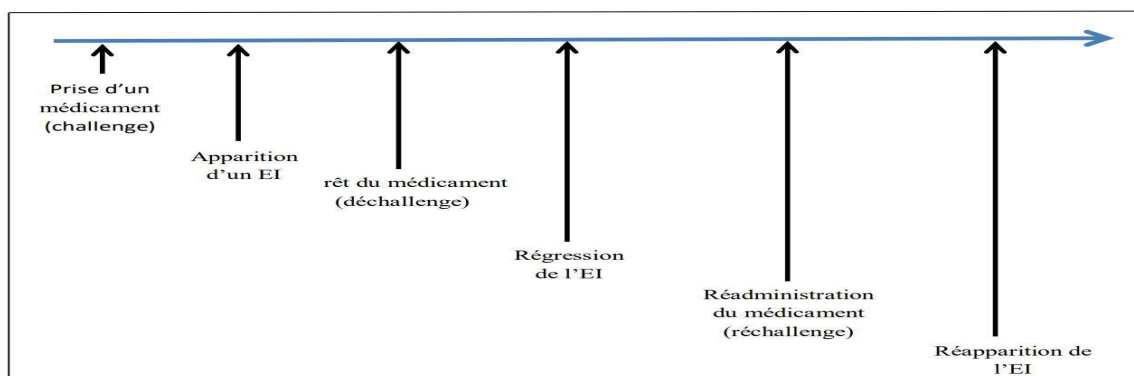


Figure 11 : Chronologie de l’événement indésirable. (102)

La combinaison de ces trois critères permet d’obtenir un score chronologique avec quatre résultats possibles de C0 à C3. (102)

Tableau VIII : critères chronologiques de la méthode française d’imputabilité. (101)

Administration du médicament	Délai d’apparition de l’évènement						
	Suggestive			Compatible		Incompatible	
Evolution de l’effet	Réadministration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
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

Le critère chronologique peut alors prendre 4 valeurs. (101)

b. Critères sémiologiques

- Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques et fiables prouvant la cause médicamenteuse et renforçant la sémiologie (examens complémentaires pouvant être positifs, négatifs ou non existants) ;
- Les facteurs favorisant qui peuvent augmenter l'imputabilité d'un produit supposé fortement toxique ;
- Existence d'une autre explication que celle liée à la prise d'un médicament conduisant à envisager l'impact possible du terrain de patient, de son environnement et d'une possibilité de maladie sous-jacente ;
- Autres explications possibles (diagnostics différentiels : symptomatologie clinico-biologique évocatrice). (101)

Tableau IX : critères sémiologiques de la méthode française d'imputabilité. (101)

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé			Evocatrice du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé			Ni évocatrice du rôle de ce médicament Ni facteur favorisant bien validé		
	Examen complémentaire spécifique (L)								
Autre cause non médicamenteuse	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après un bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée ou bilan incomplet	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Cette table décisionnelle conduit donc à 3 valeurs différentes des critères sémiologiques.

(101)

c. Score d'imputabilité intrinsèque

Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques obtenues à partir des tableaux précédents sert à établir le score d'imputabilité intrinsèque avec cinq valeurs possibles (0 à 4).

Tableau X : Score d'imputabilité intrinsèque. (103)

Combinaison des scores chronologiques et sémiologiques	Score d'imputabilité
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2 ou C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3 ou C3S1	I4
C2S3 ou C3S2	I5
C3S3	I6

Ce nouveau score d'imputabilité intrinsèque élargie, d'I0 à I6 s'exprimant d'une façon graduée sans dénomination pour éviter toute confusion avec les autres méthodes utilisant les mêmes appellations (adjectifs). (103)

- **L'imputabilité extrinsèque**

La cotation bibliographique n'a aucune relation avec l'imputabilité intrinsèque, elle est indépendante.

- 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 (RCP).
- B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extra pharmacopoeia, 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 une sémiologie relativement 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. (104)

L'imputabilité constitue un élément clé dans la réalisation d'une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et la survenue d'un effet indésirable. Cet outil d'évaluation ne doit pas être considéré comme définitif en soi et devra faire l'objet d'une actualisation sur la base de l'expérience acquise en

plus de son addition à l'expertise clinique et à la connaissance des produits concernés, qui restent indispensables. (105)

4. Communication de sécurité

La communication est une étape essentielle du processus de pharmacovigilance. Depuis la fin des années 1990, la communication des risques est devenue un sous-domaine spécialisé de la pharmacovigilance et il est maintenant reconnu qu'un ensemble particulier de compétences est nécessaire pour parvenir à une communication efficace.

La communication sur l'innocuité des médicaments doit être précise, équilibrée, ouverte, compréhensible et ciblée. (106)

Ceux-ci peuvent être mémorisés par le mnémonique ABOUT (Tableau ci-dessous).

Tableau XI : Exigences clés pour une communication réussie sur l'innocuité des médicaments (ABOUT). (106)

Exigences	Commentaires
Précise	Les faits et les chiffres sont-ils exacts ? Tous les renseignements que le lecteur doit connaître sont-ils inclus ?
Équilibrée : <i>Balanced</i>	Les risques et les avantages ont-ils été pris en compte ? Le Message global exact ?
Ouverte	La communication au sujet de danger sans tentative de le cacher ou de le minimiser ? Tout conflit d'intérêt a-t-il été déclaré et expliqué ?
Compréhensible	Doit être aussi simple que possible à l'aide de la technique de la pose langue sans jargon – le lecteur est plus susceptible de répondre de façon appropriée si le message est simple et clair
Ciblée	Cela implique de considérer qui est l'intention (le public cible et leurs besoins d'information particuliers)

Les informations devraient être préparées dans les langues appropriées des populations cibles dans les pays concernés. Dans les situations d'urgence, il est essentiel de consacrer suffisamment de temps à la satisfaction de ces exigences.

Les faits et les conseils clés devraient être mis en évidence dès le début (car de nombreuses personnes ne liront que le premier paragraphe), en mettant l'accent là où c'est nécessaire. Une présentation claire avec des sous-titres, une police suffisamment grande, l'utilisation de

caractères gras/couleur et l'inclusion d'images ou de diagrammes appropriés peuvent faire une énorme différence pour la lisibilité et la communication efficace.

Il est essentiel que le niveau du risque soit très clair en l'exprimant en termes absolus plutôt qu'en termes relatifs. Le tableau ci-dessous représente un modèle de base pour toute communication sur l'innocuité des médicaments, qu'elle s'adresse aux professionnels de la santé ou à un public non professionnel (p. ex., les médias généraux). **(106)**

Tableau XII : Modèle de base pour une communication sur l'innocuité des médicaments.

(106)

Modèle de base pour une communication sur l'innocuité des médicaments.
1) Nature du problème : drogue, danger, facteur(s) précipitant(s).
2) Résumé de l'évidence du danger.
3) Ce qui est fait : par exemple examen, enquête, nouvelles études, modification de l'étiquetage, etc.
4) Quelles sont les conséquences pour : a) les professionnels de la santé ; b) les patients ?
5) Vue d'ensemble équilibrée des risques et des avantages.
6) Où obtenir de plus amples renseignements/coordonnées.

5. Implication des acteurs de pharmacovigilance dans le circuit

5.1. Autorité/Centre de pharmacovigilance

Les centres de pharmacovigilance sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système de pharmacovigilance. Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance (usage abusif, mésusage, produit défectueux...).

5.2. Industrie

Toute entreprise exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques par la prise des mesures appropriées.

5.3. Professionnels de santé et sociétés savantes

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance : Ils sont habilités à prescrire les médicaments, les administrer ou les délivrer. Ils assurent d'autre part le suivi médical des patients. La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du centre de pharmacovigilance.

5.4. Patients et associations de patients

Les patients et associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. (107)

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs

• Objectif principal

La partie pratique de notre thèse consiste à rédiger des rapports de pharmacovigilance concernant les molécules en nombre de 6 : Vitamine D ; Capécitabine ; Adrénaline injectable, Ranitidine injectable ; Fluoroquinolones ; Isotrétinoïne. Ce rapport a servi à évaluer les données disponibles au niveau international et de s'en inspirer pour proposer des actions nationales susceptibles de réduire le risque.

• Objectifs secondaires

- Encourager les médecins hospitaliers à déclarer les effets indésirables.
- Détecter des événements indésirables en ayant des notifications valides, de la part des professionnels de santé, concernant les 6 molécules de l'étude.
- Évaluer les données bibliographiques qui expliquent le mécanisme des différents effets indésirables
- Envoyer au centre national de pharmacovigilance le dépliant informatif sur les règles de bon usage de la vitamine D en Ampoule.

Pour répondre aux objectifs de notre mémoire, nous avons procédé par 04 étapes.

II. Matériels et méthode

a. Matériels

- Nomenclature nationale des médicaments enregistrés en Algérie : mise à jour du 15 juin-2022.
- Base de données publique des médicaments disponibles en France.
- Microsoft Word. Microsoft Excel. Googledocs.
- Guide de Algérien de Pharmacovigilance du CNPM – 2019.
- La fiche jaune de Pharmacovigilance : Rapport confidentiel de réaction(s) indésirable(s) aux médicaments incluant les malformations congénitales (figure 7).

- Les dossiers des patients.
- RCP et fiche d'identification des 6 molécules de l'étude : Adrénaline injectable ; Ranitidine injectable ; Capécitabine ; Fluoroquinolones ; Vitamine D ; Isotrétinoïne.
- Sites des différentes agences internationales de médicaments (EMA, FDA, PMDA, etc.)
- Bases de données des effets indésirables : Eudravigilance ; Vigibase ; CPV canada ; DAEN Tga ; MHRA ; Lareb.

b. Méthode

Etape 01 : Choix et présentation des molécules

Nous avons d'abord sélectionné avec notre encadrante 6 molécules de l'étude :

Adrénaline injectable ; Vitamine D en ampoule ; Ranitidine injectable ; Isotrétinoïne, classe des fluoroquinolones, capécitabine par voie orale. Le choix s'est fait en prenant en considération certains paramètres :

- La survenue de cas récents d'évènements indésirables (cas de la vitamine D ; Adrénaline ; Capécitabine).
- La persistance des effets indésirables malgré les mesures mises en place par le centre de pharmacovigilance et/ou les professionnels de santé (cas de la vitamine D, capécitabine).
- L'imputation de quelques évènements indésirables à des problèmes de qualité (cas de la capécitabine, vitamine D, adrénaline, ranitidine).
- L'absence de mesures nationales malgré le lancement de plusieurs mesures au niveau international (cas des fluoroquinolones, isotrétinoïne).

Nous avons élaboré une fiche de présentation par molécule afin de se familiariser avec ses indications et de cerner le problème de pharmacovigilance que nous pouvons rencontrer au cours de notre enquête.

Etape 02 : réalisation d'enquête de pharmacovigilance

L'enquête de pharmacovigilance est réalisée dans le but d'évaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte. En raison de l'absence d'un guide algérien d'enquête, nous avons pris les règles de déclaration proposées par le CNPM afin de savoir qui fait quoi avant de nous déplacer aux services médicaux et à la pharmacie hospitalière. L'objectif étant d'avoir une notification valide une fois en contact avec les médecins hospitaliers.

Par la suite, une enquête de pharmacovigilance a été lancée d'avoir des notifications d'événements indésirables qui concernent les cas suivants :

- Vitamine D : au niveau du service pédiatrie du EPH Boufarik et Parnet.
- Capécitabine et Adrénaline : au service CAC et pharmacie central du CHU Frantz-Fanon de blida.
- Ranitidine : Pharmacie de l'hôpital du CHU parnet.

Une consultation des dossiers des malades et une discussion avec les médecins du service et les pharmaciens hospitaliers nous a permis d'avoir des notifications d'effets indésirables.

Etape 03 : rédaction des rapports d'analyse de pharmacovigilance

Nous avons rédigé des rapports d'analyse sur les 06 cas étudiés en suivant le plan suivant, inspiré du rapport de pharmacovigilance de l'ANSM :

1. Introduction :

- 1.1. La problématique qui nous a poussé à rédiger ce rapport afin de cerner le ou les événements indésirables actuellement liés à l'utilisation de la molécule étudiée ;
- 1.2. Un résumé sur le médicament et les différentes marques disponibles en Algérie ;
- 1.3. Une définition de l'effet indésirable et de son mécanisme présumé.

2. Collecte de données en consultant :

- 2.1. Les documents de référence : RCP et Notice.
- 2.2. Les positions des autorités internationales et nationale des médicaments.
- 2.3. L'existence de l'effet indésirable dans les bases de données internationales des effets indésirables .

3. une analyse de données des différents facteurs pouvant être responsables de l'effets indésirables ou de son aggravation est ensuite réalisée afin de conclure.

Etape 04 : proposition d'action pour prévenir la survenue d'effets indésirables

Nous sommes arrivés à proposer une action pour un seul cas : la vitamine D. de ce fait, nous avons élaboré un dépliant d'information sur le bon usage de la vitamine D utilisée par voie orale pour la prévention du rachitisme chez les nourrissons, ce dépliant a été rédigé en se basant sur la fiche d'information de l'ANSM et des propositions de l'équipe de pédiatres du CHU Neffissa-Hamoud EX Parnet en langue française et arabe afin de faciliter sa compréhension par les utilisateurs. Ce dernier sera proposé aux équipes de pédiatres de l'hôpital Parnet, de l'EPH Boufarik ainsi qu'au CNPM.

III. Résultats

Etape 01 : Choix et présentation des molécules

Le choix s'est centré sur 6 molécules représentant chacun un cas de pharmacovigilance : Vitamine D en ampoule ; Capécitabine par voie orale ; Adrénaline injectable ; Ranitidine injectable ; Isotrétinoïne ; classe des fluoroquinolones.

Afin de nous familiariser avec les molécules, nous avons élaboré une fiche d'identification pour chaque molécule.

1. Fiche d'identification de VITAMINE D3

DCI	Nom commercial	Formes pharmaceutiques	Dosage	Indications	Différents problèmes liés à ces médicaments	Disponibilité dans l'EPSP Bouinan Wilaya de Blida
Cholécalciférol	Vitamine D3 b.o.n.	Solution buvable en ampoule ou injectable	200000 UI/1ML	-Rachitisme. - Prévention de la carence en vitamine D. - hypocalcémie néonatale. - permet la fixation osseuse du calcium.	-Déclaration de 2 décès par fausse route ; plusieurs nourrissons seront admis en réanimation pour fausse route (apnée de nourrisson). -Mettre directement l'ampoule en verre casée sur la bouche du nourrisson peut provoquer des plaies et des infections. -Quand on case l'ampoule le liquide descend difficilement. -Mal utilisation de cette forme par les parents.	(+)
	Vit D3					(-)
	Vitamine D3 Razes					(-)
	D-three					(+)

2. Fiche d'identification : CAPECITABINE

DCI	Capécitabine
Nom commercial	CAPTIB
Forme et Dosage	Comprimé de 500 MG
Laboratoire fabricant	HIKMA PHARMA
Nature	Médicament hospitalier
Disponibilité	Disponible
Indications	<p>La capécitabine est indiquée dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancer du côlon de stade III en traitement adjuvant - cancer colorectal métastatique - cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel après échec d'une chimiothérapie cytotoxique qui doit avoir comporté une anthracycline. - cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline est contre indiquée - cancer gastrique avancé en association à une chimio à base de sel de platine en première ligne. <p><i>Source : HAS , XELODA® capécitabine .</i></p>

3. Fiche d'identification : ADRÉNALINE INJECTABLE

DCI	Noms commerciaux	Dosages	Formes	Indications thérapeutiques	Différents problèmes liés à ce médicament
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	DRINAL (BIOTHERA)	1MG/ML	SOL INJ EN AMP	<p>Traitement de l'arrêt cardiovasculaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du choc anaphylactique. - Traitement des détresses cardio-circulatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique, infectieux ou secondaire à la chirurgie cardiaque. <p>Dans les situations où le pronostic vital est en jeu l'adrénaline peut être utilisée, même chez les patients sensibles aux sulfites.</p>	<p>A faible dose, les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, dyspnée, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités.</p> <p>A forte dose ou chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque notamment ventriculaire (avec risque de fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins), crises angineuses, voire risque d'infarctus aigu du myocarde.</p> <p>Un syndrome de Takotsubo (cardiomyopathie de stress) peut survenir.</p>
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	NORADRENALINE RAZES (FRATER RAZES)	8MG/4ML	SOLUTION à DILUER POUR PERFUSION IV	<p>Collapsus et hémorragie digestive</p>	id
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	ADRENALINE RAZES SANS SULFITE (FRATER RAZES)	1MG/ML	SOLUTION INJECTABLE	<p>Traitement de l'arrêt cardiovasculaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du choc anaphylactique. - Traitement des détresses cardio-circulatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique. 	id

4. Fiche d'identification : Fluoroquinolones

DCI	Noms commerciaux	Formes pharmaceutiques	Laboratoire
Ciprofloxacin	Cifloxacines	COMPRIME	Laboratoire HUP.P
	Ciprotek	COLLYRE	BIOThERA
	Ciloxan	PDE.OPHT.	ALCON
	Otocine	SOL. AURI. STERILE	MERINAL
	Quinox	COMPRIME	EL KINDI
Levofloxacin	Levoflox	COMP. PELLI. SEC.	INPHA-MEDIS
Norfloxacin	Chibroxine	COLLYRE	THEA
Ofloxacin	Cronol	COLLYRE	GENERIC LAB
	Oflotek	COLLYRE	BIOThERA
	Optiflox	COLLYRE	JAMJOOM

5. Fiche d'identification : RANITIDINE INJECTABLE

DCI	Nom commercial	Formes pharmaceutiques	Dosage	Indications	Différents problèmes liés à ces médicaments	Disponibilité dans l'EPH Boufarik
Ranitidine	Ranicare	Solution injectable	50 MG/2ML	-Ulcère gastrique ou duodénale évolutif. -Syndrome de Zollinger-Ellison (hypersécrétion d'acide gastrique dans l'estomac).	Effets indésirables à type de réactions locales: -érythèmes. -prurit. Effets indésirables à type de réactions systémiques: -perte de connaissance. -chutes tensionnelles. -pouls filants. -nausées. -probablement cancérigène selon l'OMS à cause de présence d'impuretés de la NDMA.	(-)
	Rolan		25MG/2ML	-Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. -Lésions gastroduodénales liées au stress.		
	Ratidex		25MG/2ML	-traiter le reflux gastro-œsophagien.		
				Source : RCP français de AZANTAC injectable 50 mg/2 ml.		

6. Fiche d'identification : Curacné

DCI	Isotrétinoïne
Nom commercial	Curacné
Forme et Dosage	Capsule molle de 20, 30, 50 ou 100 mg
Laboratoire fabricant	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
Nature	Produit officinal
Disponibilité	Disponible
Indications	<p>Acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique telles que</p> <ul style="list-style-type: none"> - acné nodulaire . -acné conglobata . - acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives . <p><i>Source : CURACNE 40 mg, capsule molle - Notice patient .</i></p>

Etape 02 : réalisation d'enquête de pharmacovigilance

Nous avons décrit les démarches essentielles pour faire une enquête de pharmacovigilance pour le but de faciliter l'exécution des activités de pharmacovigilance par les professionnels de santé.

on a présenté les éléments essentiels pour obtenir une notification valide et simplifier la méthode de déclaration d'un effet indésirable par les professionnel de santé et Présentater les étapes de transmission des effets indésirables au CNPM par l'intermédiaire de la fiche jaune.

1. Guide d'enquête de pharmacovigilance

GUIDE DE L'ENQUETE DE PHARMACIVIGILANCE

. Personnes ou organismes habilités à déclarer :

- Les médecins prescripteurs.
- Les pharmaciens hospitaliers.
- Les Professeurs chef de service.
- Le personnel de la santé (infirmiers, sages-femmes, etc.).
- Les collaborateurs techniques régionaux.
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux.
- Le Ministère de la santé.
- L'Institut Pasteur d'Algérie.
- Le Centre National de Toxicologie.
- L'industrie pharmaceutique
- Le patient.

Que doit comporter une déclaration ?

- Une source identifiable (le notificateur).
- Un patient identifiable.
- Le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament, du DM, ou du produit concerné).
- La nature de l'effet indésirable.
- L'évolution de l'effet indésirable.

Comment déclarer ?

- Fiche de déclaration de pharmacovigilance : Fiche jaune, Dossier malade.
- A travers le site web : www.cnpm.org.dz .
- Mise en place d'un facebook CNPM: déclaration grand public.

À qui ?

- Le centre national de la pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM).

Quand déclarer ?

- Immédiatement pour les effets « graves » ou « inattendus » ; pas de délai défini pour les autres.

Les acteurs de pharmacovigilance en Algérie ?

- Le patient : apparition d'effets indésirables.
- Professionnel de santé : notification d'effets indésirables.
- CNPM : surveillance de l'impact/Evaluation de risque/Alerte/Information.
- Ministère de la santé : normes et procédures/Autorisation et retrait/Contrôle et inspection.

Comment se fait une enquête de pharmacovigilance ?

- Pré-enquête/ enquête :
 - Enquête dans les différentes régions du pays.
 - Imputabilité pour l'évaluation du lien de causalité entre le médicament et l'évènement.
 - Réunions avec le comité d'experts : dans les situations où l'effet indésirable est grave.
- Prise de décision et rapport au MSPRH : il peut s'agir de :

Pour l'envoyer à qui ?

Centre national de la pharmacovigilance et matériovigilance CNPM.

Quelles sont les informations minimum à mettre dans la lettre ?

Il faut remplir la fiche jaune y mettant le maximum d'informations et l'envoyer même si certains détails sont manquants.

Comment est la fiche ?

1. Informations du patients : nom (3 premiers lettres)/prénom/âge/sex/taille/poids.
2. Description de la réaction indésirable :
 - description de la réaction/date d'apparition/durée de l'effet indésirable.
 - le médicament suspecté de faire la réaction et les médicaments qui ont été pris durant les 3 derniers mois (même à titre d'automédication) avec : n de lot/voie d'administration/posologie/date d'administration (début et fin)/indication.
3. Traitement de la réaction indésirable : nature de traitement/évolution/séquelles.
4. Antécédents du malade/historique de la maladie ou commentaires.
5. Les facteurs de risques associés
6. Identité du rapporteur.

Existe-il une application ou autre pour faciliter la tâche ?

Il existe un site web : www.cnpm.org.dz

Qui fait la lettre ?

- Professionnel de la santé : médecins/pharmaciens/dentistes/sages-femmes par la fiche jaune.
- Le patient/le déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)/médecin traitant du patient ou autre professionnel de la santé (de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable) ; par fiche patient.

2. Notifications des effets indésirables

Pour rechercher des notification valides pour les cas étudié , nous sommes déplacés aux services avec la fiche jaune de pharmacovigilance et nous avons rempli les cas disponibles lors de notre passage.

Après la consultation du dossiers de malades au niveau de service CAC de l'hôpital Frantz Fanon, nous avons obtenu 4 cas de notifications des effets indésirables liée au traitement par la chimiothérapie à base de CAPÉCITABINE, des notifications archivés au niveau du CNPM nous ont été donné pour compléter les cas.

Puis on a trouvé une notification pour VITAMINE D liée à un cas de fausse route chez un nourrisson au niveau du service pédiatrie - EPH Boufarik.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
 MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
 Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance
 Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
 MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENTALE(S)
 PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : 28/06/2022

Informations du patient :

Nom : Prénom : Age : 30j Sexe : M Taille :m Poids : Kg
3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) : Fausse Route
 qui provoque une détresse respiratoire grave
 Date d'apparition : 09/05/2022 Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
Vitamine D3 200.000UI		Voie orale	une ampoule	09/05/2022		Prévention de Rachitisme

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux
 Descriptif du traitement : Corticothérapie + A.I.B. céfotaxime injectable
 + méthylprednisolone inj + Dexaméthasone inj

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :

Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Identité du rapporteur :

Nom : Prénom : Ryan

Téléphone/Fax : 0220 7224 E-mail :

Type d'exercice : Public Privé

Adresse professionnelle : EPH SoufFAIK



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance
Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S)
PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : | | | | | | | | | |

Informations du patient :

Nom : Prénom : Age : 60 Sexe : M Taille : 1.18 m Poids : 79 Kg

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) : *symptôme mains pieds*

Date d'apparition :/...../..... Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
<i>capécitabine</i>			<i>09 cp</i>			<i>ADK</i>
<i>(xeloda)</i>		<i>oral</i>	<i>par jour</i>			<i>bien</i>
			<i>05 cp matin</i>			<i>différencier</i>
			<i>04 cp soir</i>			

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux

Descriptif du traitement : *crème hydratante pour les mains pieds*

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :/...../.....

Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

*Antécédents : apnée fœtale fœtale du 5e trimestre il y a 20 ans
Maladie : ADK bien différencier (recte sigmoidienne)*

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Identité du rapporteur :

Nom : Prénom : *Nassiba N.*

Téléphone/fax : E-mail :

Type d'exercice : Public Privé

Adresse professionnelle :



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
 MINISTRE DE LA SÂTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance
 Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
 MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENTALE(S)
 PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : | | | | | | | | | |

Informations du patient :

Nom : ~~.....~~ Prénom : ~~.....~~ Age : 56 Sexe : M Taille : 168 m Poids : 68 Kg
 3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) : *sel main Pied + Hoquet + vomissement + diarrhées + hématurie de sang*
 Date d'apparition :/...../..... Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
<i>capécitabine</i>			<i>og CP</i>			<i>ADK</i>
<i>(xeloda)</i>		<i>Oral</i>	<i>par jours</i>	<i>04/10/2012</i>	<i>19/10/2012</i>	<i>du</i>
			<i>5 matin</i>			<i>Coldu</i>
			<i>4 soir</i>			

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux
 Descriptif du traitement : *crème hydratante pour sel main s pieds, setreme cp pour vomissement, tétracycline pour hoquet, glycérol pour hématurie*
 Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :/...../.....
 Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

ADK du coldu, type Lieberkuhnien important qui a le sécrète

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'administration)

HTA sans traitement + DM II

Identité du rapporteur :

Nom : ~~.....~~ Prénom : *Nassir*
 Téléphone/Fax : ~~.....~~ E-mail : ~~.....~~
 Type d'exercice : Public Privé
 Adresse professionnelle :



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance
Professeur Abdelkader HELALI

RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
MÉDICAMENTS INCLUANT MALFORMATION(S) CONGÉNITALE(S)
PHARMACOVIOLANCE

Date de la déclaration : | | | | | | | | | | | | | |

Informations du patient :

Nom : [redacted] Prénom : [redacted] Age : 62 Sexe : F Taille : 1m44m Poids : 38 Kg
3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) : Douleur abdominale +

Nausée

Date d'apparition : 21/05/2011 Durée de l'effet indésirable : [redacted]

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
Capécitabine		Oral	2cp matin	20/05/2011	20/05/2011	
+			+			du sein
Navelbine			2cp soir			gauche

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux

Descriptif du traitement : Setremet CP pour nausée

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès :/...../.....

Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

Sans antécédents particuliers

Maladie : du sein gauche, Tmx (hep) / palmar / d'absence

Les facteurs de risques associés :

(Insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

(Tabagisme passif)

Identité du rapporteur :

Nom : [redacted] Prénom : Nassiba

Téléphone/Fax : [redacted] E-mail : [redacted]

Type d'exercice : Public Privé

Adresse professionnelle : [redacted]



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA POPULATION ET DE LA RÉFORME HOSPITALIÈRE

Centre National de Pharmacovigilance et de Matérlovigilance
Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S)
PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : | | | | | | | | | |

Informations du patient :

Nom : Prénom : Age : 25 Sexe : F Taille : 1.56 m Poids : 58 Kg
3 premières lettres

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques) : Constipation + Nausée

Date d'apparition : 31/01/2022 Durée de l'effet indésirable : 2

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
<u>Capécitabine</u>				<u>31/01/2022</u>	<u>31/01/2022</u>	<u>Néoplasie gingivale Mandibulaire</u>
<u>+ Docétaxel</u>		<u>Oral</u>				
<u>+ Cisplatine</u>						

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux

Descriptif du traitement : Setraone CP Plus les nausée

Evolution : Disparition En cours Inconnue Décès Date de décès : / /

Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

Néoplasie gingivale Mandibulaire

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Tabagisme Passif

Identité du rapporteur :

Nom : Prénom :

Téléphone/Fax : E-mail :

Type d'exercice : Public Privé

Adresse professionnelle :

Etape 03 : Elaboration des rapports d'analyse de pharmacovigilance

L'introduction du rapport a pour objet de cerner le médicament en question et l'effet ou les effets indésirables qui ont causé l'investigation.

La collecte de données couvre la consultation :

1. Du résumé des caractéristiques du produit princeps ainsi que la notice disponible avec le produit à l'hôpital : dans ce titre une description des rubriques liées à l'effet indésirable en question sont rappelés (rubriques effets indésirables, contre-indications, indications, conditions de conservation,..)

2. Des **positions des autorités internationales du médicament**, afin d'avoir les différentes positions réglementaires et mesures techniques appliquées ailleurs concernant le couple médicament-effet indésirable. Les positions des différentes agences internationales à savoir : EMA, ANSM, FDA, MHRA, PMDA ont été consultées et une synthèse des recommandations a été effectuée.

1. Rapport d'analyse : VITAMINE D3

« Mémoire de fin d'étude »

RAPPORT D'ANALYSE

VITAMINE D3

Solution injectable IM et/ou buvable

200000 UI/1 ml

20/06/2022

Effectué par : FERROUKHI ABDE RRAOUF

Vérifié par : Dr N.BAGHLI

Plan du Rapport

A/Introduction :

- 1. Problématique**
- 2. Médicament: Définition Et Historique**
- 3. Les Médicaments Injectables IM et/ou Buvable à Base de Cholécalférol Disponibles En Algérie**
- 4. Événement Indésirable**
- 5. Mécanisme De L'effet Indésirable**

B/ Collecte De Données :

- 1. Consultation des Documents De Référence : RCP Et Notice : (Vitamine D3 B.O.N. 200 000 UI/1 ML)**
 - 1.1. Rubrique posologie et mode d'administration**
 - 1.2. Rubrique Effets indésirables**
 - 1.3. Précautions d'emploi**
- 2. Consultation Des Positions Des Autorités Internationale Et Nationale des Médicaments**
 - I. ANSM : (Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé)**
 - II. FDA : (Food And Drug Administration)**
 - III. CNPM : (Centre National De Pharmacovigilance Et Matériovigilance)**
- 3. Consultation Des Bases De Données Internationales des effets indésirables**

C/ Analyse Des Données :

- 1. Liées à La Modalité D'administration Du Médicament**
- 2. Liées Aux Patients**
- 3. Liées Au Médicament**

D/ Conclusion

E/ Références bibliographiques

F/ Annexes

A/INTRODUCTION

1. Problématique :

Durant ces dernières années, le problème de fausse route chez les nourrissons surtout de 1 mois après l'administration de vitamine D a été souvent reporté.

Malgré les mesures prises par le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM), l'effet indésirable est toujours présent. Ce dernier peut entraîner des complications graves pouvant aller (jusqu'au décès.)

2. Médicament : Définition et Historique :

La vitamine D3 ou cholécalférol ; est une vitamine liposoluble nécessaire à l'absorption intestinale du calcium et à sa fixation sur les os, ainsi qu'à la réabsorption du phosphore par les reins, et jouant aussi un rôle essentiel dans d'autres phénomènes biologiques comme la différenciation cellulaire et l'immunité.

Le cholécalférol a une origine endogène et exogène.

Le cholécalférol peut être synthétisé par la peau, sous l'influence des rayons ultra-violet, à partir du cholestérol après sa transformation en 7-déhydrocholestérol. Il peut aussi être apporté par l'alimentation.

Administrée sous forme buvable ou injectable, le cholécalférol est administré chez tous les nourrissons à 1 mois et à 6 mois pour la prévention contre le rachitisme. (1)

Historiquement :

1865 : le médecin Armand Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue car elle possède un facteur antirachitique. Trousseau est également l'un des premiers, après le russe Sniadecki, à observer que l'exposition au soleil protégeait les enfants du rachitisme.

1890 : le médecin anglais Palm, après une étude épidémiologique, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est le manque d'exposition au soleil.

Fin des années 20 : il est clairement établi que le rachitisme peut être prévenu et guéri par exposition directe au soleil, par irradiation aux ultraviolets, par consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue.

1936 : les cristaux de vitamine D3 pure sont isolés à partir d'huile de foie de thon. (2)

3. Les Médicaments Injectables IM et/ou Buvable à Base De Cholécalférol Disponibles En Algérie:

Tableau I : liste des médicaments à base de cholécalférol disponibles en Algérie selon la nomenclature nationale du ministère de l'Industrie pharmaceutique 15 juin 2021.

DCI	NOM COMMERCIAL	DOSAGE	LABORATOIRE FABRICANT
CHOLÉCALCIFÉROL	VITAMINE D3 B.O.N.	200 000 UI/1 ML	BOUCHARA-RECORDATI
	D-THREE		BIOThERA
	VIT D3		HUPP PHARMA
	VITAMINE D3 RAZES		FRATER RAZES

Ces médicaments sont disponibles à l'hôpital et à l'officine.

4. Événement Indésirable :

L'administration de vitamine D buvable chez les jeunes nourrissons notamment au cours du premier mois de vie peut être accompagnée d'un risque de fausse route lors de l'administration du produit chez des nouveaux nés qui ne souffrent d'aucune pathologie. Effets indésirables survenus chez plusieurs nouveaux nés à l'EPH Boufarik et au CHU Neffissa Hamoud Ex.Parnet (notifications en annexe).

Les risques deviennent plus fréquents ; et particulièrement graves : fausse route a été suivie chez les nourrissons par :

- Une détresse respiratoire qui a nécessité une hospitalisation.
- Une infection bactérienne pulmonaire puis une inflammation.
- Parfois le décès. **(3)**

Des cas d'effets indésirables semblables au cas Algériens sont survenus en France en 2016 : Malaise vagal - d'origine neurologique, pouvant entraîner un ralentissement du rythme cardiaque, une baisse de tension et une perte de connaissance ; décès d'un nourrisson de 10 jours après l'administration de l'Uvestérol D. **(4)**

5. Mécanismes possibles des effets indésirables :

Deux mécanismes peuvent expliquer ces malaises : une fausse route alimentaire ou un malaise vagal.

- fausse route : ce qui doit aller dans l'œsophage passe dans la trachée vers les voies respiratoires. (5)
- Détresse respiratoire
- Infection
- Décès

B/ COLLECTE DE DONNÉES :

1. Consultation Des Documents De Référence : RCP Et Notice :

RCP du produit Vitamine D3 B.O.N. 200 000 UI/1 ML Mis à jour le : 01/04/2020.

1.1. Rubrique posologie et mode d'administration :

Les posologies usuelles sont les suivantes :

- En prévention :

Chez le nourrisson recevant un lait, enrichi en Vitamine D :

½ ampoule (soit 100 000 UI) tous les 6 mois.

Chez le nourrisson allaité ou ne recevant pas de lait enrichi en Vitamine D et chez l'enfant jeune jusqu'à 5 ans :

1 ampoule (soit 200.000 UI) tous les 6 mois.

- Traitement de la carence en vitamine D (rachitisme, ostéomalacie, hypocalcémie néonatale)

1 Ampoule (soit 200.000 UI) éventuellement répétée une fois après 1 à 6 mois. (4)

Le mode d'administration :

- Voie IM.
- L'ampoule peut être également administrée par voie orale. (6)

Remarque :

Pour la prévention du rachitisme chez les nourrissons on utilise la voie orale.

1.2. Rubrique Effets indésirables:

Très rarement et notamment en cas de surdosage :

● **Signes cliniques associés à l'hypercalcémie :**

- céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- hypertension artérielle.
- lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- insuffisance rénale.
- Trouble du rythme cardiaque.
- Voire coma.

● **Signes biologiques :**

- hypercalcémie.
- hypercalciurie.
- hyperphosphatémie.
- Concentration basse en hormone parathyroïdienne.
- Concentration élevée en 25-hydroxyvitamine D.

Réaction d'hypersensibilité au cholécalférol. (7)

Remarque : les notices des produits de HUPP, Biothera, Frater razes portent les mêmes informations que la notice de la cholécalférol des laboratoires-BOUCHARA RECORDATTI.

1.3. Précautions d'emploi :

- Surveiller la calcémie et la calciurie.
- Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant cette vitamine.
- Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 105 mg/ml (2,62 mmol/l) ou 4-6 mg/kg/jour chez l'enfant.
- En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

(8)

2. Consultation Des positions Des autorités Internationales Et National Des Médicaments :

I. ANSM : (Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé)

L'Uvestérol D (laboratoires Crinex) a la forme d'une solution huileuse qui nécessite des précautions. En octobre 2006, deux cas graves de malaises survenus chez des nourrissons ont été notifiés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, ancien nom de l'ANSM). Celle-ci avait conclu à un risque très rare mais potentiellement grave de malaise vagal – d'origine neurologique, pouvant entraîner un ralentissement du rythme cardiaque, une baisse de tension et une perte de connaissance –, alors que les nouveau-nés ou nourrissons ne souffrent d'aucune pathologie. L'Afssaps avait rappelé aux professionnels de santé de suivre scrupuleusement les protocoles d'administration, et le fabricant avait changé la pipette pour éviter une administration trop rapide. (5)

A cause de Malaise, cyanose et/ou apnée lors de l'administration de l'UVESTEROL D - UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C des mesures ont été prises par l'ANSM dans le cadre du plan gestion des risques :

- Modification de l'information produits (RCP-notice)
- Un **plan de minimisation du risque** comprenant un programme d'information et de communication à destination des professionnels de santé et des parents (voir rubrique documents de minimisation du risque validés par l'ANSM) en complément de la communication diffusée en mars 2011.
- **Nouvelles formulations galéniques** du produit afin de diminuer le volume à administrer et l'osmolalité du produit, mise à disposition le 1er décembre 2014.
- Une **enquête observationnelle** dont l'objectif est d'évaluer les conditions d'utilisation en vie réelle des produits Uvestérol ADEC et Uvestérol D, de recueillir la survenue

d'événement indésirable et d'évaluer l'impact des mesures de minimisation du risque de malaise mises en place.

- Statut : première vague de l'étude (anciennes formulations) terminée, deuxième vague (nouvelles formulations) reconduite en 2015. (9)

Les risques associés à l'administration de la vitamine D :

- concentration en vitamine D par goutte parfois très élevée (jusqu'à 10 000 UI) et parfois absence de recommandation de doses en fonction de l'âge,
- risque d'erreur de dosage lors du passage du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire,
- présence sur le marché d'un nombre élevé de produits avec des concentrations / dosages différents, quelquefois au sein de la même marque (produits libellés différemment avec un risque de confusion, voire de cumul de doses, en cas d'association entre des produits contenant de la vitamine D),
- présence dans le complément alimentaire d'autres vitamines (exemple : vitamine K, pour laquelle il n'existe pas de recommandation pour une administration quotidienne à des enfants) ou de calcium à forte dose (risque aggravé d'atteinte rénale à type de lithiase / néphrocalcinose). (10)

II. FDA : (Food and Drug Administration)

La Food and Drug Administration (FDA) états-unienne met en garde contre le risque potentiel de surdosage des nourrissons en vitamine D liquide.

En 2010 certains compléments de vitamine D liquide disponibles sur le marché sont munis de compte-gouttes qui pourraient permettre aux parents et aux personnes qui s'occupent d'enfants d'administrer accidentellement des quantités dangereuses de vitamine à un nourrisson. Ces compte-gouttes peuvent contenir une quantité de vitamine D liquide supérieure à celle qu'un nourrisson devrait recevoir.

Recommandations de la FDA :

- Veillez à ce que votre nourrisson ne reçoive pas plus de 400 unités internationales (UI) de vitamine D par jour, ce qui correspond à la dose quotidienne de supplément de vitamine D que l'American Academy of Pediatrics recommande pour les nourrissons allaités et partiellement allaités.

- Conservez le supplément de vitamine D dans son emballage d'origine afin que vous et les autres personnes qui s'occupent du nourrisson puissent suivre les instructions. Suivez attentivement ces instructions afin d'utiliser correctement le compte-gouttes et de donner la bonne dose.

- Utilisez uniquement le compte-gouttes fourni avec le produit ; il est fabriqué spécifiquement pour ce produit. N'utilisez pas le compte-gouttes d'un autre produit.

- Assurez-vous que le compte-gouttes est marqué de manière à ce que les unités de mesure soient claires et faciles à comprendre. Assurez-vous également que les unités de mesure correspondent à celles mentionnées dans les instructions.

- Si votre enfant est nourri entièrement ou partiellement avec une préparation pour nourrissons, consultez votre pédiatre ou un autre professionnel de la santé avant de lui donner des suppléments de vitamine D. **(11)**

REMARQUE : Après la consultation des sites web de ces agences (EMA ; MHRA ; TGA ; Santé Canada) aucune recommandation ou communication de sécurité n'a été retrouvée concernant la survenue de fausses routes chez les nourrissons après l'administration de cholécalciférol.

Sachant qu'après une recherche effectuée dans le site web de DAILYMED (qui regroupe tous les médicaments commercialisés en USA) ; on note que le dosage des médicaments à base de cholécalciférol destinés aux nourrissons ne dépassent pas 400 UI/ML avec la présence du compte-gouttes.

III. Le Centre National De Pharmacovigilance Et Matériovigilance (CNPM)

Le 03/03/2009 : Déclaration de deux décès par fausse route, et plusieurs nourrissons admis en réanimation, pour fausse route aussi.

Suite à cet incident, des recommandations de bon usage ont été émises aux utilisateurs

de vitamine D3 par voie orale :

- Utiliser le produit qui a été mis au préalable à la température ambiante ;
- Prélever le contenu de l'ampoule à l'aide d'une seringue et le diluer dans 2 à 3 ml de lait ou de jus de fruit ;
- Donner le biberon au nouveau-né en position demi assise au creux du bras ;

- Laisser le nouveau-né téter doucement en surveillant ses réactions et retirer la tétine une fois vide.

Autre protocole d'administration :

- Prélever la vitamine D grâce à une seringue ;
- Installer le nourrisson au creux du bras en position demi assise ;
- Introduire avec précaution la seringue dans la bouche du nourrisson en prenant soin de la placer sous la langue pour que le nourrisson goûte le produit.

Deux modes d'administration sont préconisés en fonction de l'attitude du nourrisson :

- a -Si le nourrisson tète la seringue, appuyer très lentement sur le piston de la seringue afin de suivre la vitesse d'ingestion du produit par le nourrisson.
- b -Si le nourrisson ne tète pas la seringue, introduire la seringue avec précaution en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer très lentement par fractions successives, sur le piston de la seringue afin que le produit s'écoule doucement dans la cavité buccale.

Et une proposition d'ajout de dispositif adapté à l'administration de ce produit : Étant donné que les fausses routes constatés ont été liées à une administration trop rapide du produit. Il est souhaitable que l'emballage du produit contient une seringue d'administration. cette proposition devait être mise en place avec les fabricants, mais à ce jour aucun dispositif n'a été ajouté aux différents produits malgré la récurrence du problème. (12)

3. Consultation Des Bases De Données Internationales des effets indésirables :

Tableau II : présence (+) ou absence (-) des termes en relation avec les événements indésirables constatés dans les notifications dans les différentes bases de données d'effets indésirables.

Agence	Vigi- Access (OMS)	Eudra- vigilance (EMA)	MHRA (UK)	DAEN TGA (Australie)	CVP (Canada)	LAREB (Pays-Bas)
Effet Indésirable						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	+	+	IND	+	+	+
Troubles respiratoires	+	+	IND	+	+	+
Détresse respiratoires	+	+	IND	+	+	+
Infection	+	+	IND	+	-	+
Décès	+	-	IND	-	-	-

IND : Information non disponible.

Effet indésirable selon le système de classe d'organe (SCO) de la nomenclature MedDRA.

C/ ANALYSE DES DONNÉES :

1. Liées aux Modalités D'administration Du Médicament

La survenue de fausses routes a été liée selon l'équipe du CHU Parnet à une erreur d'administration.

La majeure partie des effets indésirables signalés est survenue à domicile, où le produit a été administré par un membre de la famille du nourrisson ; notamment les parents qui ont utilisés en premier lieu la cuillère pour donner la vitamine D à leurs enfants.

Une étude rétrospective a été menée du 01/01/2020 au 15/03/2021 par l'équipe de pédiatres du CHU Parnet, elle a permis de recenser plus de 53 cas d'inhalation de la vitamine D chez des nourrissons âgés de 30 jours dans une période de 15 mois seulement .

Une répartition des cas de fausses routes selon la personne qui à donner le produit a été effectuée : **(3)**

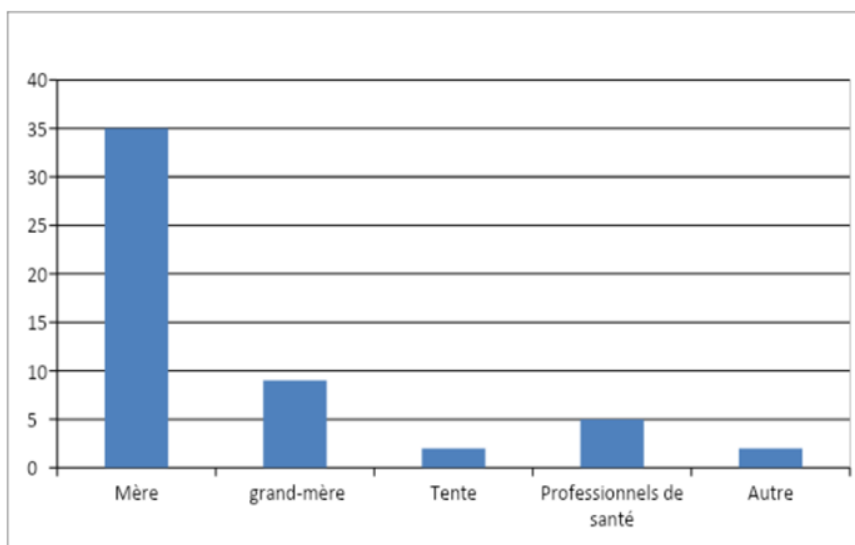


Figure 1 : répartition des cas de fausses routes selon la personne qui à donner le produit. **(3)**

Ainsi que la répartition des cas selon les modalités d'administration : **(3)**

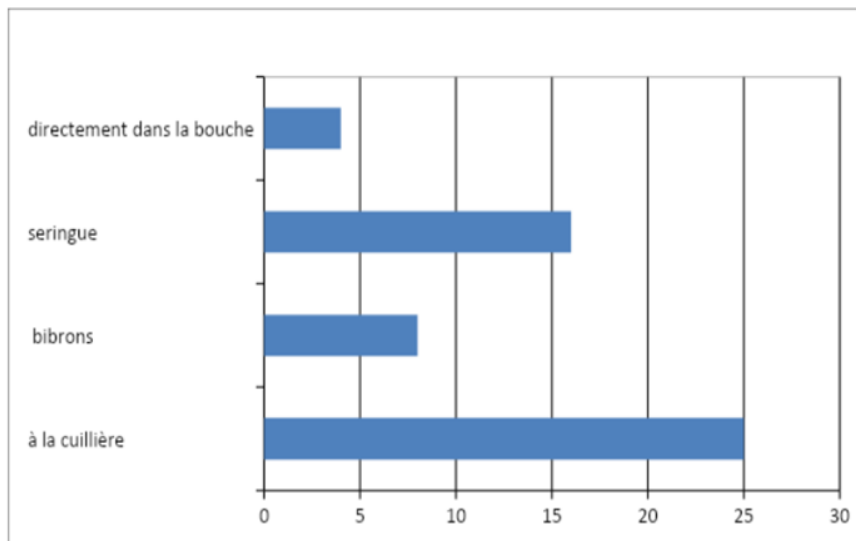


Figure 2 : modalités d'administration de la vitamine D chez les nourrissons ayant eu une fausse route. (3)

Selon cette étude :

* la plupart des cas (46/53) ont eu leur médicament à domicile par un parent (non professionnel de santé) ce qui est attendu pour un médicament indiqué en prévention. Les mamans auraient pu faire des erreurs d'administration d'autant plus que le produit est huileux et visqueux et la dose à administrer est une demi-ampoule soit 100.000UI,

* La plupart des cas notifiés (25/53) ont eu leur produit à la cuillère ce qui ne figure pas dans la liste des recommandations, ce mode d'administration expose plus au risque de fausse route du fait de l'administration trop rapide du produit.

A ce jour, aucun dispositif d'administration n'a été ajouté aux produits contenant du cholécalciférol malgré la commercialisation de 3 nouveaux génériques. Ce qui expose encore les nourrissons au risque de fausses routes et de complications graves.

2. Liées Au Patient :

Les risques des fausses routes ont été mis en évidence lors de l'administration de ces produits à des nouveau-nés ou à des nourrissons de moins de six mois ; sans pathologies apparentes : (3)

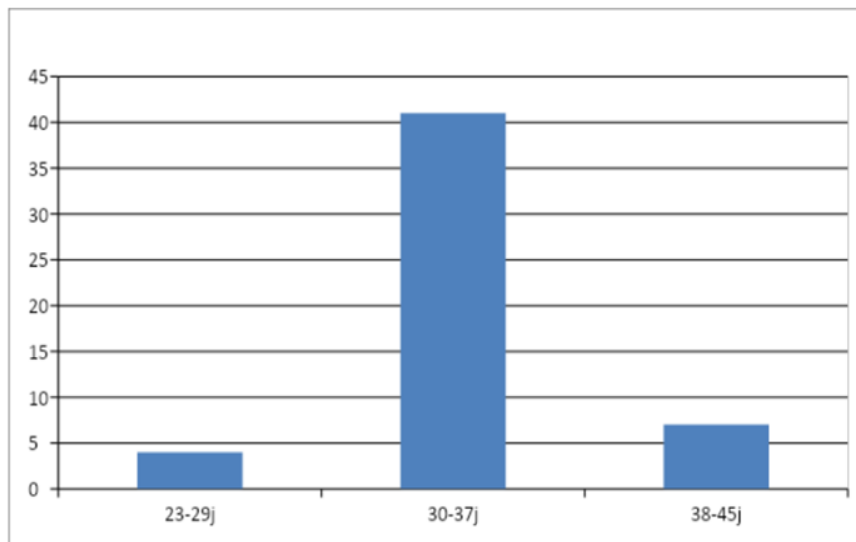


Figure 3 : répartition des cas de fausses routes selon l'âge. (3)

Les complications de la fausse route :

- Syndrome de détresse respiratoire qui été le principal motif d'hospitalisation : une détresse respiratoire sévère nécessitant une oxygénothérapie dans 26% des cas.
- Infection : les signes infectieux n'était pas fréquents (absence de fièvre dans plus de 80%).
- Inflammation : un bilan inflammatoire négatif dans la moitié des cas étudiés). (3)

Nous notons après notre visite à l'EPH boufarik service pédiatrie et notre conversation avec le chef du département qui nous a dit que ce EI est devenu très fréquent chezles nourrissons, Au cours de cette période, nous avons trouvé deux enfants d'un mois qui ont été exposés à ce problème qui a évolué en syndrome de détresse respiratoire, Le premier enfant de sexe féminin dont l'état n'a pas nécessité une hospitalisation à l'hôpital, mais le deuxième enfant de sexe masculin a dû être hospitalisé à l'hôpital pendant 6 jours sous oxygénothérapie, antibiothérapie et prise d'anti-inflammatoires.

3. Liées Au Médicament :

Suite à la survenue de décès imputés à la prise de vitamine D par voie orale, le CNPM a mis en cause les facteurs pouvant favoriser l'apparition de fausses routes :

- Le volume de la solution.
- La viscosité de la solution.
- Le goût de la solution. **(12)**

D/ CONCLUSION :

La survenue de fausse route étiquetée comme une erreur médicamenteuse est toujours multifactorielle (âge des patients, modalités d'administration, viscosité du produit). Cet effet indésirable est d'autant plus important qu'il peut être en cause d'une hospitalisation en raison d'une détresse respiratoire et/ou d'une infection pulmonaire.

Cependant, l'analyse des signalements oriente Vers une erreur humaine.

L'hypothèse d'une administration trop rapide du produit semble être la plus probable (erreur technique), néanmoins la non-conformité du produit disponible actuellement n'est pas à écarter **(3)** (dosage non adapté au nourrisson, absence de pipette doseuse, absence d'explications détaillées destinées aux parents dans la notice).

Pour éviter la survenue de tels effets indésirables évitables, il serait judicieux ; d'insister sur l'importance de l'élaboration et de la diffusion de modalités d'administration aux utilisateurs. **(3)** ainsi que l'adaptation de la forme pharmaceutique à la population cible.

Une étude plus approfondie est nécessaire pour analyser l'ampleur du problème afin de mettre en place un plan de gestion des risques, avec les fabricants du produit, liés à l'administration de ce produit chez une population aussi fragile.

Les conclusions de ce rapport ainsi que les notifications regroupées au cours de cette thèse, seront communiqués au centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance afin de prendre les mesures nécessaires.

E/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- (1). LAROUSSE. *Vitamine D ou calciférol* [en ligne]. [Consulté le 20/06/2022]. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/vitamine_D/16976>.
- (2). CADUCEE. *La vitamine D* [en ligne]. [Consulté le 20/06/2022]. <<https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamed.asp>>.
- (3). Incident à la prise orale de la vitamine D : Etude statistique
Auteur : A.Kendil M.Menai L.Belouadeh N.Boulekhout S.Oucif A.Mekki Service de pédiatrie B
Hopital Nafissa Hamoud (ex Parnet) CHU Hussein Dey Alger.
- (4). VIDAL. *UVESTEROL D : suspension de commercialisation imminente et recommandations de substitution* [en ligne]. [Consulté le 23/06/2022]. <<https://www.vidal.fr/actualites/20649-uvesterol-d-suspension-de-commercialisation-imminente-et-recommandations-de-substitution.html>>.
- (5). LE MONDE. 2017. Un bébé meurt après une prise de vitamine D [en ligne]. [Consulté le 20/06/2022]. <<https://www.proquest.com/docview/1855427861/25039E89B4CE4FB7PQ/15?accountid=202267>>.
- (6). DOCTISSIMO. Comment prendre VITAMINE D3 BON [en ligne]. [Consulté le 01/09/2022]. <<https://www.doctissimo.fr/medicament-VITAMINE-D3-BON.htm>>.
- (7). BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. *VITAMINE D3 BON 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule - Notice patient* [en ligne]. [Consulté le 20/06/2022]. <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=66597083>>.
- (8). DOCTISSIMO. Précautions d'emploi VITAMINE D3 BON [en ligne]. [Consulté le 16/07/2022]. <<https://www.doctissimo.fr/medicament-VITAMINE-D3-BON.htm#:~:text=Pr%C3%A9cautions%20d'emploi%20VITAMINE%20D3%20BON,-%2D&text=%C2%B7%20Surveiller%20a%20calciurie%20et%20la,%2Fjour%20chez%20l'enfant.>>>.
- (9). ANSM. Titre [en ligne]. [Consulté le 16/07/2022]. <<https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-d-es-Risques-PGR2/UVESTEROL-D-UVESTEROL-VITAMINE-A.D.E.C.>>>.
- (10). ANSM. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage [en ligne]. [Consulté le 16/07/2022]. <<https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>>.
- (11). U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Infant Overdose Risk With Liquid Vitamin D* [en ligne]. [Consulté le 22/06/2022]. <<https://wayback.archive-it.org/7993/20171104090935/https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm214343.htm>>.

(12). CNPM. 2005. La pharmacovigilance nationale [en ligne]. Vol 1 N° 2, page : 2. [Consulté le 25/06/2022].<https://www.cnpm.org.dz/images/IMAGES/nos_publications/Courriers/1/La_pharmacovigilance_et_la_materiovigilance_nationales_Vol_1_No_2_2001.pdf>.

F/ ANNEXES :

Annexe A : Notification d'effets indésirables suite à l'administration de vitamine D par voie orale chez des nourrissons.

20/08/2022 10:26

fiche jaune 001.jpg



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
 REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
 MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
 Centre National de Pharmacovigilance et de Métréovigilance
 Professeur Abdelkader HELALI

**RAPPORT CONFIDENTIEL DE REACTION(S) INDESIRABLE(S) AUX
 MEDICAMENTS INCLUANTS MALFORMATION(S) CONGENITALE(S)
 PHARMACOVIGILANCE**

Date de la déclaration : 08/06/2022

Informations du patient :

Nom : KAD Prénom : ANES Age : 3oj Sexe : M Taille : m Poids : Kg

Description de la réaction indésirable :

Description de la réaction (nature, localisation, gravité, caractéristiques): *Fausse Route qui provoque une détresse respiratoire grave*
 Date d'apparition : 09/05/2022 Durée de l'effet indésirable :

Médicament(s) DCI (mettre le nom de marque)	N° de Lot	Voie d'administration	Posologie	Date d'administration		Raison d'emploi (indication)
				Début	Fin	
Vitamine D3 200 000UI		Voie orale	une ampoule	09/05/2022		Prévention de Rachitisme

Commencer par le médicament que vous suspectez responsable de la réaction

Traitement de la réaction indésirable :

Nature du traitement : Médicamenteux Non médicamenteux
 Descriptif du traitement : *Oxygénothérapie + ATB : céfotaxime injectable + méthylprednisolone inj + Dexaméthasone inj*
 Evolution : Disparition En cours Inconnu Décès Date de décès :/...../.....
 Séquelles : Oui Non Type de séquelles :

Antécédents du malade/Histoire de la maladie ou commentaires :

Les facteurs de risques associés :

(insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation)

Identité du rapporteur :






Nom : Prénom : *Rygan*
 Téléphone/Fax : *0330 724* E-mail :
 Type d'exercice : Public Privé
 Adresse professionnelle : *RPH Soufatak*

Centre National de Pharmacovigilance et de Métréovigilance, sis, Route Petit Staouéli (N°9)
 Tél/Fax : 023 36 75 29 / 023 36 75 02 / 023 36 75 27 / e-mail : crpm@anpm.org.dz / site web :
 Etablissement Public de Santé Hospitalier
 D. F. 2
 Unité de Néonatalogie
 N° C. Ordre : 092

- 2. Annexe N°01 : Rapport d'analyse : CAPECITABINE.**
- 3. Annexe N°02 : Rapport d'analyse : RANITIDINE INJECTABLE.**
- 4. Annexe N°03 : Rapport d'analyse : FLUOROQUINOLONES.**
- 5. Annexe N°04 : Rapport d'analyse : ADRÉNALINE INJECTABLE.**
- 6. Le rapport de curacné qui a été rédigé n'a pas été mis car il n'a pas été finalisé.**

Etape 04 : proposition d'action pour prévenir la survenue d'effets indésirables

1. Dépliant : des modalités de bon usage de la vitamine D administrée aux nourrissons par voie orale pour prévenir le rachitisme, s'adresse aux professionnels de santé.

<p>« Mémoire de fin d'étude : Étude de cas de pharmacovigilance : Situation mondiale et actions nationales »</p>  <p>Survenue de fausses routes chez les nourrissons après administration de la vitamine D</p> <p>Effectué par : FERROUKHI ABDE RRAOUF Vérfié par : Dr N.BAGHLI</p>	<p>Ces dernières années le problème de fausse route chez les nourrissons après administration de la vitamine D dans le cadre de prévention du rachitisme, suivent souvent en Algérie.</p> <p>Cet effet indésirable peut se produire :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Syndrome de détresse respiratoire (le principal motif d'hospitalisation)2. Infection et inflammation3. Voir même le décès <p>I. SOLUTIONS DISPONIBLE EN DEHORS DE L'ALGERIE:</p> <p>- administrer une dose quotidienne de 400 UI/ML/J au nourrisson au cours des 6 premiers mois au moyen d'une forme spécialement pédiatrique pour les enfants âgés d'un mois à 3 ans, avec une pipette doseuse insérée dans la boîte de médicament, contrairement au protocole algérien, qui dépend de la dose de 200000 UI/1 ML à l'âge d'un mois et de 6 mois.</p> <p>II. LES BONNES PRATIQUES D'ADMINISTRATION :</p>	<p>• Le 1er protocole :</p> <p>Toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon.</p> <p>Utiliser une pipette doseuse pour prélever le volume d'une dose mais ne pas l'utiliser pour une administration directe dans la bouche.</p> <ul style="list-style-type: none">- Prélever à l'aide de la SERINGOUTTE la dose prescrite. Diluer cette dose avec 2 ml de lait dans une tétine adaptée à l'enfant. Si l'enfant est allaité au sein, la dilution peut se faire soit dans le lait de la maman, soit dans de l'eau. (Voir schéma 1)  <p>Schéma 1</p> <ul style="list-style-type: none">- Prendre l'enfant éveillé, l'installer en
<p>position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras. (Voir schéma 2)</p>  <p>Schéma 2</p> <ul style="list-style-type: none">- Laisser l'enfant téter doucement la tétine, lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon. (Voir schéma 3)  <p>Schéma 3</p>	<p>ATTENTION :</p> <p>Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.</p> <p>• Le 2^{ème} protocole :</p> <ol style="list-style-type: none">1. L'enfant doit être éveillé et installé en position semi-assise.2. Utiliser exclusivement la pipette doseuse.3. Placer la pipette contre l'intérieur de la joue et laisser l'enfant téter. S'il ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette (goutte à goutte).4. Ne pas allonger l'enfant immédiatement après. <p>ATTENTION :</p> <p>En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, diluer le produit dans un peu d'eau ou de lait et l'administrer dans une tétine.</p> <p>En cas de doute, emmener votre enfant chez un Pédiatre pour lui faire administrer le produit.</p>	<p>Référence des schémas :</p> <p>ANSM. Mode d'administration d'UVESTEROL ADEC chez l'enfant de moins de 6 mois [en ligne]. [Consulté le 27/07/2022]. <https://ansm.sante.fr/uploads/2017/02/03/561fa29e5d0258c1c267603cefbe9e0.pdf>.</p> 

مذكورة تخرج : "دراسة حالة إفرادية عن اليقظة الدوائية:
الوضع العالمي والإجراءات الوطنية"

حدوث الإختناق عند الرضع بعد تناول

فيتامين د

أجراه : فروخي عيد الرووف
تم التحقق من خلال : الدكتور ن. بعلی

في السنوات الأخيرة أصبحت مشكلة الإختناق عند الرضع
بعد تناول فيتامين د شائعة حدوث في الجزائر.

يمكن أن يؤدي هذا الأثر الغير مرغوب فيه إلى :

1. متلازمة الضائقة التنفسية (السبب الرئيسي لدخول المستشفى)
2. العدوى والالتهابات
3. حتى الموت

I. الحلول المتاحة خارج الجزائر:

- إعطاء جرعة يومية من 400 وحدة دولية/مل/يوم للرضع خلال الأشهر 6 الأولى من خلال شكل خاص للأطفال من سن الشهر إلى 3 سنوات مع توفر حقنة خاصة (مدرجة) داخل طية البواء على عكس البروتكول الجزائري الذي يعتمد على جرعة 200000 UI/1 ML في عمر الشهر و 6 أشهر.

II. ارشادات حول كيفية إعطاء فيتامين د للرضع عن طريق الفم

البروتكول الأول:

تقوم دائما بإعطاء الفيتامين د للرضع قبل إعطاءه حليب الأم أو حليب الزجاج.

استخدام حقنة خاصة (مدرجة) لجمع حجم الجرعة
ولكن ليس للإعطاء الفموي المباشر.

- خذ الجرعة الموصوفة مع حقنة خاصة (مدرجة) لإعطاء الجرعة. خفف هذه الجرعة مع 2 مل من الحليب في حلمة تنكيف مع الطفل. إذا كان الطفل يرضع من الثدي، يمكن أن يتم التخفيف إما في حليب الأم أو في الماء (انظر الشكل 1).



الشكل 1

- خذ الطفل المستيقظ واجعله في وضع نصف جلوس مع وضع الرأس على ثنية الذراع (انظر الشكل 2).

مرجع الأشكال:

ANSM. Mode d'administration d'UVESTEROL ADEC chez l'enfant de moins de 6 mois [en ligne]. [Consulté le 27/07/2022]. <<https://ansm.sante.fr/uploads/2017/02/03/561f1a29e5d0258e1c267603cefb9e90.pdf>>.



حذاري:

لا يمدد الطفل بعد تناوله جرعة الفيتامين مباشرة.

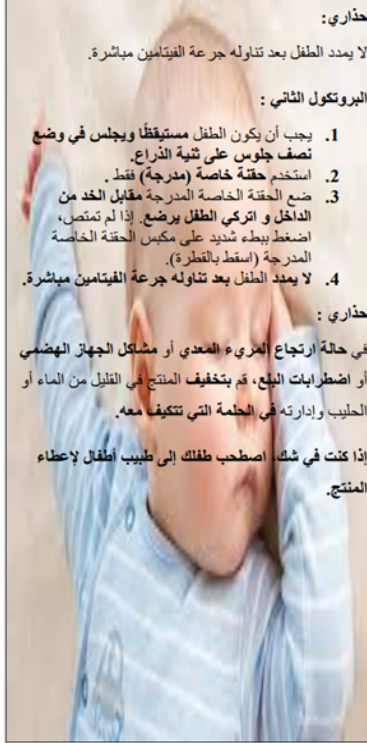
البروتكول الثاني :

1. يجب أن يكون الطفل مستيقظًا ويجلس في وضع نصف جلوس على ثنية الذراع.
2. استخدم حقنة خاصة (مدرجة) فقط.
3. ضع الحقنة الخاصة المدرجة مقابل الخد من الداخل و اترك الطفل يرضع. إذا لم تتمصص، اضغط ببطء شديد على مكبس الحقنة الخاصة المدرجة (اسقط بالقطرة).
4. لا يمدد الطفل بعد تناوله جرعة الفيتامين مباشرة.

حذاري :

في حالة ارتجاع المريء العدوي أو مشاكل الجهاز الهضمي أو اضطرابات البلع، قم بتخفيف المنتج في القليل من الماء أو الحليب وإدارته في الحلمة التي تنكيف معها.

إذا كنت في شك، اصطحب طفلك إلى طبيب أطفال لإعطاء المنتج.



الشكل 2

- دع الطفل يمتص الحلمة التي تنكيف معه برفق، ثم أزلها عندما تكون فارغة، ثم أعط الثدي أو زجاجة الحليب (انظر الشكل 3).



الشكل 3

2. Lettre aux professionnels de santé a propos les alternatives du Ranitidine Injectable

« Mémoire de fin d'étude »

Lettre aux professionnels de santé

Les alternatives du Ranitidine

Forme injectable

50Mg/2 ml

Effectué par : FERROUKHI ABDE RRAOUF

Vérfié par : Dr N.BAGHLI

Dans un contexte de rupture de stock pérenne en antisécrétoires à base de ranitidine (AZANTAC et génériques), l'Agence nationale du médicament (ANSM) fait le point sur les alternatives médicamenteuses recommandées selon la voie d'administration, orale ou injectable, et l'indication thérapeutique, qu'il s'agisse du reflux gastro-œsophagien, du syndrome de Mendelson en anesthésie, de la nutrition parentérale ou de la prémédication en cancérologie. (1)

Suite au courrier de l'ANPP, relatif au retrait de la substance active «Ranitidine», et ce suite aux alertes émises par la direction européenne de la qualité du médicament, la PCH a envoyé aux pharmaciens chefs des établissements de santé une correspondance contenant : un rappel immédiat de tous les lots.

Dans le cadre de réalisation de notre mémoire de fin d'étude : "Étude de cas de pharmacovigilance : Situation mondiale et actions nationales" et l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, nous vous proposons les alternatives à la ranitidine sous forme injectable (AZANTAC injectable 50 mg/2 ml) :

- Lorsque la prescription d'un antisécrétoire gastrique par voie injectable (AZANTAC 50 mg/2 ml injectable) est indispensable, la ranitidine peut être remplacée par les formes injectables des inhibiteurs de pompe à protons (ésoméprazole et pantoprazole).

(1)

NOTE 1 : En Algérie, nous pouvons remplacer la ranitidine sous forme injectable **uniquement** par l'ésoméprazole sous forme injectable parce que c'est le seul disponible dans le marché algérien sous le nom "INEXIUM" (40 mg pour solution injectable ou perfusion) de laboratoire AstraZeneca. (2)

1. Cas particulier : la nutrition parentérale

Dans le cadre de la nutrition parentérale, l'alternative à la ranitidine injectable est la famotidine injectable.

NOTE 2 : la famotidine injectable n'est pas disponible en Algérie.

2. Autre cas particulier : la prémédication en cancérologie

La ranitidine est utilisée en prémédication de certains protocoles de cancérologie pour prévenir l'hypersensibilité.

L'ANSM propose d'utiliser comme alternative les autres médicaments de la classe des anti-H2 disponibles par voie orale (comprimé pelliculé et comprimé effervescent), après prise en compte des interactions médicamenteuses.

Meilleures salutations.

Références :

(1). VIDAL. *AZANTAC et génériques : les alternatives à la ranitidine en fonction des indications* [en ligne]. [Consulté le 02/09/2022]. <[\(2\). MIPH. 2021. Nomenclature juin 2021 \[en ligne\]. \[Consulté le 02/09/2022\].<\[>\]\(https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2021/06/NOMENCLATURE-15-juin-2021-.xlsx\)>](https://www.vidal.fr/actualites/24004-azantac-et-generiques-les-alternatives-a-la-ranitidine-en-fonction-des-indications.html#:~:text=Alternatives%20%C3%A0%20la%20ranitidine%20sous%20forme%20injectable%20%28AZANTAC,pompe%20%C3%A0%20protons%20%28%20%C3%A9so m%20%C3%A9prazole%20et%20pantoprazole%20%29.>.>></p></div><div data-bbox=)

IV. Discussion :

Etape 01 : choix et présentation des molécules & Etape 02 : réalisation d'enquête de pharmacovigilance

Ces deux étapes ont précédé le recueil des déclarations communiquées par les professionnels de santé relatives aux effets indésirables, graves ou non, listés ou non dans le RCP et dans la notice, qui sont survenus suite à l'utilisation de : la vitamine D, l'adrénaline, la capécitabine, les fluoroquinolones .

Suite à notre enquête, nous avons pu obtenir 1 fiche de notification pour la vitamine D dans le service de Pédiatrie de l'EPH Boufarik, 4 fiches de notification pour la capécitabine avec les constatations suivantes :

- ❖ Cas de la vitamine D : la notification peut être qualifiée de valide puisqu'elle contient l'information minimale pour son évaluation. Les informations manquantes concernent le nom commercial du produit suspecté et ses modalités d'administration, la durée de l'effet indésirable et sa gravité (est ce que la détresse respiratoire a nécessité une hospitalisation et quels examens complémentaires ont été effectués pour confirmer l'infection respiratoire).
L'effet indésirable, 'fausse route' avec complications, motif de choix du cas de la vitamine D est encore présent sur le terrain d'où la nécessité de lancer une investigation.
- ❖ Cas de la capécitabine : les 4 notifications nécessitent un complément d'information pour être valides :

	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4
Effets indésirables notifiés	Syndrome mains pieds.	Syndrome mains pieds ; Hoquet ; Vomissements incoercibles ; Hématurie de moyenne abondance.	Douleurs abdominales ; nausées.	Constipation ; Nausées.
Informations disponibles	<ul style="list-style-type: none"> ● Identité du rapporteur ● Identité du patient ● La DCI du ou des médicaments suspectés ainsi que la posologie ● Les effets indésirables et leurs prise en charge 			
Informations manquantes	N° lot produit ; Date de l'EI, sa durée et son évolution.	N° lot produit ; Modalités d'administration ; Date de l'EI, sa durée et son évolution.	Nom commercial du produit ; N° de lot ; Date de l'EI, sa durée et son évolution.	Nom commercial du produit, N° de lot ; Modalités d'administration.

L'absence de la date de survenue des effets indésirables dans les 3 fiches de notification rend difficile tout exercice d'imputabilité. L'analyse du contenu de ses notifications est effectuée en étape 3.

Etape 03 : Elaboration des rapports d'analyse de pharmacovigilance

Les rapports d'analyse que nous avons rédigés suivent le modèle du rapport d'expertise de l'ANSM présenté en Comité technique de pharmacovigilance réalisé dans la perspective de la mise en œuvre d'éventuelles mesures (techniques et de police administrative) destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque lié à un médicament après réalisation d'une enquête.

Dans notre cas, le rapport d'analyse est rédigé dans un but scientifique et de recherche afin de tenter de comprendre et d'appliquer la méthodologie d'évaluation d'un risque médicamenteux par le pharmacien à l'hôpital qui doit jouer son rôle dans le circuit de pharmacovigilance.

L'**analyse** des déclarations doit se faire sur le plan clinique, biologique et pharmacologique. Idéalement une **évaluation** des éléments suivants est effectuée :

- Le ou les produits concernés, leurs numéros de lots
- La posologie ;
- Le délai d'apparition de l'EI ;
- L'évolution de l'EI ;
- Les données sur l'évolution à l'arrêt du médicament et lors d'une éventuelle réadministration ;
- Le délai de régression à l'arrêt ;
- L'intensité des effets ;
- La gravité ;
- Les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, antécédents, terrain génétique, pathologie traitée, etc.), dans la mesure du possible, par rapport à celles de l'ensemble des personnes traitées ;

- Les mécanismes possibles ;
- Les facteurs favorisants possibles de la survenue de l'effet indésirable.

La non réalisation d'une étude d'imputabilité ne permet pas au terme de ce rapport d'analyse d'établir un lien de causalité. Toutefois, la collecte des données et leur analyse nous a permis d'établir la liste des éléments pouvant être en faveur de la survenue de l'EI afin de porter une attention particulière à ces derniers dans les cas concernés :

Tableau XIII : Conclusion de l'évaluation des cas étudiés.

Cas de l'étude	Conclusions de l'évaluation
Vitamine D	La survenue de fausse route étiquetée comme une erreur médicamenteuse est toujours multifactorielle : âge des patients, modalités d'administration non respectés, dosage non adapté au nourrisson, absence de pipette doseuse, absence d'explications détaillées destinées aux parents dans la notice La non-conformité des produits disponibles actuellement en Algérie n'est pas à écarter.
Capécitabine	Le dépistage génétique préthérapeutique systématique des patients permettrait de limiter les toxicités sévères aux dérivés fluoropyrimidinés. Un suivi continu des patients est indispensable pendant le traitement à domicile avec la capécitabine. Vu le changement de la marque de la capécitabine utilisée à l'hôpital, le problème de qualité n'a pas été évalué.
Ranitidine	Le 15 Septembre 2021, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) a procédé à un retrait du produit auprès des établissements de santé mais aucune lettre d'information n'a été envoyée aux professionnels pour expliquer la cause du retrait, ni les alternatives disponibles.
Classe des fluoroquinolones	L'information des prescripteurs et des patients, la surveillance des effets indésirables du traitement est primordiale afin d'éviter les risques liés à ces médicaments. Des effets parfois graves et mettant en jeu le pronostic vital. À part la lettre d'information sur le site du CNPM, aucune recommandation détaillée n'est envoyée aux prescripteurs pour éviter la survenue de ces effets.
Adrénaline	Les effets indésirables qui nous ont poussé à choisir cette molécule sont soit dû à une sensibilité des patients à l'adrénaline. Cependant, il est mentionné que l'injection ne doit pas être utilisée si elle est rosée ou de couleur plus foncée que jaune pâle ou si elle contient un précipité alors que le flacon de l'adrénaline est ambré. Ce problème peut resurgir d'autant plus que cette molécule est utilisée dans un contexte d'urgences.

Le résultat de l'évaluation d'un signal est souvent : qu'il est nécessaire de poursuivre les investigations sauf si plusieurs décès ou effets indésirables graves sont signalés et que l'évaluation de la causalité suggère une relation "certaine" ou "probable" avec un médicament spécifique.

La compréhension du mécanisme de l'effet indésirable et la collecte des positions internationales nous a permis d'imaginer des mesures, susceptibles de réduire le risque, présentés en étape 4.

Etape 04 : proposition d'action pour prévenir la survenue d'effets indésirables

Faisant suite à la rédaction des rapports, une proposition d'action de prévention a été faite pour le cas de :

- La vitamine D : Nous avons rédigé un dépliant informatif pour tenter de réduire ou de supprimer la survenue de fausses routes chez les nourrissons. Le dépliant explicatif des modalités du bon usage de la vitamine D administrée par voie orale en prévention du rachitisme chez les nourrissons en bonne santé. Il contient la synthèse des solutions possibles pour éviter la survenue d'un tel risque.
Le dépliant va être envoyé au CNPM.
- La ranitidine : une lettre aux professionnels utilisant la ranitidine a été rédigée. Cette lettre a pour objectif de présenter les alternatives possibles dans le contexte de retrait du produit. Nous avons essayé de présenter l'information de manière précise, compréhensible et ciblée afin de répondre aux critères d'une communication efficace.

CONCLUSION

Peu mis en avant, le métier de pharmacien implique d'assurer une large diversité de missions surtout au sein d'un établissement hospitalier. Il participe dans le cadre de ses missions aux actions de pharmacovigilance et autres vigilances sanitaires.

De ce fait, il **recueille** les déclarations communiquées par les professionnels de santé relatives aux effets indésirables, graves ou non, listés ou non dans le RCP et dans la notice, survenant lors de l'utilisation du médicament. Il s'assure de l'exactitude et de l'exhaustivité des données fournies dans les notifications. Pour enfin **transmettre** des déclarations valides au Centre National de Pharmacovigilance.

L'objectif de notre travail consistait à rédiger des rapports de pharmacovigilance concernant les molécules qui ont été à l'origine de la survenue d'effets indésirables. Ces rapports allaient servir à évaluer les données disponibles au niveau international et de s'en inspirer pour proposer des actions nationales susceptibles de réduire le risque.

Après avoir sélectionné 6 médicaments à l'origine d'événements indésirables récemment (deux ans) au niveau national et international : Adrénaline injectable ; Ranitidine injectable ; Capécitabine ; Fluoroquinolones ; Vitamine D ; Isotrétinoïne. Nous avons mené des enquêtes de pharmacovigilance pour les produits hospitaliers.

Ensuite, une collecte du plus grand nombre d'informations, qu'ils soient liés à ces médicaments, au profil des patients traités avec ou encore des événements médicamenteux pouvant se développer lors de l'emploi de ces derniers, nous a permis de rédiger des rapports d'analyse pour les cas de l'étude. Une consultation des positions des agences internationales sur la survenue du risque, sa gravité et les différentes mesures réglementaires et techniques prises pour tenter de le supprimer ou de le prévenir nous a orienté pour le choix des actions d'information auprès des professionnels de santé et du public.

La communication de sécurité étant une étape essentielle du processus de pharmacovigilance, nous avons élaboré à l'issue des rapports d'analyse :

- Une brochure informative pour éviter le risque de fausse route lors de l'administration de la vitamine D à des nourrissons. Cette brochure sera transmise au service de Pédiatrie et au centre national de pharmacovigilance ainsi que la notification que nous avons obtenue ;
- Une lettre aux professionnels de santé afin d'exposer les alternatives disponibles à la

ranitidine injectable.

L'absence de nouvelles déclarations pour l'adrénaline et pour les fluoroquinolones, le changement de la marque du produit à base de capécitabine et la non disponibilité de l'isotrétinoïne au niveau de l'hôpital nous a poussé à nous contenter des rapports d'analyse pour ces cas.

A l'issue de ce travail que nous espérons avoir participé à contribuer dans la réduction du risque médicamenteux, nous nous sommes aperçu de l'importance de l'amélioration des connaissances pharmacologiques du pharmacien à l'hôpital. Ainsi que l'amélioration de la formation en matière de pharmacovigilance dans les facultés de médecine pour réduire le phénomène de sous-déclaration des effets indésirables.

Un circuit bien établi, des ressources suffisantes et un personnel convenablement formé vont contribuer in fine à enregistrer avec précision les effets indésirables, à les évaluer au niveau hospitalier puis au niveau nationale afin que les mesures préventives soient appliquées pour une sécurité d'utilisation des médicaments dans la pratique clinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1). LEEM. 2019. Sécurité du médicament Un système d'évaluation et de contrôle permanent [en ligne]. page : 3. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/Dossier%2520de%2520presse%2520-%2520Se%25CC%2581curite%25CC%2581%2520du%2520me%25CC%2581dicament.pdf>>.
- (2). UNIVERSITY OF ALBERTA. *What Is Pharmacology?* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://www.ualberta.ca/pharmacology/about/what-is-pharmacology.html>>.
- (3). TOUITOU Y. 2007. Pharmacologie [en ligne]. 11^{ème} Édition, page : 3. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://www-sciencedirect-com.sndl1.arn.dz/science/article/pii/B9782294700545500016>>.
- (4). JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE. 2018. PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET DISPOSITIFS MÉDICAUX [en ligne]. N° 208, page :19. [Consulté le 04/08/2022]. <<https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>>.
- (5). BOUTAMMINA E. 2014. Les fondateurs de la Pharmacologie [en ligne]. page :26-30. [Consulté le 15/07/2022]. <https://books.google.dz/books?id=KYIVBQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Les+fondateurs+de+la+Pharmacologie&hl=fr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Les%20fondateurs%20de%20la%20Pharmacologie&f=false>.
- (6). GERVAIS R, WILLOQUET G. 2017. Origine, présentation et mode d'administration des médicaments. In : Guide pharmaco. Italie : Lamarre, page : 38.
- (7). BOUTAMMINA E. 2014. Les fondateurs de la Pharmacologie [en ligne]. page :45-46. [Consulté le 15/07/2022]. <https://books.google.dz/books?id=KYIVBQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Les+fondateurs+de+la+Pharmacologie&hl=fr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Les%20fondateurs%20de%20la%20Pharmacologie&f=false>.
- (8). JENNIFER LE. *Administration des médicaments* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments#>>.
- (9). PRIFF N, HAROLD C. 2005. Pharmacology : A 2-in-1 Reference for Nurses [en ligne]. page :548. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://www-proquest-com.sndl1.arn.dz/docview/2132053860/bookReader?accountid=202267>>.
- (10). LE HIR A. 1997. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 7^{ème} édition. Paris : Masson.
- (11). FURRER P. Cours de développement des médicaments : formulation des préparations parentérales. UNIGE. 2010. P. 1-9

- (12). KOZIER B et al. 2005. Soins infirmiers, théorie et pratique. 2ème Éditions. Canada
Renouveau Pédagogique (ERPI).
- (13). LE J. *Administration des médicaments* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022].
<<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments#>>.
- (14). L'ENCYCLOPÉDIE FRANÇAISE. *Forme galénique définition* [en ligne]. [Consulté le
08/09/2022]. <https://www.encyclopedie.fr/definition/forme_gal%C3%A9nique>.
- (15). AGEPS AP-HP. *Choix de la formulation* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022].
<<https://etabpharma-ageps.aphp.fr/recherche-de-developpement-galenique/>>.
- (16). HAMADOU N. MOKHNACHE A. 2017. *Evaluation microbiologique « Bioévaluation
» et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique*. [en ligne]. page 4. [Consulté le
28/08/2022].
<<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2017/Evaluation%20microbiologique%20%C2%AB%20Bio%C3%A9valuation%20%C2%BB%20et%20physicochimique%20dans%20%E2%80%99industrie%20pharmaceutique.pdf>>.
- (17). HAMADOU N. MOKHNACHE A. 2017. *Evaluation microbiologique « Bioévaluation
» et physicochimique dans l'industrie pharmaceutique*. [en ligne]. page 4. [Consulté le
28/08/2022].
<<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2017/Evaluation%20microbiologique%20%C2%AB%20Bio%C3%A9valuation%20%C2%BB%20et%20physicochimique%20dans%20%E2%80%99industrie%20pharmaceutique.pdf>>.
- (18). GERVAIS R, WILLOQUET G. 2017. Titre du chapitre. In : *Guide pharmaco*. Ville
d'édition : Lamarre, page : 93-94.
- (19). TALBOT J, ARONSON K. 2011. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug
Reactions: Principles and Practice. [en ligne]. 6ème Édition. page: 216. [Consulté le
08/06/2022]. <<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.
- (20). AGENCY FOR HEALTHCARE AND RESEARCH AND QUALITY. *Medication
Errors and Adverse Drug Events*. [en ligne]. [Consulté le
01/05/2022]. <<https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>>.
- (21). EL BOUAZZI O. 2020. Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique
Et Facteurs [en ligne]. Page 264 . [Consulté le
20/08/2018]. <[file:///C:/Users/Octet-Plus/Downloads/13079-Article%20Text-38985-1-10-20200630%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/Octet-Plus/Downloads/13079-Article%20Text-38985-1-10-20200630%20(5).pdf)>.
- (22). FDA. *Drug Interactions & Labeling* [en ligne]. [Consulté le 22/06/2022].
<[https://www.fda.gov/drugs/development-resources/drug-interactions-labeling#:~:text=Patients%20frequently%20use%20more%20than,the%20affected%20drug\(s\).>](https://www.fda.gov/drugs/development-resources/drug-interactions-labeling#:~:text=Patients%20frequently%20use%20more%20than,the%20affected%20drug(s).>)>.
- (23). MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION, MINISTÈRE DES
SOLIDARITÉS, DE L'AUTONOMIE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES. *Mésusage*
[en ligne]. [Consulté le

22/06/2022].<<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>>.

(24). TALBOT J, ARONSON K. 2011. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice. [en ligne]. 6ème Édition. page:25. [Consulté le 08/06/2022].<<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.

(25). BORKE J. *Surdosage* [en ligne]. [Consulté le 22/06/2022].<<https://medlineplus.gov/ency/article/007287.htm>>.

(26). GENDRON M. 2011. Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance [en ligne] page:21. [Consulté le 08/09/2022].<https://www.sftg.eu/media/these_morgan_gendron__2013__056646000_1645_28122017.pdf>.

(27). EL BOUAZZI O. Les Effets Indésirables: Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. [en ligne]. page:258-262. [Consulté le 10/06/2022].<https://www.researchgate.net/publication/342830673_Les_Effets_Indesirables_Definition_Classification_Diagnostique_Et_Facteurs>.

(28). NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. *Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India* [en ligne]. [Consulté le 01/09/2022].<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291214/>>.

(29). PHARMACOMEDICALE. *Développement et suivi des médicaments* [en ligne]. [Consulté le 30/08/2022].<<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/27-aspects-methodologiques-des-essais-cliniques>>.

(30). MARION B. 2014 . L'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en Europe : étude d'un cas pratique avec un traitement contre la sclérose en plaques [en ligne]. page : 49-54. [Consulté le 30/08/2022]. <<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732312/document>>

(31). MATAR G. 2019. Le système qualité en Pharmacovigilance et sa contribution à la sécurité du patient [en ligne]. page 17. [Consulté le 15/07/2022].<<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02099455/document>>.

(32). ANSM. *Médicaments sous surveillance renforcée* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022]. <<https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-sous-surveillance-renforcee>>.

(33). EMA. *La liste des médicaments sous surveillance supplémentaire* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022].<<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>>.

- (34).** WHO. *What is Pharmacovigilance?* [en ligne]. [Consulté le 23/06/2022]. <<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>>.
- (35).** R. RYAN. 1975. THE COUNCIL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES : Directive 75/319/EEC [en ligne]. Page 56. [Consulté le 20/04/2022]. <https://echamp.eu/eu-legislation-and-regulation-documents/directive_75-319-ec_-_consolidated_version.pdf>.
- (36).** JEAN-PIERRE BLAYAC. 2010. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance [en ligne]. Page 46. [Consulté le 20/04/2022]. <https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf>.
- (37).** McBRIDE. 1961. Thalidomide and Congenital Abnormalities [en ligne]. Page 291 . [Consulté le 20/04/2022]. <https://www.softenon.nl/uploaded/Library/BriefMcBride_TheLancet19611216.pdf>.
- (38).** CULLEN F. 1964. Ocular defects in thalidomide babies [en ligne]. Page 152. [Consulté le 25/08/2022]. <https://www.researchgate.net/publication/9389877_Ocular_defects_in_thalidomide_babies>.
- (39).** WHO. 2002. The IMPORTANCE of PHARMACOVIGILANCE Safety Monitoring of medicinal products [en ligne]. page 5-6. [Consulté le 20/04/2022]. <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>>.
- (40).** CNPM. 2019. Guide algerien de pharmacovigilance [en ligne]. Edition, page:5. [Consulté le 15/07/2022]. <<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>>.
- (41).** SNIP. 2002. les métiers de pharmacovigilance [en ligne]. Page 3. [Consulté le 20/04/2022]. <<https://www.leem.org/sites/default/files/Pu7.pdf>>.
- (42).** MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. *La pharmacovigilance* [en ligne]. [Consulté le 23/04/2022]. <<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>>.
- (43).** ICH. 2004. PHARMACOVIGILANCE PLANNING E2E [en ligne]. Page 9. [Consulté le 23/04/2022]. <https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf>.
- (44).** STORM B. 2002. Pharmacoepidemiology [en ligne]. 3ème Édition, page : 194. [Consulté le 10/09/2022]. <<https://pharmareview.files.wordpress.com/2011/10/pharmacoepidemiology.pdf>>.
- (45).** ICH. 2004. PHARMACOVIGILANCE PLANNING E2E [en ligne]. Page 10-11. [Consulté le 23/04/2022]. <https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf>.
- (46).** MACKAY FJ. 1998. Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit [en ligne]. Page 345-346. [Consulté le jj/mm/aaaa]. <<https://sci-hub.se/10.2165/00002018-199819050-00002>>.

- (47). MOULIN M, COQUEREL A. 1998. Titre [en ligne]. 2ème Édition, Page 109-132. [Consulté le 15/07/2022].<Adresse Internet>.
- (48). WHO. *The WHO Programme for International Drug Monitoring* [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022].
<<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>>.
- (49). LILLO LE-LOUET. Effets indésirables des médicaments : détection, organisation de la pharmacovigilance en France [en ligne].pages 50-52. [Consulté le 13/07/2022].
<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http%3A%2F%2Fm1physio.free.fr%2Fm1sante%2FUE5%2FCours_master_mars_2007.ppt&wdOrigin=BROWSELINK >.
- (50). OMS.2004.Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022].
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68861/WHO_EDM_2004.8_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- (51). TALBOT J,ARONSON K.2011.Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions : Principles and Practice.[en ligne].6ème Édition. Pages : 487-488.[Consulté le 13/05/2022].<<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.
- (52). FDA. *Comment on Proposed Regulations and Submit Petitions* [en ligne]. [Consulté le 18/06/2022].
<<https://www.fda.gov/regulatory-information/dockets-management/comment-proposed-regulations-and-submit-petitions>>.
- (53). FDA. *FDA Adverse Event Reporting System* [en ligne]. [Consulté le 18/06/2022].
<<https://open.fda.gov/data/faers/>>
- (54). TALBOT J,ARONSON K.2011.Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions : Principles and Practice.[en ligne].6ème Édition. Pages : 487-488.[Consulté le 13/05/2022].<<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.
- (55). ANSM. *Organisation de la pharmacovigilance européenne* [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022].
<[https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)>.
- (56). AFMPS. 2012. Nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance – Concepts clés [en ligne]. Page : 1-2. [Consulté le 10/09/2022].<<https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/1.Nouvelle%20r%C3%A9glementation%20europ%C3%A9enne%20en%20mati%C3%A8re%20de%20pharmacovigilance%2012%2008%2031.pdf> >.
- (57). LUCIE B. 2015. L'évaluation du rapport bénéfice/risque dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance : exemple de la dompéridone [en ligne]. Page : 51. [Consulté le 02/09/2022].< <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01137666/document> >.

(58). AFMPS. 2012. Nouvelle réglementation européenne en matière de pharmacovigilance – Concepts clés [en ligne]. Page : 1. [Consulté le 15/07/2022].
<<https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/2.Pharmacovigilance%20dans%20l%E2%80%99UE%20-%20%20r%C3%B4les%20des%20diff%C3%A9rents%20acteurs%2012%2008%2031.pdf>>.

(59). EMA. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022].
<<https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>>.

(60). EMA. 2021. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee RULES OF PROCEDURE [en ligne]. Page 8. [Consulté le 14/07/2022].<
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-rules-procedure_en.pdf>.

(61). EMA. 2019. Questions & answers on Urgent Union Procedures (Article 107i of Directive 2001/83/EC) [en ligne]. Page 19. [Consulté le 02/09/2022].<https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-urgent-union-procedures-article-107i-directive-2001/83/ec_en.pdf>.

(62). BLANC L. 2015. L'évaluation du rapport bénéfice/risque dans la nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance : exemple de la dompéridone [en ligne]. Edition, page: 51-52. [Consulté le 14/07/2019].<
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01137666/document>>.

(63). QUALTECH MEDICAL DEVICE REGULATORY & CRO. *Japan PMDA* [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022]. <https://www.qualtechs.com/en-gb/japan_registration>.

(64). ANDREWS E, MOORE N. 2014. Mann's Pharmacovigilance [en ligne]. 3ème Edition page : 249. [Consulté le 19/06/2022].<<https://www.proquest.com/docview/2130982120/bookReader?accountid=202267>>.

(65). TALBOT J, ARONSON K. 2011. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions : Principles and Practice. [en ligne]. 6ème Édition. Pages : 500-504. [Consulté le 19/06/2022].<<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.

(66). CNPM. *Objectif général* [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022].<<https://www.cnpm.org.dz/index.php/formations/pharmaco-et-materio.html>>.

(67). CNPM. 2019. Guide Algérien de Pharmacovigilance [en ligne]. Page 8-9. [Consulté le 13/07/2022].<<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>>.

(68). cnpm (fiche jaune)

(69). CNPM. 2019. Guide algerien de pharmacovigilance [en ligne]. Edition, page:12. [Consulté le 13/07/2022].<<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>>.

(70). CNPM. 2019. Guide algerien de pharmacovigilance [en ligne]. Edition, page:10-11. [Consulté le 13/07/2022].<<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>>.

(71). TALBOT J, ARONSON K. 2011. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions : Principles and Practice. [en ligne]. 6ème Édition. Pages : 390. [Consulté le 28/06/2022]. <<https://www.proquest.com/docview/2131948480/bookReader?accountid=202267>>.

(72). EUPATI. *Communication du risque des médicaments* [en ligne]. [Consulté le 30/08/2022]. <<https://toolbox.eupati.eu/resources/communication-du-risque-des-medicaments/?lang=fr>>.

(73). CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE. 2011. Le Manuel des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [en ligne]. page : 39. [Consulté le 04/09/2022]. <<http://www.capm-sante.ma/uploads/documents/BPPV.pdf>>.

(74). CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE. 2011. Le Manuel des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [en ligne]. page : 35. [Consulté le 28/06/2022]. <<http://www.capm-sante.ma/uploads/documents/BPPV.pdf>>.

(75). STROBBE G. 2014. SECURISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE. MISE EN PRATIQUE AU SEIN D'UN CENTRE REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER [en ligne]. page : 68. [Consulté le 30/08/2022]. <https://www.researchgate.net/publication/330348876_Securisation_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse_Mise_en_pratique_au_sein_d%27un_Centre_Regional_de_Lutte_contre_le_Cancer>.

(76). GENDRON M. 2013. Motivation et réticences des médecins généralistes [en ligne]. page 45-47, 52. [Consulté le 17/06/2022]. <https://www.sftg.eu/media/these_morgan_gendron_2013_056646000_1645_28122017.pdf?fbclid=IwAR1bN2IP3kun4uUEIDIVjba5VX7-y2UYEtPmeQcefSFxoAd40I0AEIUggsQ>.

(77). WALLKER P, HARRISON-WOOLRYCH M. 2017. An Introduction to Pharmacovigilance [en ligne]. 2ème Édition, page : 62-64. [Consulté le 28/06/2022]. <<https://www.proquest.com/docview/2131118429/bookReader?accountid=202267>>.

(78). Păcurariu A. 2017. The role of signal detection in Pharmacovigilance [en ligne]. pages: 91, 93-95. [Consulté le 10/07/2022]. <<https://www.pdfdrive.com/the-role-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-e-62384219.html>>.

(79). COBERT B. 2011. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance [en ligne]. 2ème Édition, page: 121. [Consulté le 05/07/2022]. <<https://www.pdfdrive.com/coberts-manual-of-drug-safety-and-pharmacovigilance-e185863105.html>>.

(80). DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MÉDICAMENT. *Autorisation d'AMM Suspendue* [en ligne]. [Consulté le 05/07/2022]. <<https://www.dirpharm.net/index.php/pharmacie/89-stet-clita-kasd-gubergren>>.

(81). JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE. Dispositions générales [en ligne]. N° 85, page : 26. [Consulté le 05/07/2022].
<<https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2021/F2021085.pdf>>.

(82). HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Médicaments classés comme stupéfiant, sur la liste I ou sur la liste II* [en ligne]. [Consulté le 06/07/2022].
<https://www.has-sante.fr/jcms/p_3293136/fr/medicaments-classes-comme-stupefiant-sur-la-liste-i-ou-sur-la-liste-ii>.

(83). VIDAL. *Prescription et délivrance des médicaments: médicaments à prescription restreinte.* [en ligne]. [Consulté le 06/07/2022].
<<https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-medicaments-a-prescription-restreinte-id14185.html#:~:text=Les%20%20cat%C3%A9gories%20de%20m%C3%A9dicaments%20%C3%A0%20prescription%20restreinte&text=%C2%AB%20M%C3%A9dicaments%20%C3%A0%20prescription%20hospitali%C3%A8re%20%C2%BB.,surveillance%20particuli%C3%A8re%20pendant%20le%20traitement%20%C2%BB.>>>.

(84). ANSM. *L'ANSM publie ses recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide.* [en ligne]. [Consulté le 06/07/2022].
<<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-ses-recommandations-sur-letiquetage-des-conditionnements-des-medicaments-sous-forme-orale-solide>>.

(85). Prescrire.2017. Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique [en ligne]. 2^{ème} édition. page : 81. [Consulté le 06/07/2022].<<https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/08/Petit-manuel-de-pharmacovigilance-et-pharmacologie-clinique-Prescrire.pdf>>.

(86). ANSM. *Plan de gestion des risques : mise à jour des fiches d'information - Point d'information* [en ligne]. [Consulté le 06/07/2022].
<<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Point-information/Plan-de-gestion-des-risques%20-%2021062013.pdf>>.

(87). COBERT B. 2011. Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance [en ligne]. 2^{ème} Édition, page : 249. [Consulté le 10/07/2022].<<https://www.pdfdrive.com/coberts-manual-of-drug-safety-and-pharmacovigilance-e185863105.html>>

(88). CAPM. 2014. Vigilances sanitaires [en ligne]. N° 22 , page : 22. [Consulté le 03/09/2022].<https://www.researchgate.net/publication/270761756_Generation_des_signaux_et_des_alertes>.

(89). AFMPS. *Qu'est-ce qu'EudraVigilance ?* [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022].
<<https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/5.Acc%C3%A8s%20%C3%A0%20EudraVigilance%2012%2008%2031.pdf>>.

(90). BASE DE DONNÉES EUROPÉENNE DES RAPPORTS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS DES MÉDICAMENTS. *EudraVigilance* [en ligne]. [Consulté le 10/07/2022]. <<https://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>>.

- (91). INDIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. [en ligne]. [Consulté le 07/07/2022]. <https://www.researchgate.net/publication/308169552_VigiAccess_Promoting_public_access_to_VigiBase>.
- (92). VIGIACCESS. *A propos de VigiAccess* [en ligne]. [Consulté le 07/07/2022]. <<https://www.vigiaccess.org/>>.
- (93). TGA. 2012. Post-market vigilance and introduction of the Database of Adverse Event Notifications [en ligne]. Page 161. [Consulté le 05/09/2022]. <<https://www.nps.org.au/assets/9fd50fe1b26784bb-38337e2cbe2a-3c465a5410068430c53f78e62e1ccba37bb206eeb61581429a2cbac6d452.pdf>>.
- (94). BIJWERKINGENCENTRUM LAREB. *Wat is Bijwerkingencentrum Lareb?* [en ligne]. [Consulté le 08/07/2022]. <<https://www.lareb.nl/nl/pages/wat-is-bijwerkingencentrum-lareb>>.
- (95). GOUVERNEMENT DE CANADA. *Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance* [en ligne]. [Consulté le 06/07/2022]. <<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html>>.
- (96). ABDALLAH M et al. 2021. Pharmacovigilance : cas de la vaccination anti covid-19 au niveau du EHS Tipaza et EPSP Blida [en ligne]. page : 38-39. [Consulté le 06/09/2022]. <<https://docs.google.com/document/d/1L8ELz8sX7fpyFY4IBG6WFTGNmyyZS3879PB2ZaYeJWM/edit>>.
- (97). ABDALLAH M et al. 2021. Pharmacovigilance : cas de la vaccination anti covid-19 au niveau du EHS Tipaza et EPSP Blida [en ligne]. page : 40-41. [Consulté le 06/09/2022]. <<https://docs.google.com/document/d/1L8ELz8sX7fpyFY4IBG6WFTGNmyyZS3879PB2ZaYeJWM/edit>>.
- (98). ANSM. 2013. Méthode d'imputabilité des effets indésirables en cosmétologie [en ligne]. page : 3. [Consulté le 06/09/2022]. <[file:///C:/Users/HP/Downloads/MethodeImputabiliteCosmetologie_octobre2013%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/MethodeImputabiliteCosmetologie_octobre2013%20(2).pdf)>.
- (99). ARIMONE Y et al. 2011. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments [en ligne]. page : 518. [Consulté le 06/09/2022]. <<https://sci-hub.se/10.2515/therapie/2011073>>.
- (100). CNPM. 2018. Procès-verbal des journées de formation des collaborateurs techniques en Pharmacovigilance et en Matérovigilance [en ligne]. page : 8. [Consulté le 06/09/2022]. <[file:///C:/Users/HP/Downloads/PV_30_et_31__05.2018%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/PV_30_et_31__05.2018%20(2).pdf)>.
- (101). ABDALLAH M et al. 2021. Pharmacovigilance : cas de la vaccination anti covid-19 au niveau du EHS Tipaza et EPSP Blida [en ligne]. page : 42-43. [Consulté le 06/09/2022]. <<https://docs.google.com/document/d/1L8ELz8sX7fpyFY4IBG6WFTGNmyyZS3879PB2ZaYeJWM/edit>>.
- (102). BOUZERAR G. 2017. Imputabilité des effets indésirables d'Azathioprine et étude in Silico de son interaction avec son récepteur dans le cadre du suivi de pharmacovigilance [en ligne]. page : 9. [Consulté le 04/09/2022]. <<https://di.univ-blida.dz/jspui/bitstream/123456789/2599/1/07%20M.BI.pdf>>.

(103). CNPM. 2019. Guide algérien de pharmacovigilance [en ligne]. page : 43. [Consulté le 06/09/2022]. <<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>>.

(104). EL HAMDOUNI M. 2019. Stratégies thérapeutiques du traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose résistante chez la population marocaine (région Rabat-Salé-Kénitra) [en ligne]. page : 49. [Consulté le 05/09/2022]. <<http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/19491/1/D0172018.pdf>>.

(105). ABDALLAH M et *al.* 2021. Pharmacovigilance : cas de la vaccination anti covid-19 au niveau du EHS Tipaza et EPSP Blida [en ligne]. page : 44-46. [Consulté le 06/09/2022]. <<https://docs.google.com/document/d/1L8ELz8sX7fpbFY4IBG6WFTGNmyyZS3879PB2ZaYejWM/edit>>

(106). WALLKER P, HARRISON-WOOLRYCH M. 2017. An Introduction to Pharmacovigilance [en ligne]. 2ème Édition, page : 69-71. [Consulté le 12/05/2022]. <<https://www.proquest.com/docview/2131118429/bookReader?accountid=202267>>.

(107). ANSM. *Pharmacovigilance : rôle des différents acteurs* [en ligne]. [Consulté le 29/06/2022]. <<https://www.sante.fr/pharmacovigilance-role-des-differents-acteurs#p6>>.

LISTE DES ANNEXES :

Annexe N° 01 : Rapport d'analyse : CAPECITABINE.

Annexe N°02 : Rapport d'analyse : RANITIDINE INJECTABLE.

Annexe N°03 : Rapport d'analyse : FLUOROQUINOLONES.

Annexe N°04 : Rapport d'analyse : ADRÉNALINE INJECTABLE.

ANNEXES :

Annexe N°01 : Rapport d'analyse : CAPECITABINE

Mémoire de fin d'étude

Étude de cas de pharmacovigilance : Situation mondiale et actions nationales

Rapport d'analyse

Capécitabine

**Tous les dosages :
forme comprimés**

Effectué par : Abdelkader NEBBAA

Vérifié par : Dr N.BAGHLI

Le plan de Rapport

A/Introduction

1. Problématique
2. Médicament : définition et historique
3. Événement indésirable
4. Mécanisme de l'effet indésirable

B/ Collecte de données

1. Consultation des documents de référence : RCP Et Notice
2. Consultation des positions des autorités internationale et nationale des médicaments
3. Consultation des bases de données internationales des effets indésirables

C/ Analyse des données

1. Liées aux modalités d'administration du médicament
2. Liées aux patients
3. Liées au médicament

D/ Conclusion

A/Introduction :

1. Problématique

Les thérapies orales se développent de plus en plus en oncologie. Ces chimiothérapies soulèvent de nouveaux problèmes, à commencer par la non adhérence au traitement donné par voie orale, le patient cancéreux est aussi à risque de survenue des toxicités sévères et précoces lors de l'initiation d'une chimiothérapie par capécitabine, souvent l'atteinte du muqueuse digestive et l'atteinte hématologique surtout en cas de déficit en DPD. Des recommandations conjointes de la HAS et de l'INCa ont suivi en décembre 2018 : le dépistage du déficit en DPD (mesure de l'uracilémie) doit désormais être réalisé avant toute utilisation de ces chimiothérapies.

2. Le médicament : Définition

La capécitabine (Xeloda©) est un agent anticancéreux appartient à la famille des fluoropyrimidines, prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU) administrée par voie orale. Elle est indiquée dans le traitement adjuvant du cancer du colon de stade III (Stade C de Dukes) après résection, dans le traitement du cancer colorectal ou gastrique métastatique en première ligne et dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, en seconde ligne de chimiothérapie **(1)**. Son mécanisme d'action principal est une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc de la réplication cellulaire via un métabolite cytotoxique intracellulaire **(2)**.

En Algérie, les différentes marques/formes et dosages existants sont résumés dans le tableau suivant (données extraites de la nomenclature nationale du 30/06/2021 **(3)**).

Tableau I : Présentation du médicament capécitabine disponible en Algérie.

Nom de marque	Forme	Dosage	Laboratoire	Date d'enregistrement
CAPTIB	Comprimé	500 MG	HIKMA PHARMA	21/10/2020

3. Evènement(s) indésirable(s)

La capécitabine induit des toxicités sévères (grades 3–4) chez 10 à 40 % des patients selon les protocoles, et des toxicités létales chez 0,2 à 0,8 % des patients . Ces incidences sont largement variables en fonction du type de tumeur, des autres chimiothérapies associées et des antécédents des patients.(2)

Comme la capécitabine est convertie en 5-FU dans les tumeurs, elle peut produire des effets indésirables de type 5-FU. Cependant, la diarrhée, la stomatite , les nausées, l'alopécie et la neutropénie sont significativement moins fréquentes qu'avec le 5-FU IV. Le syndrome main-pied est le seul évènement indésirable clinique survenant le plus souvent au cours du traitement par la capécitabine . Ces résultats dans le MCRC ont également été confirmés dans un vaste essai de phase III sur le cancer du côlon à un stade précoce et des essais cliniques de phase II sur le cancer du sein métastatique. Étant donné que la capécitabine est prise en ambulatoire, l'infirmière et/ou le clinicien superviseur sont responsables d'éduquer les patients sur la façon de l'utiliser correctement et sur la nature/la reconnaissance/la gravité des évènements indésirables (4).

- **Syndrome main pied (SMP)**

Le SMP débute souvent par des dysesthésies, puis secondairement, une sensation de brûlures et/ou des douleurs peuvent apparaître. SMP peut se manifester par un érythème, voire un œdème ou juste une xérose apparaissant le plus souvent dans les 2 premiers mois de traitement . On peut également observer une desquamation importante, des érosions ou des ulcérations . Des évolutions bulleuses ont été observées . Les paumes sont classiquement plus touchées que les plantes mais un érythème peut apparaître simultanément en dehors des zones

acrales, en particulier sur le tronc, le cou, mais également parfois en regard de zones de frottement ou pression comme la ceinture, les aisselles (5).

Le syndrome main-pied s'est avéré être une toxicité chronique limitant la dose de capécitabine, entraînant une morbidité importante chez les patients recevant cet agent. Le syndrome main-pied associé à la capécitabine est une toxicité dose-limitante grave. L'incidence de la toxicité de grade 3/4 est d'une importance extrême et introduit la nécessité de réduire la dose et/ou d'interrompre le traitement par la capécitabine. Les thérapies liées aux médicaments étudiées comprennent les émoullients et les crèmes topiques, les corticostéroïdes systémiques et topiques, le timbre à la nicotine, la vitamine E, la pyridoxine et les inhibiteurs de la COX-2. Cependant, en raison du manque d'essais randomisés et contrôlés avec ces thérapies, le pilier actuel du traitement pour la prise en charge de cette toxicité est l'interruption du traitement et, si nécessaire, la réduction de la dose.(6)

- **Cardiotoxicité**

L'incidence de la cardiotoxicité du 5-fluorouracile (5-FU) intraveineux et de la capécitabine varie dans la littérature de 1,2 à 18 %. La physiopathologie de cette toxicité reste discutée, différentes hypothèses étant évoquées. Il n'existe pas de traitement prophylactique ayant démontré son efficacité sur la prévention de la récurrence. La réintroduction de ce cytotoxique est à risque. Une discussion entre oncologues et cardiologues est indispensable pour estimer le bénéfice/risque de la reprise du traitement avec certaines précautions. L'alternative thérapeutique en cas d'intolérance cardiaque aux fluoropyrimidines préconisées est le raltitrexed. Le composé S-1 n'a, a priori, pas de toxicité cardiaque.(7)

4. Mécanisme de l'événement indésirable :

La chimiothérapie à base de capécitabine peut être associée à des effets indésirables parfois graves, notamment chez certains patients dont l'organisme n'est pas capable d'éliminer correctement ce médicament anticancéreux, ce phénomène peut être la conséquence d'un défaut de fonctionnement de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) .(8)

La recherche du déficit en DPD peut être réalisée par phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique) ou par génotypage (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène DPYD). Chez les personnes qui présentent un déficit en enzyme DPD, la capécitabine n'est pas correctement éliminée de l'organisme. Il peut y avoir une accumulation de ce médicament dans le corps, à un niveau toxique, susceptible

d'induire des effets indésirables potentiellement graves et survenant rapidement. Lorsqu'il existe, le niveau du déficit est variable d'un individu à l'autre : il peut être partiel ou total. Plus le déficit est important, plus l'activité de l'enzyme DPD diminue, et plus le risque de toxicité augmente. C'est pourquoi, La recherche d'un déficit en DPD, avant de commencer une chimiothérapie à base de capécitabine, permet de réduire considérablement le risque de survenue d'effets indésirables liés à ce déficit (Exemples : diarrhées, douleurs abdominales, nausées accompagnées d'une perte d'appétit ou des vomissements importants, asthénie, Syndrome MAIN-PIED)(9) Ainsi, selon le rapport de l'INCa, les déficits en DPD expliqueraient entre 20 et 60% des toxicités sévères aux fluoropyrimidines, cette prévalence étant largement variable en fonction de la méthodologie des études et des co-traitements administrés.(10)

B/Collecte de données

1. consultation des documents de référence :

1.1. RCP et notice :

Dernier mise à jour de RCP le : 18/12/2012 pour CAPECITABINE INTAS 150 mg, comprimé pelliculé, contient les informations suivantes :

• Indications thérapeutiques

CAPECITABINE INTAS est indiqué

- En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection .
- Dans le traitement du cancer colorectal métastatique .
- En première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine .

Capécitabine association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Capécitabine est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

- **Posologie et mode d'administration :**

CAPECITABINE INTAS doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anti-cancéreux.

Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de Capecitabine en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1250 mg/m² et 1000 mg/m²

- **Les toxicités dose-limitantes comprennent notamment :**

diarrhées, douleurs abdominales, nausées, stomatites et syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied= érythrodysesthésie palmo-plantaire). La plupart des effets indésirables sont réversibles et n'entraînent pas l'arrêt définitif du traitement bien que l'on soit amené à suspendre le traitement ou à réduire les doses.

- **Diarrhées :**

Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique par voie parentérale est nécessaire. Un traitement anti-diarrhéique standard (ex : loperamide) peut être utilisé.

Tableau II : Grades de toxicité des diarrhées

Grade de la diarrhée	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Symptômes	augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 /jour ou des selles nocturnes	augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et malabsorption	augmentation des selles jusqu'à 10 ou plus /jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral

NB : Une diminution de la dose sera envisagée si nécessaire .

- **Déshydratation :**

Les déshydratations doivent être prévenues ou corrigées le plus tôt possible. Les patients présentant une anorexie, une asthénie, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent rapidement se déshydrater. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) survient, le traitement par la capécitabine doit être immédiatement interrompu et la déshydratation corrigée. Le traitement ne pourra être repris que lorsque le patient sera réhydraté et que toutes les causes aggravantes seront corrigées ou contrôlées. Les modifications de doses appliquées doivent correspondre aux événements indésirables à l'origine de la déshydratation

- **Le syndrome main-pied :**

également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit .

Le syndrome main-pied est une réaction inflammatoire à certains traitements de chimiothérapie qui fragilisent les micro-vaisseaux des mains et des pieds. Les premiers signes sont des rougeurs dans la paume des mains et sur la plante des pieds. Des fourmillements peuvent également être ressentis. L'ampleur du syndrome main-pied dépend de chaque patient mais aussi de la posologie du traitement de chimiothérapie .

Tableau 3 : Grades de toxicité de syndrome main-pied

Grade de SMP	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Symptômes	Engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient.	présence d'un érythème douloureux et d'un œdème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.	la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes.

Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque capécitabine et cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine.

- **Cardiotoxicité :**

Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, choc cardiogénique, mort subite et anomalies électrocardiographiques (telles que de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies. Des cas d'arythmie cardiaque (tels que fibrillation ventriculaire, torsades de pointes et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine .

D'autres effets indésirables peuvent survenir durant le traitement par capécitabine :

- Hypo-ou hypercalcémie .
- Atteinte du système nerveux central ou périphérique (métastases cérébrales ou neuropathie par exemple) .
- Diabète sucré ou troubles électrolytiques .(11)

- **Interactions avec d'autres médicaments :**

- ❖ **Anticoagulants coumariniques :** des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Les effets sont survenus dans les jours voire les mois suivant le début du traitement par la capécitabine et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement.
- ❖ **Phénytoïne :** une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne entraînant des symptômes d'intoxication à la phénytoïne a été rapportée dans des cas isolés lors de l'administration concomitante de capécitabine et de phénytoïne.

- ❖ **Acide folinique** : une étude de l'association capécitabine-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie de la capécitabine, dont la toxicité peut être augmentée par l'acide folinique .
- ❖ **Sorivudine et apparentés** : une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydro-pyrimidine déshydrogénase par la sorivudine.
- ❖ **Antiacides** : l'effet d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié. Les concentrations plasmatiques de la capécitabine et de l'un de ses métabolites (5'-DFCR) ont légèrement augmenté ; aucun effet n'a été constaté sur les trois métabolites majeurs (5'-DFUR, 5-FU et FBAL).
- ❖ **Allopurinol** : des interactions entre le 5-FU et l'allopurinol ont été observées avec une diminution possible de l'efficacité du 5-FU. L'administration concomitante de l'allopurinol avec la capécitabine doit être évitée.
- ❖ **Interaction avec le cytochrome P-450** : pour les interactions potentielles avec les isoenzymes 1A2, 2C9 et 3A4, se reporter aux interactions avec les anticoagulants coumariniques.
- ❖ **Interféron alpha** : associé à l'interféron alpha-2a (3 MUI/m² par jour), la DMT de la capécitabine était de 2000 mg/m² par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m² par jour lorsque la capécitabine était utilisée seule.
- ❖ **Radiothérapie** : la DMT de la capécitabine administrée en monothérapie, avec un schéma intermittent, est de 3000 mg/m² par jour, alors qu'en association à la radiothérapie pour le cancer rectal, la DMT de la capécitabine est de 2000 mg/m² par jour administrée soit en schéma continu, soit quotidiennement du lundi au vendredi pendant une cure de radiothérapie de 6 semaines.
- ❖ **Oxaliplatine** : aucune différence cliniquement significative d'exposition à la capécitabine ou à ses métabolites, au platine libre ou au platine total n'a été observée lorsque la capécitabine a été administrée en association à l'oxaliplatine avec ou sans bévacizumab.

- ❖ **Bevacizumab** : il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif du bévacizumab sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ou de ses métabolites, en présence d'oxaliplatine.
- ❖ **Interaction avec l'alimentation** : dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre la capécitabine dans les 30 minutes suivant un repas. Les données actuelles de tolérance et d'efficacité étant fondées sur une telle administration, il est recommandé de prendre la capécitabine selon ce schéma. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine.(12)

2.2- consultation des positions des autorités internationales du médicament :

- **EMA**

En 2020, l'EMA après avis du PRAC a recommandé que les patients soient soumis à des analyses pour vérifier le déficit en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant de débiter un traitement anticancéreux par la capécitabine

L'EMA a affirmé que :

- Un traitement par des médicaments contenant du fluorouracile ou de la capécitabine est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit total en DPD connu.
- Des essais obligatoires sur le phénotype et/ou le génotype sont par conséquent recommandés avant de commencer un traitement par des fluoropyrimidines.
- Une dose initiale réduite doit être envisagée chez les patients présentant un déficit partiel en DPD identifié.(13)

- **FDA**

La dernière mesure prise pour prévenir les effets indésirables est l'autorisation d'un antidote en 11/12/2015, l'uridine triacétate (Vistogard®) disponible sous ATU nominative pour les situations d'intoxication aux fluoropyrimidines afin de réduire le risque de décès toxique.

Vistogard® est indiqué par la FDA en traitement d'urgence des patients adultes et pédiatriques à la suite d'un surdosage en capécitabine, indépendamment de la présence de symptômes, ou chez les patients présentant une toxicité précoce, grave ou menaçant le pronostic vital affectant le système cardiaque ou le système nerveux central et/ou présentant de manière précoce des effets indésirables inhabituellement graves (par exemple, toxicité gastro-intestinale et / ou neutropénie) dans les 96 heures suivant la fin de l'administration de

capécitabine . Il s'agit de granulés par voie orale, à la dose de 10 grammes toutes les 6 heures pendant 5 jours.

Selon la FDA, son efficacité et sa sécurité ne sont pas établies au-delà de 96 heures. Il n'est donc pas adapté à toutes les toxicités graves, certaines d'entre elles pouvant survenir au-delà de ce délai.

L'indication de cette ATU ne concerne cependant pas directement les situations de déficit en DPD et n'est, en pratique, pas compatible avec ces situations **(14)**.

- **MHRA**

Jusqu'au 17 juin 2020, le système de carte jaune (qui recueille et contrôle les informations sur les problèmes de sécurité présumés concernant un produit de santé) a reçu 30 rapports associés à une issue fatale qui décrivent un déficit en DPD connu ou suspecté avec la capécitabine. Il s'agit notamment de rapports de tests et de confirmation d'un déficit en DPD après que des patients aient été traités par la capécitabine et aient développé une toxicité sévère et fatale.

La MHRA a déclaré sur son site officiel que les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité sévère et potentiellement mortelle. Une dose initiale réduite doit être envisagée pour limiter le risque de toxicité sévère. Le déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte conjointement avec d'autres mesures de routine pour la réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut avoir un impact sur l'efficacité du traitement et donc, en l'absence de toxicité grave, les doses ultérieures peuvent être augmentées avec une surveillance attentive .

Selon la MHRA , une toxicité grave peut tout de même survenir Malgré des résultats négatifs aux tests de dépistage du déficit en DPD et les patients doivent être conseillés sur les avantages et les risques de leurs traitements anticancéreux et recevoir une brochure d'information destinée aux patients.**(15)**

- **ANSM**

Pour présenter aux professionnels de santé les différentes possibilités de dépistage d'un déficit en DPD, l'ANSM a communiqué dès février 2018 sur le sujet alors en cours de discussion au européen. Des recommandations conjointes de la HAS et de l'INCa ont suivi en décembre 2018 : le dépistage du déficit en DPD (mesure de l'uracilémie) doit désormais être

réalisé avant toute utilisation de ces chimiothérapies. Afin d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la survenue de cas d'effets indésirables graves liés au déficit en DPD, une enquête de pharmacovigilance spécifique a été initiée en avril 2018.

les résultats de cette enquête de pharmacovigilance sont en faveur d'une amélioration des pratiques et d'une application des recommandations de dépistage. Une augmentation importante du nombre de tests de dépistage a été observée, passant d'environ 6 500 tests annuels avant février 2018 à 60 000 en 2019.

Sur l'année 2020, aucun cas d'effet indésirable grave n'a été rapporté chez les patients testés et présentant un déficit total en DPD. En revanche, deux signalements d'effets indésirables graves, attribuables à une toxicité sévère typique de ces chimiothérapies, ont été rapportés chez des patients traités par capécitabine sans que la recherche préalable d'un déficit en DPD n'ait été réalisée.

Au regard de ces données, L'ANSM souhaite que les médecins et les pharmaciens concernés puissent disposer d'un outil capable de les alerter, en situation, via un message automatique ciblé leur rappelant l'obligation de dépistage avant toute mise sous traitement.

Après validation le 16 septembre 2021 par le Collège de la HAS, ces messages d'alerte sont publiés sur le site de la HAS en vue de leur intégration dans les logiciels certifiés d'aide à la dispensation ou à la prescription . Ce dispositif, avec activation d'un message d'alerte, correspond à un Système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM).

L'enquête va se poursuivre afin de continuer à suivre l'efficacité des mesures prises dans le temps.(16)

- **CNPM :**

Une enquête de pharmacovigilance menée dans les services utilisateurs montre que certains services ont signalé des effets indésirables avec le capegard®, d'autres n'ont signalé aucun problème avec les mêmes numéros de lots (GF50501, GF50146) et lots différents (GF50502, GF50751, GF 50352, GF50499). Un seul service ne disposait pas du produit. Parallèlement aux effets indésirables déclarés, un défaut d'emballage du conditionnement primaire « blisters mal scellés » a été signalé avec le numéro de lot (GF50501) concerné aussi par des effets indésirables.

Le control du produit par le LNCPP conclut que le lot (GF50501) était non conforme. Ce dernier a été retiré. Concernant le lot (GF50146) reçu dans le cadre du contrôle systématique n'a présenté aucune anomalie sur le plan qualité pharmaceutique. L'expertise ne pouvait être réalisée sur le lot GF 50 146, sa péremption était proche. Une réunion du comité ad-hoc s'est tenue au niveau du Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) concernant le Capegard® . Les décisions suivantes ont été émises :

- Faire une pharmacovigilance intensive .
- Mettre les anciens malades du centre réclamateur sous princeps (xeloda®) ou traitement intraveineux (5 FU), car les effets indésirables étaient trop importants chez ces malades et introduire chez les nouveaux malades du centre réclamateur un autre numéro de lot de capegard® .
- La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) s'était engagée à approvisionner le centre réclamateur en priorité avec le matériel nécessaire pour pouvoir traiter les malades en utilisant la voie intraveineuse (chambre implantable).
- Mise en place par le CNPM d'une fiche de suivie (mesure exceptionnelle) pour le médecin et le pharmacien, sous forme de tableau comportant les éléments suivants : informations du patient et de l'équipe soignante, traitement 15 de la maladie, date de début du traitement, motif de la prise, posologie, numéro de lot, prise ou non du traitement, date de la fin du traitement, effets indésirables survenus en précisant la date d'apparition, type d'effet indésirable, traitement de l'effet indésirable ainsi que son évolution, médicaments concomitants.

Les suggestions suivantes ont été proposées par les membres du comité :

- Vérifier la conformité des conditions de stockage et de conservation (température, luminosité, humidité) par une commission d'experts.
- Mettre à disposition des pharmacies de mouchards afin de contrôler la température.

❖ **Résultats de la pharmacovigilance intensive :**

08 services ont transmis les fiches de suivi de la pharmacovigilance intensive, dont 06 ont mentionné des effets indésirables du 07/12/2016 au 07/01/2017 . Le total des fiches de déclarations a été de 174: 51 fiches avec effets indésirables et 123 sans effets indésirables.

Les effets indésirables mentionnés étaient :

- Vomissements : grade I, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, anorexie, asthénie, malaise, constipation, frissons, mucites;
- Syndrome MAIN-PIED: grade I. II ;
- Paresthésie des extrémités ; neuropathies périphériques;
- Sclérose cutanée, taches cutanées;
- Leucopénie: grade I, II
- Mauvais goût et dégoût du médicament, odeur nauséabonde, texture désagréable;
- Diarrhées: grade IV, mucites: grade III, déshydratation, AEG.

A l'issue de la réunion du 14/02/2017, il a été constaté qu'il n'y-a pas eu plus d'effets indésirables que ce qui est observé avec les cytotoxiques, il a donc été décidé de poursuivre la pharmacovigilance intensive jusqu'à fin Avril et se réunir vers la deuxième quinzaine du mois de mai pour prendre une décision finale. Cette pharmacovigilance intensive concernera tous les malades mis sous capegrad® en monothérapie.(17)

2.3. Consultation Des Bases De Données Internationales des effets indésirables

	VigiAcces s (OMS)	Eudravigi lance (EMA)	MHRA (UK)	DAEN TGA (Australie)	CVP (Canada)	LAREB (Pays-Bas)
Syndrome main-pied	+	+	+	+	+	+
Hoquet	+	-	+	+	+	+
Troubles cardiaque	+	+	+	+	+	+
Diarrhée	+	+	+	+	+	+
Nausée et vomissement	+	+	+	+	+	+
Douleur abdominal	+	+	+	+	+	+

C/ Analyse des données

1. Liées aux modalités d'administration du médicament

le traitement anticancéreux par voie orale, présente un risque iatrogène important, en raison des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, en outre leur administration à domicile expose au risque de non- adhésion, une nouvelle problématique en oncologie . Il s'agit d'un problème de santé complexe et multifactoriel, qui pourrait avoir des conséquences graves, et nuire à l'efficacité du traitement . D'où la nécessité d'évaluer et de promouvoir l'adhésion des patients aux thérapeutiques orales **(18)**.

Les manifestations liée à un surdosage aigu sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, irritation et hémorragie gastro-intestinales et dépression médullaire osseuse. Le traitement médical du surdosage doit associer les mesures thérapeutiques et d'assistance habituellement prises pour corriger les troubles cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

En cas d'exposition à des comprimés de capécitabine écrasés ou coupés, les effets indésirables suivants ont été rapportés : irritation des yeux, gonflement des yeux, éruption cutanée, maux de tête, paresthésie, diarrhées, nausées, irritation gastrique et vomissements.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, les covariables suivantes étaient associées à une augmentation du risque de développer **des diarrhées et un syndrome main-pied** de manière statistiquement significative :
augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme) .
diminution de la dose cumulative de capécitabine .
augmentation de la durée de traitement.(19)

2. liées aux patients

La capécitabine est un prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU), et présentant un index thérapeutique étroit. Le 5-FU est actif par incorporation dans la biosynthèse des acides nucléiques. L'inhibition de la synthèse endogène de la thymidine représente la principale voie de cytotoxicité du 5-FU. Elle est catabolisée majoritairement par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Les patients présentant un déficit de l'activité de la DPD risquent par conséquent de développer une toxicité majeure surtout en ce qui concerne les toxicités dose-dépendante .(2)

3. liées aux Médicament

La capécitabine est une prodrogue du groupe des antimétabolites. Malgré le grand nombre d'études faisant état de ses effets indésirables, de ses études pharmacocinétiques et de sa structure cristalline, il manque des données relatives à sa structure et à ses propriétés vibrationnelles, ainsi qu'une analyse de son comportement à de très faibles concentrations.(20)

D/Conclusion

Le rôle des polymorphismes génétiques apparaît de plus en plus clairement dans la tolérance à de nombreux médicaments anticancéreux, et aboutit à des applications pratiques. Les

progrès liés à la pharmacogénétique en terme de sécurité d'administration de certains médicaments sont déjà accessibles. Le dépistage des déficits en DPD, déjà réalisé dans certains laboratoires est parfaitement compatible avec l'administration de capécitabine en pratique clinique courante **(21)**. Le dépistage génétique préthérapeutique systématique des patients permettrait de limiter les toxicités sévères aux dérivés fluoropyrimidinés. Ce dépistage doit s'accompagner d'un conseil thérapeutique : la détection d'une diminution de l'activité de la DPD ne contre-indique pas un traitement par la capécitabine sous couvert de précautions rigoureuses, comme l'adaptation individuelle des doses par surveillance pharmacocinétique.**(22)**

Les patients doivent être conscients que les interruptions temporaires/modifications de dose ne réduisent pas l'efficacité globale de la capécitabine et conduiront très probablement à une résolution des effets indésirables. Par conséquent, un contact et un suivi continu des patients est indispensable pendant le traitement à domicile avec la capécitabine. Ce rôle peut être assuré par le pharmacien, qui en plus de l'éducation du patient en ce qui concerne l'observance, l'aidera dans la détection précoce des signes d'effets indésirables graves. **(02)**

Références bibliographiques :

- (1):** COURSIER *et al.* 2010. Cas clinique toxicité sévère à la capécitabine liée à un déficit enzymatique en DPD [en ligne]. Page 219. [Consulté le 17/07/2022].<<https://sci-hub.se/10.1016/j.gcb.2009.08.014>>.
- (2) :** ANSM. 2021. Enquête Nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) [en ligne]. Page. [Consulté le 17/07/2022].<<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/29/20210929-rapport-pv-capecitabine-5fu-2.pdf>>.
- (3) :** Nomenclature national 15 juin 2021
- (4):** HILDE MARSE. 2004. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xelodas) [en ligne]. Page 20. [Consulté le 17/07/2022].<<https://sci-hub.se/10.1016/j.ejon.2004.06.006>>.
- (5) :** E DESMEDT. 2018. Syndrome mains-pieds [en ligne]. [Consulté le 18/07/2022].<<http://tdpnet.net/Tutos/JIM/Mains-Pieds.pdf>>.
- (6) :** M SARAH GRESSETT *et al.* 2006. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine [en ligne]. Edition, pagination. [Consulté le 18/07/2022].<<https://sci-hub.se/10.1177/1078155206069242>>.

- (7) : PAULINE VALFARD et al. 2018. La toxicité cardiaque des fluoropyrimidines : 5-fluorouracile, capécitabine, le composé S-1 et le trifluridine/tipiracil [en ligne]. Page 01. [Consulté le 17/07/2022].<<https://sci-hub.se/10.1016/j.bulcan.2018.05.005>>.
- (8) : HAUTE AUTORITE DE SANTE et al. 2019. CHIMIOTHÉRAPIES À BASE DE 5-FLUOROURACILE (5-FU) OU CAPÉCITABINE ET DÉFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DÉSHYDROGÉNASE (DPD) [en ligne]. Page 01. [Consulté le 01/08/2022].<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fiche_info_patients_dpd_5_fu.pdf>.
- (9) : ANSM. 2019. [en ligne]. Page 1-2. [Consulté le 14/07/2022].<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fiche_info_patients_dpd_5_fu.pdf>.
- (10) : ANSM. 2021. Enquête Nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) [en ligne]. Page 16 . [Consulté le 15/07/2022].<<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/29/20210929-rapport-pv-capecitabine-5fu-2.pdf>>.
- (11) : ANSM. *RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (CAPECITABINE INTAS 150 mg)* [en ligne]. [Consulté le 17/07/2022].<<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>>.
- (12) : EMA. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT [en ligne]. Page 11. [Consulté le jj/mm/aaaa].<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf>.
- (13) : EMA. 2020. Recommandations de l'EMA relatives à l'analyse de la DPD avant un traitement par fluorouracile, capécitabine, tégafur et flucytosine [en ligne]. Page 01-03. [Consulté le 17/07/2022].<https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_fr.pdf>.
- (14) : ANSM. 2021.Enquête Nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) . [en ligne]. Page 13. [Consulté le 17/07/2022].<<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/29/20210929-rapport-pv-capecitabine-5fu-2.pdf>>.
- (15) : MHRA. 2020. The monthly newsletter from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and its independent advisor the Commission on Human Medicines [en ligne]. Page 03. [Consulté le 10/08/2022].<https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/928774/Oct-2020-DSU-PDF.pdf>.
- (16) : ANSM. *Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : des pop-up pour alerter pharmaciens et médecins sur l'obligation d'un dépistage avant tout traitement* [en ligne].

[Consulté le 17/07/2022]. <<https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-des-pop-up-pour-alerter-pharmaciens-et-medecins-sur-lobligation-dun-depistage-avant-tout-traitement>>.

(17) : CNPM. 2017. Courrier de pharmacovigilance et de matériovigilance [en ligne]. Page 13-14. [Consulté le 03/09/2022]. <https://www.cnpm.org.dz/images/IMAGES/nos_publications/Courriers/7/courrier_v7_2017.pdf>.

(18) : S KHARMOUM. 2021. Evaluation of the practice of prescribing oral chemotherapy type "Capecitabine" by medical oncologist: A first study from Morocco [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022].<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281729/>>.

(19) : ANSM. *CAPECITABINE MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit* [en ligne]. [Consulté le 17/07/2022]. <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60044987&typedoc=R>>.

(20) : MIHAELA CHIS et al. 2022. Experimental and Theoretical Investigations of the Chemotherapeutic Drug Capecitabine [en ligne]. [Consulté le 11/08/2022].<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286021017051>>.

(21) : BOISDRON-CELLE et al. 2010. Déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase et toxicité aux fluoropyrimidines [en ligne]. [Consulté le 21/08/2022]. Page 30 .<<https://sci-hub.se/10.1684/abc.2010.0394>>.

(22) : COURSIER et al. 2010. Cas clinique toxicité sévère à la capécitabine liée à un déficit enzymatique en DPD [en ligne]. Page 222. [Consulté le 21/08/2022].<<https://sci-hub.se/10.1016/j.gcb.2009.08.014>>.

« Mémoire de fin d'étude »

RAPPORT D'ANALYSE

RANITIDINE

Forme injectable

50 Mg/2 ml

23 avril 2022

Effectué par : FERROUKHI ABDE RRAOUF

Vérfifié par : Dr N.BAGHLI

Plan Du Rapport

A/Introduction :

- 1. Problématique**
- 2. Médicament : Définition et Historique**
- 3. Les Médicaments Injectables à Base De Ranitidine Disponibles En Algérie**
- 4. Evénement Indésirable**
- 5. Mécanisme De L'effet Indésirable**

B/Collecte De Données

- 1. Consultation Des Documents De Référence : RCP ET NOTICE (AZANTAC Injectable 50 mg/2 ml)**
- 2. Consultation Des Positions Des Autorités Internationales et Nationale Des Médicaments**
 - I. FDA : (Food and Drug Administration)**
 - II. EMA : (European Medicines Agency)**
 - III. MHRA : (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)**
 - IV. Santé Canada**
 - V. TGA : Therapeutic Goods Administration**
 - VI. CNPM : Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matériovigilance**
- 3. Consultation Bases Des Données Internationales Des Effets Indésirables**

C/Analyse Des Donnés

- 1. Liées Aux Modalités D'administration Du Médicament**
- 2. Liées Au Patient**
- 3. Liées Au Médicament**

D/ Conclusion

E/ Références bibliographiques

A/INTRODUCTION :

1. Problématique

Plusieurs agences des médicaments mondiaux (FDA et EMA et santé canada...) ont informés, sur La découverte d'une contamination possible de la ranitidine par la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), un cancérigène probable chez l'humain, soulève l'hypothèse d'un effet cancérigène gastro-intestinal; toutefois, les preuves ne sont pas concluantes.

La NDMA est la même impureté dont la présence a entraîné des rappels de différents médicaments contre l'hypertension de la classe des sartans depuis plus d'un an.

« La NDMA est classée parmi les agents cancérigènes probables pour l'humain, ce qui veut dire qu'une exposition à long terme à des concentrations dépassant celles jugées sûres pourrait accroître le risque de cancer ».

Après plus d'un an, la forme injectable a été retirée dans l'union européenne, USA, canada et dans plusieurs pays et l'Algérie a suivi le mouvement mondial.

2. Médicament : Définition et Historique

La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H2 indiqué sous forme injectable pour :

Adultes

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
- Lésions gastro-duodénales liées au stress.

Enfants et nourrissons (de 6 mois à 18 ans)

- Traitement à court terme des ulcères gastriques ou duodénaux,
- Traitement du reflux gastro-œsophagien, y compris les œsophagites par reflux et le soulagement des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien.

La ranitidine était disponible pour administration orale et parentérale.

La ranitidine existe depuis 1981, elle devint rapidement dans de nombreux pays du monde le médicament le plus prescrit. Par la suite, le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et de l'œsophagite a été en grande partie remplacé par l'oméprazole, le chef de file des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons.

3. Les Médicaments Injectables à Base de Ranitidine Disponibles En Algérie Avant le 23/09/2021 :

DCI	NOM COMMERCIAL	DOSAGE	LABORATOIRE PRODUCTEUR
RANITIDINE INJECTABLE	RATIDEX	50MG/2ML	FRATER-RAZES
	ROLAN		HIKMA

4. Événement Indésirable :

En septembre 2019, une pétition a été envoyée à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour signaler que des tests de routine avaient détecté de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), un cancérigène probable chez l'humain selon le Centre international de recherche sur le cancer,

Les limites de concentrations acceptables déterminées par la FDA sont de 0,096 microgrammes par jour ou 0,32 ppm. **(1)**

Dans les études sur les animaux, la NDMA ingérée est largement absorbée, distribuée, éliminée rapidement par le métabolisme hépatique et extra-hépatique et excrétée dans l'urine ou exhalée. La formation intragastrique de NDMA chez l'humain a été signalée in vitro dans des conditions physiologiques **(1)**. Diverses espèces animales ont développé des cancers du foie, des poumons, de l'estomac, des voies respiratoires, des reins et des vaisseaux sanguins en raison de la NDMA. **(1)**

Trois études ont signalé que la NDMA augmente le risque de cancer colo rectal **(1)** chez les humains, mais les preuves supplémentaires de cancérogénicité chez les humains sont rares. Peu de données probantes sont disponibles pour interpréter les associations entre la NDMA, la ranitidine et la cancérogénicité. Des doses élevées de ranitidine en combinaison avec du nitrite ont produit une fragmentation de l'ADN dans le foie et la muqueuse gastrique chez les rongeurs **(1)**. selon une autre étude menée chez l'homme a révélé que l'excrétion urinaire de NDMA sur une période de 24 heures après l'administration par voie orale d'une dose de ranitidine augmentait, passant d'une valeur de base moyenne de 0,11 µg/24 heures à une fourchette de 19,5 à 47,6 µg/24 heures. **(1)**. Les auteurs soutiennent que la mesure urinaire

représente une estimation de la limite inférieure de l'exposition systémique à la NDMA. En outre, les chercheurs ont documenté la production de NDMA par nitrosation de la ranitidine dans des conditions de pH appropriées à l'estomac in vitro et ont proposé un mécanisme de formation de NDMA à partir de la ranitidine. (1)

5. Mécanisme De l'effet Indésirable :

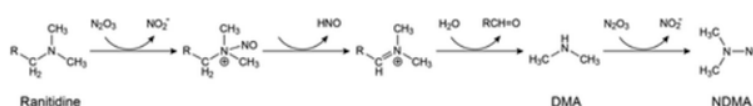


Figure 1 : Mécanisme proposé pour la formation de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) à partir de la ranitidine dans des conditions gastriques (Utilisé avec la permission d'Oxford University Press). (1)

B/ COLLECTE DE DONNEES

1. Consultation Des Documents De Référence : RCP ET NOTICE (AZANTAC

Injectable 50 mg/2 ml)

ANSM - Mis à jour le : 21/08/2019

Posologie et mode d'administration :

ADULTES :

En injection IM: 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.

En injection IV lente (au moins 2 minutes), après dilution d'une ampoule à 50 mg dans 20 ml de solution injectable: 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.

En perfusion IV: 0,125 à 0,250 mg/kg/heure.

Si nécessaire, le relais sera pris par les comprimés dès que possible.

Les doses peuvent être augmentées dans les états hypersécrétoires (syndrome de Zollinger-Ellison).

La posologie doit être diminuée du tiers ou de la moitié chez l'insuffisant rénal et en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

Adolescents (de 12 à 18 ans) :

En injection IV lente (au moins 2 minutes), après dilution d'une ampoule à 50 mg dans 20 ml de solution injectable: 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.

Enfants et nourrissons (de 6 mois à 11 ans) :

Ranitidine injectable peut être administré en injection IV lente (au moins 2 minutes) avec un maximum de 50 mg toutes les 6 à 8 heures.

Le traitement par voie intraveineuse chez l'enfant atteint de maladie ulcéreuse est indiqué uniquement lorsqu'un traitement par voie orale n'est pas possible.

La dose initiale (2,0 mg/kg ou 2,5 mg/kg avec un maximum de 50 mg) peut être administrée en injection intraveineuse lente sur 10 minutes, soit à l'aide d'une seringue électrique suivie d'un rinçage par 3 ml de sérum physiologique pendant 5 minutes, soit après dilution dans 20 ml de sérum physiologique. Un maintien du pH > 4 peut être atteint par perfusion intermittente de 1,5 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. Le traitement peut également être administré de manière continue, à l'aide d'une dose de charge de 0,45 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 0,15 mg/kg/heure.

Les effets indésirables du ranitidine injectable :

1- Très fréquents :

Sont des effets indésirables qui nécessitent l'avis d'un médecin en urgence :

- Éruption cutanée (boutons ou bulles), démangeaisons.
- Œdème (un gonflement des yeux et du visage).
- Difficulté à respirer ou à avaler.
- Fièvre.
- Hypotension (chute de la tension artérielle), un évanouissement.

2- Peu fréquents :

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 100 utilisant ce médicament :

- Douleurs au ventre, constipation, nausées.

3- Rares:

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 1 000 utilisant ce médicament :

- Réaction allergique (éruptions cutanées avec ou sans démangeaison, œdèmes, fièvre, difficulté à respirer ou à avaler, hypotension, douleurs dans la poitrine).
- Modifications de la fonction du foie, qui peuvent s'exprimer dans des tests sanguins, réversibles à l'arrêt du traitement.
- Augmentation de la créatinine dans le sang (examen du fonctionnement des reins).

4- Très rares :

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 10 000 utilisant ce médicament :

- Modifications qui peuvent s'exprimer dans des tests sanguins.
- Choc anaphylactique.
- Confusion mentale réversible, dépression, hallucinations surtout chez les sujets âgés, les sujets très malades et les sujets présentant une atteinte des reins.
- Maux de tête parfois sévères, sensations de vertiges, mouvements involontaires réversibles.
- Vision floue réversible.
- Troubles cardiaques.
- Vascularite.
- Pancréatite aiguë.
- Diarrhées.
- Hépatite avec ou sans jaunisse.
- Erythème polymorphe.
- Chute des cheveux.
- Douleurs musculaires et articulaires.
- Néphrite interstitielle aiguë.
- Trouble de l'érection réversible, tension ou gonflement des seins, Ecoulement de lait au niveau du mamelon.

5- Fréquence indéterminée :

- dyspnée. (2)

2. Consultation Des Positions Des Autorités Internationales Des Médicaments :

I.FDA : (Food and Drug Administration)

La Food and Drug Administration des États-Unis a annoncé, le 1er avril 2020, qu'elle demandait aux fabricants de retirer immédiatement du marché tous les médicaments d'ordonnance et en vente libre à base de ranitidine. Il s'agit de la dernière étape d'une enquête en cours sur un contaminant connu sous le nom de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans les médicaments à base de ranitidine. L'Agence a déterminé que l'impureté de certains produits à base de ranitidine augmente au fil du temps de conservation et lorsqu'ils sont entreposés à des températures supérieures à la température ambiante, ce qui peut entraîner une exposition des consommateurs à des niveaux inacceptables de cette impureté. En raison de cette demande de retrait immédiat du marché, les produits à base de ranitidine (toutes les formes) ne seront pas disponibles sur ordonnance ou en vente libre aux États-Unis.

La FDA recommande les limites d'apport acceptable de NDMA : 96 ng/j. (3)

II.EMA : (European Medicines Agency)

Le 17 septembre 2020, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a conclu que le rapport bénéfices/risques est négatif et confirmé sa recommandation de suspendre tous les médicaments à base de ranitidine dans l'UE en raison de la présence de faibles taux d'une impureté appelée la N-nitrosodiméthylamine (NDMA). Cela fait suite à un réexamen de l'avis du CHMP d'avril 2020, demandé par l'une des sociétés qui commercialise des médicaments à base de ranitidine. (4)

Les données cliniques et épidémiologiques disponibles ne montrent pas que la ranitidine augmente le risque de cancer. Cependant, la NDMA a été décelée dans plusieurs médicaments à base de ranitidine à des taux supérieurs à ceux considérés comme acceptables.

L'agence informé les patients et les médecins qu'il y a d'autres alternatives plus sécurisés.

III.MHRA : (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)

Le 21 novembre 2021, la MHRA a été émise une alerte médicamenteuse pour les détaillants et les professionnels de la santé alors que 4 entreprises rappellent des lots de certains médicaments en vente libre à base de ranitidine utilisés pour traiter des affections telles que les ulcères d'estomac et les brûlures d'estomac.

La MHRA est activement impliquée avec l'Agence européenne des médicaments et d'autres régulateurs de médicaments pour déterminer l'impact de ce qui est un problème mondial permanent.

Le Dr Andrew Gray, directeur adjoint des inspections, de l'application et des normes de la MHRA, commente :

« Nous avons demandé aux entreprises de mettre en quarantaine les lots de médicaments potentiellement concernés pendant que nous enquêtons et nous prendrons les mesures nécessaires, y compris des rappels de produits, le cas échéant.

« Nous avons également demandé des évaluations des risques aux entreprises concernées, qui comprendront des tests sur les lots potentiellement concernés.

"Actuellement, il n'y a aucune preuve que les médicaments contenant des nitrosamines aient causé des dommages aux patients, mais l'Agence surveille de près la situation et travaille avec d'autres agences de réglementation dans le monde." (5)

IV.Santé Canada :

En septembre 2019, Santé Canada a ordonné aux entreprises d'arrêter la distribution au Canada de médicaments contenant de la ranitidine à titre de mesure provisoire et préventive pendant son évaluation des risques associés à la NDMA détectée dans certains médicaments. Des entreprises ont depuis procédé au rappel de produits du marché canadien parce qu'ils contenaient ou pouvaient contenir une concentration de NDMA supérieure aux seuils acceptables.

Santé Canada examine le problème pour déterminer les causes possibles et d'éventuelles mesures d'atténuation des risques. En fonction de son examen, Santé Canada a permis aux entreprises souhaitant reprendre la vente de médicaments contenant de la ranitidine de le faire à condition d'analyser chaque lot avant de le mettre en circulation puis régulièrement tout au long de sa durée de conservation afin de prouver que les concentrations de NDMA dans le produit ne dépassent pas les seuils acceptables. Certaines entreprises ont repris la vente de médicaments contenant de la ranitidine en janvier et en février 2020.

Bien que la cause profonde de la présence de NDMA dans la ranitidine demeure obscure, Santé Canada a depuis examiné d'autres renseignements, dont des données probantes selon

lesquelles les concentrations de NDMA dans les produits contenant de la ranitidine pourraient augmenter au fil du temps de même que si le produit est gardé à une température supérieure à la température ambiante. De plus, selon une quantité limitée de données, de la NDMA pourrait se former dans l'organisme après la prise de ranitidine, mais cela n'a pas été confirmé.

À la suite de son examen de ces autres renseignements, Santé Canada ordonne maintenant aux entreprises qui souhaitent vendre des produits contenant de la ranitidine au Canada de mettre en place les mesures d'innocuité qui suivent.

- Poursuite de l'analyse de chaque lot de tout produit contenant de la ranitidine avant sa mise en circulation ainsi que de l'analyse à intervalles réguliers tout au long de sa durée de conservation
- Augmentation de la fréquence des analyses en cas de détection d'une concentration de NDMA qui se situe dans une certaine fourchette au-dessous du seuil acceptable de façon à permettre une détection rapide de toute augmentation de la concentration de NDMA
- Réalisation d'autres analyses pour évaluer la possibilité de formation de NDMA dans diverses conditions de conservation (p. ex. à une température supérieure à la température ambiante)
- Communication à Santé Canada de toutes les données tirées des analyses susmentionnées et de toute information pouvant contribuer à l'évaluation de la formation possible de NDMA dans l'organisme après la prise de ranitidine

Ces mesures renforcées permettront au Ministère de faire une surveillance plus active de la présence de NDMA dans les produits contenant de la ranitidine tout au long de leur durée de conservation puis de prendre les mesures qui s'imposent au besoin. Elles faciliteront aussi la collecte de données en vue d'accroître notre compréhension de la formation de NDMA. (6)

V.TGA : Therapeutic Goods Administration

Contrairement aux autres agences ; TGA a publié une alerte sur son site Web en septembre 2019, mais n'a pas retiré le produit, qui a été mis à jour en octobre.

La mise à jour contient que les laboratoires de la TGA ont testé des échantillons de médicaments à base de ranitidine disponibles sur le marché australien. L'objectif de ces tests

était de déterminer si la NDMA était présente dans ces médicaments et de quantifier les quantités présentes : tous les produits dont la teneur en NDMA était égale ou supérieure à 0,3 ppm ont été rappelés et retirés des rayons des pharmacies. les lots de produits à base de ranitidine dont le taux de NDMA est inférieur à la limite de 0,3 ppm sont toujours disponibles à la vente.

TGA a maintenu RANITIDINE SANDOZ 50MG/5ML sur le marché où le résultat du test était : < 0.1 PPM mais en contrepartie elle a retiré ZANTAC 50MG/2ML car le résultat du test était : = 0.3 PPM. (7)

VI.CNPM : Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance

En Algérie, le 15 Septembre 2021, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) a procédé à un retrait du produit auprès des établissements de santé. (8)

3. Consultation Bases Des Données Internationales Des Effets Indésirables :

Agence Effet Indésirable	VigiAccess (OMS)	Eudravigilance (EMA)	MHRA (UK)	DAEN TGA (Australie)	CVP (Canada)	LAREB Pays-Bas
Néoplasmes bénins ; malins et non spécifiés	+	+	=	+	-	+

Effet indésirable selon le système de classe d'organe(SCO) de la nomenclature MedDRA.

C/ ANALYSES DES DONNEES :

1. Liées Aux Modalités D'administration Du Médicament

La probabilité de l'effet indésirable cancérigène de la ranitidine n'est pas liée aux modalités d'administration, car la NDMA est l'un des métabolites du principe actif qui présent dans toutes les formes galéniques du médicament.

Les mesures prises par les agences mondiales ne sont pas liées aux modalités d'administration.

2. Liées Au Patient

Après une consultation de base de données européenne Eudravigilance on note que les effets secondaires potentiels signalés liés aux néoplasmes bénins ; malins et non spécifiés sont :

- Plus fréquents chez les hommes que les femmes.
- La plus part des cas entre 18-64 ans et 65-85 ans. (9)

Tableau I : Nombre des cas individuels par groupe d'âge pour toutes les formes galénique de Ranitidine. (10)

Not specified	12290	3.8%
0-1 Month	88	0.0%
2 Months-2 Years	332	0.1%
3-11 Years	272	0.1%
12-17 Years	227	0.1%
18-64 Years	160879	50.1%
65-85 Years	138637	43.2%
More than 85 Years	8179	2.5%
Total	320904	100%

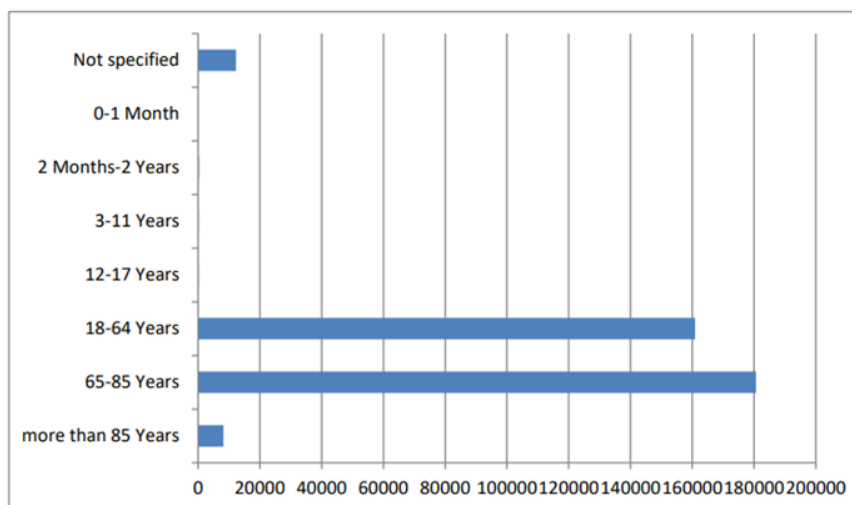


Figure 2 : Répartition des cas individuels par groupe d'âge pour toutes les formes galénique de Ranitidine. (10)

3. Liées Au Médicament

En avril 2020, la FDA a demandé le retrait immédiat de tous les produits à base de ranitidine, citant que les niveaux de NDMA pourraient augmenter lorsqu'ils sont stockés à des températures élevées, comme cela pourrait se produire lors de la distribution, de la manipulation ou même des conditions de stockage normales. Peu de temps après, l'Agence européenne des médicaments a recommandé de suspendre tous les produits à base de ranitidine dans l'Union européenne. La décision a été informée par une autre pétition adressée à l'agence affirmant que la ranitidine a une durée de conservation limitée et accumule progressivement la NDMA à des températures élevées. Les évaluations ont déterminé que les niveaux de NDMA pouvaient être acceptables sur le site de fabrication, mais risquaient d'augmenter au moment de la consommation.

Le métabolisme de la NDMA dans le foie entraîne la formation de méthyldiazonium, une molécule qui se chélate facilement à l'ADN et à d'autres macromolécules avec les familles de cytochrome P450 CYP2E et CYP2A considérées comme des médiateurs clés dans la formation de ce métabolite. Les données de métabolisme *in vitro* provenant d'échantillons de foie humain suggèrent que la formation du métabolite du méthyldiazonium est comparable à celle des animaux de laboratoire, et donc la NDMA peut également être un procarcinogène chez l'homme. (11)

D/ CONCLUSION :

Bien que nos résultats ne rassurent pas de continuer à utiliser la ranitidine, mais ceux-ci suggèrent que l'utilisation de la ranitidine ne présentait pas de danger marqué de risque de cancer lors de la période de suivi à court terme. Cependant, de futures études sont nécessaires pour étudier le risque de cancer à long terme et le risque de cancer dans les populations pédiatriques. (12)

E/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

(1). ASCPT. *Medicine and Media: The Ranitidine Debate* [en ligne]. [Consulté le 18/06/2022]. < <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12753>>.

(2). BASE DE DONNEES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS. Azantac injectable 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule [en ligne]. [Consulté le 11/06/2022]. < <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62840118&typedoc=N>>.

- (3). FDA. 2021. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs [en ligne]. page : 3 ;10. [Consulté le 18/06/2022]. <<https://www.fda.gov/media/141720/download>>.
- (4). EMA. 2020. L'EMA confirme la recommandation de suspendre tous les médicaments à base de ranitidine dans l'UE [en ligne]. page : 1. [Consulté le 11/06/2022].<https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ranitidine-article-31-referral-ema-confirms-recommendation-suspend-all-ranitidine-medicines-eu_fr.pdf>.
- (5). MHRA. *MHRA drug alert: recalls for 13 over-the-counter Ranitidine medicines* [en ligne]. [Consulté le 19/07/2022]. <<https://www.gov.uk/government/news/mhra-drug-alert-recalls-for-13-over-the-counter-ranitidine-medicines>>.
- (6). GOUVERNEMENT DU CANADA. *Situation des médicaments contenant de la ranitidine au Canada* [en ligne]. [Consulté le 19/07/2022]. <<https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/situation-medicaments-contenant-ranitidine-au-canada>>.
- (7). TGA. TGA Laboratories testing of ranitidine medicines [en ligne]. [Consulté le 11/06/2022]. <<https://www.tga.gov.au/tga-laboratories-testing-ranitidine-medicines>>.
- (8). CNPM.2022. Bulletin de pharmacovigilance [en ligne]. N° 1, Mars 2022, page : 36. [Consulté le 20/07/2022].< https://www.cnpm.org.dz/images/Bulletin_1_2022.pdf>.
- (9). EMA. Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments [en ligne]. [Consulté le 21/07/2022]. <<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>>.
- (10). EMA. *The number of individual cases identified in EudraVigilance for RANITIDINE is 320,904 (up to 27/08/2022)* [en ligne]. [Consulté le 18/06/2022]. <<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>>.
- (11). WAGNER A, DINH C et alii.2021. *Is this the end for ranitidine? NDMA presence continues to confound* [en ligne]. [Consulté le 21/07/2022]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8301580/>>.
- (12). LIFE CYCLE. IN KYUNG YOO, DOMINIC C et alii. 2021. N-Nitrosodimethylamine-contaminated ranitidine and risk of cancer in South Korea: a nationwide cohort study [en ligne].page :2. [Consulté le 31/07/2022].< file:///C:/Users/HP/Downloads/lc-1-0-1.pdf>.

Rapport d'analyse

Fluoroquinolones

Toutes les spécialités

Toutes les formes et dosages

Effectué par : Youcef Djerfaf

Vérifié par : Dr. Baghli N

plan du Rapport

A/Introduction :

1. Problématique
2. Médicament : Définition et historique
3. Les Médicaments Disponibles En Algérie
4. Événement indésirable
5. Mécanisme de L'effet Indésirable

B/ Collecte De Données :

1. Consultation Des Documents De Référence : RCP Et Notice
2. Consultation Des Positions Des Autorités Internationale Et Nationale des Médicaments
3. Consultation Des Bases De Données Internationales des effets indésirables

C/ Analyse Des Données :

1. Liées aux Modalités D'administration Du Médicament
2. liées aux patients
3. liées aux Médicament

D/ Conclusion

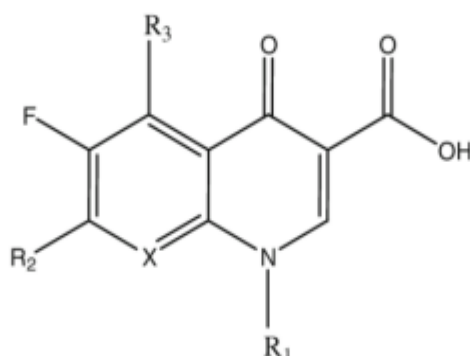
A/Introduction :

1- Problématique

Disponibles depuis plus de 30 ans, les fluoroquinolones sont des antibiotiques puissants et très largement utilisés. En 2019, la mise en évidence d'un risque d'effets indésirables très rares, mais graves, a conduit les autorités de santé à restreindre leur usage par voie générale (voie orale ou injections) aux situations où elles sont indispensables. Cette restriction ne concerne pas les crèmes, pommades ou collyres.[1]

2- Le médicament : Définition et historique

Une des principales familles employées en thérapeutique est entièrement obtenue par synthèse chimique Structure chimique commune aux quinolones et fluoroquinolones.[2]



1- X= C-H, R₁ = cyclo propyl, R₂ = piperaziny, R₃ = H; Ciprofloxacine

2- X= C-OMe, R₁ = cyclo propyl, R₂ = piperaziny, R₃ = H; Gatifloxacine

3- X and R₁ = benzoxazine, R₂ = piperaziny, R₃ = H; Ofloxacine

Figure 1 : Structure chimique générale des fluoroquinolones [3]

L'avènement des fluoroquinolones par l'ajout d'un atome fluor en position 6 a permis d'augmenter l'activité antibactérienne et d'élargir le spectre. Les premières fluoroquinolones datent des années 80 et les fluoroquinolones anti-pneumococques (FQAP) des années 90.[4]

Les fluoroquinolones sont une famille d'agents antibactériens systémiques à large spectre qui ont été largement utilisés dans le traitement des infections des voies respiratoires et urinaires. Les fluoroquinolones sont actives contre un large éventail d'organismes aérobies à Gram positif et à Gram négatif. On pense que les fluoroquinolones agissent en inhibant les ADN topoisomérases de type II (gyrases) qui sont nécessaires à la synthèse des ARNm bactériens

(transcription) et à la réplication de l'ADN. Elles présentent une faible inhibition des enzymes de l'hôte humain et ont une excellente balance bénéfique/risque.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques indiquées pour le traitement d'infections

bactériennes au cours desquelles le pronostic vital peut être engagé notamment la bronchite,

la pneumonie, la sinusite, les infections des voies urinaires, la septicémie et les infections

intra-abdominales, les infections articulaires et osseuses, les infections des tissus mous et de

la peau, la fièvre typhoïde, le charbon, la gastro-entérite bactérienne, les infections urétrales et

gynécologiques, la maladie inflammatoire pelvienne et plusieurs autres conditions

infectieuses.[5]

3- Les Médicaments Disponibles en Algérie

RQ : Certains de ces médicaments sont disponibles à l'hôpital ou à la pharmacie, tandis que d'autres ne sont disponibles qu'à l'hôpital.

Tableau 1 : Certains médicaments qui sont disponibles en algérie [6]

DCI	Noms commerciaux	Formes pharmaceutiques	Laboratoire
Ciprofloxacine	Cifloxacines	COMPRIME	Laboratoire HUP.P
	Ciprotek	COLLYRE	BIOThERA
	Ciloxan	PDE.OPHT.	ALCON
	Otocine	SOL. AURI. STERILE	MERINAL
	Quinox	COMPRIME	EL KINDI
Levofloxacine	Levoflox	COMP. PELLI. SEC.	INPHA-MEDIS
Norfloxacine	Chibroxine	COLLYRE	THEA
Ofloxacine	Cronol	COLLYRE	GENERIC LAB
	Oflotek	COLLYRE	BIOThERA
	Optiflox	COLLYRE	JAMJOOM

4- Événement(s) Indésirable(s)

Le profil de tolérance des fluoroquinolones systémiques (c'est-à-dire les comprimés, les gélules et les injectables) est dominé par les risques d'effets indésirables gastro-intestinaux, neuropsychologiques, les effets cardiaques et les tendinopathies.

Les effets indésirables d'ordre cardiaques :

- **Troubles du rythme cardiaque :** le risque de torsade de pointe est faible et essentiellement lié aux fluoroquinolones antipneumococciques.[7] La torsade de pointe est une tachycardie ventriculaire polymorphe. La réduction spontanée est habituelle mais il existe un risque d'évolution vers une fibrillation ventriculaire.[8]

- **Maladie de l'aorte thoracique** : Ce risque concerne l'ensemble des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, et ofloxacine), utilisées par voies systémique et inhalée.[9] Diverses raisons peuvent entraîner une fragilisation de la paroi de l'aorte. La section fragilisée peut alors subir un gonflement, ou dilatation. Ce phénomène, nommé « anévrisme », se développe habituellement sur plusieurs années, mais il arrive dans certains cas qu'il survienne de façon brutale. L'anévrisme aortique s'accompagne d'une fragilisation de la paroi de l'artère qui accroît le risque de rupture, ou dissection (déchirure de la paroi de l'aorte). Une réparation chirurgicale de la paroi artérielle est parfois nécessaire pour éviter les complications liées à l'anévrisme. Une dissection de l'aorte peut être mortelle et nécessite une intervention chirurgicale d'urgence.[10]

Les autres effets indésirables décrits sont la photosensibilisation, peu fréquente mais potentiellement grave, les réactions allergiques (le plus souvent chez des patients atopiques), les troubles de la régulation glycémique (hypo ou hyperglycémie), les réactions auto-immunes (anémie, hépatite) et les colites à Clostridium difficile.[7]

5. Mécanismes possibles des effets indésirables

- Captation des cations (magnésium), altérant le métabolisme cellulaire et induisant une production de toxines létales pour les cellules.
- Action toxique sur l'ADN du noyau cellulaire
- Altération du métabolisme mitochondrial (seulement si concentrations > concentrations thérapeutiques).
- Rémanence des fluoroquinolones dans les tissus (chronicité de certaines séquelles ?).[2]

B/ Collecte de données

01- Consultation des documents de référence

RCP et Notice internationaux :

- **Rubrique posologie et mode d'administration**

Les FQ sont administrables par voie orale et par voie injectable (perfusion lente)
L'administration initiale par voie orale est possible du fait de la bonne biodisponibilité orale des fluoroquinolones sous condition d'une bonne tolérance digestive Lorsque le traitement a été débuté par voie injectable, le relais par voie orale doit être effectué dès que possible..
Cependant, le bien fondé d'un relais per os par une FQ lorsque le traitement a été initié par voie IV, doit toujours réévalué selon les données microbiologiques disponibles.

- **Rubrique Effets indésirables**

Globalement, quelle que soit la molécule, le profil de tolérance des quinolones est sensiblement moins bon que celui des bêta-lactamines. C'est une des raisons essentielles pour

laquelle les indications de cette famille d'antibiotiques doivent être limitées. Il ne peut être question dans cette recommandation d'envisager l'ensemble des effets indésirables rapportés aux quinolones décrits dans le RCP des différentes molécules de cette famille d'antibiotiques.

Certains effets indésirables fréquents sont communs à l'ensemble des antibiotiques :

- fréquent : nausées, diarrhées, maux de tête, insomnies ;
- plus rares : hypersensibilité pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie, sélection de bactéries résistantes, infection à *Clostridium difficile*, saignement chez les patients sous anti-vitamine k, etc.

D'autres effets indésirables sont communs à tous les composés de cette famille mais surviennent à des fréquences variables en fonction des molécules, des doses utilisées et de la durée du traitement.

- Atteintes du cartilage articulaire des grosses articulations. C'est la raison essentielle de la contre-indication relative de l'ensemble des quinolones chez l'enfant et la femme enceinte. L'impact clinique chez l'enfant des atteintes articulaires paraît modeste et n'implique pas de renoncer à ces molécules en cas d'infection due à des bactéries résistantes ou difficile à traiter par les autres familles d'antibiotiques ;
- Allongement de l'espace QT et torsade de pointe ;
- Atteinte tendineuse incluant des ruptures des tendons d'Achille. C'est avec la péfloxacin que l'incidence de cette complication paraît la plus importante. Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés, en cas de corticothérapie associée, et les sujets greffés. Elle doit conduire à arrêter le traitement devant des douleurs tendineuses même modeste ;
- Hépatotoxicité, si l'élévation des transaminases est relativement fréquente, des atteintes cytolytiques ou cholestatiques plus sévères ont été rapportés. C'est la toxicité hépatique qui a conduit à l'arrêt de commercialisation de la trovafloxacin ;
- Photosensibilisation : elle a conduit au retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la sparfloxacin. Elle est moins fréquente avec l'ofloxacin, la ciprofloxacine et la moxifloxacin. Elle doit conduire à recommander l'absence d'exposition solaire pendant la durée du traitement ;
- Atteintes neurologiques diverses ; neuropathie périphérique, convulsions, troubles psychiatriques survenant plus fréquemment chez des sujets prédisposés [épilepsie, troubles psychiatriques préexistants, antécédents d'accident vasculaire... ;
- Exacerbation des symptômes de myasthénie ;
- Anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G6PD ;
- Hypoglycémie chez les patients diabétiques.[11]

Les autres effets indésirables décrits sont la photosensibilisation, peu fréquente mais potentiellement grave, les réactions allergiques (le plus souvent chez des patients atopiques),

les troubles de la régulation glycémique (hypo ou hyperglycémie), les réactions auto immunes (anémie, hépatite) et les colites à Clostridium difficile.[7]

RCP et Notice nationaux :

Les effets indésirables affectant le système musculo-squelettique sont : tendinite, rupture de tendon, douleurs musculaires, faiblesse musculaire, arthralgie, gonflement articulaire et troubles de la marche.[12]

Les effets indésirables affectant le système nerveux périphérique et le système nerveux central sont : neuropathie périphérique, insomnie, dépression, fatigue, troubles de la mémoire ainsi que troubles de la vue, de l'audition, de l'odorat et du goût.[12]

Le principal risque cardio-vasculaire lié à la prescription de FQ est le risque de Torsade de Pointe. Les Torsades de Pointe sont des troubles du rythme ventriculaire apparentées aux tachycardies ventriculaires et susceptibles de s'accompagner d'une incompétence hémodynamique, avec en corollaire (et dépendant de leur durée et récurrence) un continuum clinique allant d'une parfaite latence symptomatique à des sensations lipothymiques, des syncopes voire une mort subite.[11]

En pratique, la prescription des médicaments à base de (fluoro) quinolones ne doit être faite qu'après une évaluation individuelle approfondie de la balance bénéfices-risques pour chaque patient. L'information des prescripteurs et des malades, la surveillance des effets indésirables du traitement est primordiale afin d'éviter les risques liés au traitement.[12]

02- Consultation des positions des autorités internationales et national des médicaments

- Agence européenne des médicaments (EMA)

L'EMA a réévalué ces antibiotiques, en raison du risque d'effets indésirables graves, durables (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux.

- Effets indésirables généraux

Affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux.

- les muscles et les articulations : tendinites, ruptures de tendon, douleurs musculaires, faiblesses musculaires, douleurs articulaires, gonflements articulaires, troubles de la marche ;
- le système nerveux : neuropathie périphérique (douleurs et fourmillements dans l'extrémité des membres), insomnie, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles de la vue, de l'audition, de l'odorat et du goût.

- Effets indésirables cardiaques

la prise de fluoroquinolones augmente le risque de :

- survenue d'anévrisme (rupture soudaine d'un vaisseau sanguin) ;
- régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques.

L'EMA met également en garde les prescripteurs contre le risque et les effets indésirables potentiellement irréversibles des neuropathies associées à la paresthésie, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et altération des sens.[13]

Le PRAC recommande une restriction des indications afin que ces antibiotiques soient réservés aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés.

Ainsi, les médicaments à base de fluoroquinolones **ne doivent pas être prescrits**, pour traiter

1. Ne pas utiliser les quinolones et les fluoroquinolones :

- pour traiter des infections qui pourraient s'améliorer sans traitement ou qui ne sont pas graves (telles que les infections de la gorge) ;
- en prophylaxie dans la diarrhée du voyageur ou les infections récurrentes des voies urinaires inférieures ;
- pour traiter des patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique fluoroquinolone ou quinolone ;
- pour traiter les infections légères ou moyennement graves, à moins que d'autres médicaments antibactériens couramment recommandés pour ces infections ne puissent pas être utilisés.

2. Utiliser avec prudence les quinolones et les fluoroquinolones

- chez les personnes âgées, les patients souffrant de troubles rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux traités par un corticostéroïde systémique, en particulier. Ces patients présentent un risque plus élevé de lésions des tendons causées par les antibiotiques fluoroquinolones et quinolones.[14]
- chez les patients ayant des antécédents familiaux positifs de maladie d'anévrisme ou de valvulopathie congénitale, ou chez les patients chez qui on a diagnostiqué un anévrisme aortique et/ou une dissection aortique ou une valvulopathie préexistante, ou en présence d'autres facteurs de risque ou de conditions prédisposant. Cas d'anévrisme et de dissection de l'aorte, parfois compliqués d'une rupture (y compris des cas mortels), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones.[15]

- **Medicines and Healthcare Regulatory Agency (MHRA)**

Les FQ disponibles au *Royaume-Uni* sont la lévofloxacine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la moxifloxacine et, dans le NHS Tayside, leur utilisation est **restreinte** pour certaines infections spécifiques.

Les prescripteurs doivent se référer aux mises en garde récentes (ci-dessous), disponibles à la *British National Formulary BNF* et/ou aux informations du fabricant ainsi que des antécédents médicaux du patient et des rapports d'effets indésirables précédents.

Les patients doivent être informés des effets indésirables graves potentiels du médicament, de l'arrêt du traitement et de la nécessité de consulter au premier signe d'effets secondaires touchant l'appareil locomoteur, cardiaque ou nerveux. Le 21 mars 2019, la MHRA a indiqué qu'une notice d'information pour les patients doit être remise aux patients.

- **Anévrisme et dissection de l'aorte et régurgitation de la valve cardiaque**

1. Une alerte de la MHRA de décembre 2020 indique que les quinolones ont été associées à une petite augmentation du risque de régurgitation des valves cardiaques et une alerte de la MHRA de 2018 indique que les patients, en particulier les patients âgés, prenant des FQs ont un risque légèrement accru d'anévrisme et de dissection aortique.
2. Les patients doivent être informés du risque et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'essoufflement ou de palpitations cardiaques d'apparition rapide ou de douleur soudaine, sévère et constante dans l'abdomen, la poitrine ou le dos.

- **Système musculo-squelettique :**

1. Des lésions tendineuses (y compris des ruptures) ont été signalées dans de rares cas ; elles peuvent survenir dans les 48 heures mais ont été signalées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par FQs.
2. Le risque est accru chez les personnes âgées, les personnes souffrant de maladies rénales, les patients ayant subi une transplantation d'organe et en cas d'administration concomitante de corticostéroïdes. L'utilisation chez les patients ayant déjà souffert de troubles tendineux liés à l'utilisation de FQs est contre-indiquée. Les autres effets indésirables comprennent des douleurs ou faiblesses musculaires et des douleurs ou gonflements articulaires.

- **Système nerveux :**

Les FQs peuvent provoquer des convulsions (avec ou sans antécédents de convulsions) et le risque est accru lorsqu'ils sont coprescrits avec des AINSs.

- **Autres effets indésirables**

Tous les FQ peuvent allonger l'intervalle QT.[13]

- **Therapeutic Goods Administration (TGA)**

Des études épidémiologiques récentes ont montré une association entre l'utilisation d'antibiotiques fluoroquinolones et l'anévrisme et la dissection de l'aorte. Toutes les notices (Product Information) des antibiotiques fluoroquinolones sont mis à jour pour inclure une précaution concernant ce risque, en particulier chez la population âgée, qui s'aligne sur les avertissements similaires requis par d'autres organismes de réglementation internationaux (EMA et FDA).

La précaution conseille que les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et après examen d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux positifs d'anévrisme, ou chez les patients chez qui un anévrisme et/ou une dissection aortique préexistants ont été diagnostiqués, ou en présence d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme et à la dissection de l'aorte (par exemple, syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behcet, hypertension, athérosclérose connue).[16]

- **La Food and Drug Administration (FDA)**

Un examen de l'innocuité de la FDA montre que l'utilisation systémique des fluoroquinolones est associée à des effets indésirables graves invalidants et potentiellement permanents touchant les tendons, les muscles, les articulations, les nerfs et le système nerveux central. Cette classe de médicaments doit être réservée (recommandation 2016) aux infections graves et doit être évitée pour les infections non compliquées des voies respiratoires supérieures ou des voies urinaires à moins qu'il ait une raison impérieuse.[17]

- Les FDA a également mis à jour les informations de sécurité des fluoroquinolones orales et injectables afin d'inclure le risque rare mais grave d'anévrisme et de dissection de l'aorte chez certains patients (contre indication chez les patients souffrant de maladies vasculaires athérosclérotiques périphériques, d'hypertension, de certaines maladies génétiques telles que le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers-Danlos, et les patients âgés).[18]
- Anévrisme et dissection de l'aorte et régurgitation de la valve cardiaque.[18]

D'autres risques potentiels sont associés à l'utilisation des fluoroquinolones, ils comprennent le coma hypoglycémique et certains effets indésirables sur la santé mentale.[18]

- **Santé Canada**

Santé Canada a entrepris en 2017 un examen de l'innocuité à la suite de l'examen effectué par la FDA. L'examen de l'innocuité portait principalement sur les effets indésirables graves connus, notamment les tendinites/tendinopathies (inflammation des tendons), neuropathies

périphériques (lésions ou troubles touchant les nerfs ne se trouvant pas dans la moelle épinière ou dans le cerveau), aggravation d'une myasthénie grave (une maladie auto-immune chronique), hypersensibilité et réactions cutanées graves, troubles mentaux (dépression et suicide/automutilation), convulsions, troubles cardiovasculaires, phototoxicité et troubles de la vision.

Santé Canada avait recensé 115 déclarations d'effets indésirables persistants et invalidants associés à l'utilisation des fluoroquinolones. Dans ces 115 déclarations, la plupart des effets indésirables qui ont été signalés étaient une tendinite/tendinopathie, une neuropathie périphérique ou un trouble du système nerveux central. Les tendinopathies, les neuropathies périphériques et les troubles du système nerveux central figurent déjà parmi les effets indésirables du RCP. Cependant, il n'est pas toujours précisé que ces effets pourraient être persistants.[19]

NB :

Santé Canada travaille avec les fabricants pour mettre à jour les monographies de produit canadiennes des fluoroquinolones continue de surveiller la situation.[20]

Aux **Etats-Unis** et au **Canada**, des restrictions d'utilisation de cette classe ont été mises en place dès 2016 pour minimiser les risques d'effets indésirables durables, handicapants et potentiellement irréversibles touchant principalement les **muscles**, les **articulations** et le **système nerveux**.[21]

- **ANSM**

Une étude épidémiologique récente (17 septembre 2019) a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine).

Chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.[22]

- **CNPM**

Bien qu'ils soient rares, des effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles, peuvent être liés à l'utilisation des fluoroquinolones. Ces effets indésirables affectant principalement le système musculo-squelettique et le système nerveux et le système cardiovasculaire. En conséquence : neuropathies périphériques, insomnies, dépressions, fatigue, troubles de la mémoire ainsi que des troubles de la vue, de l'audition, de l'odorat et du goût.

la prescription des médicaments à base de (fluoro) quinolones ne doit être réalisée qu'après évaluation individuelle approfondie de la balance bénéfices-risques pour chaque patient.

L'information des prescripteurs et des patients, la surveillance des effets indésirables du traitement est primordiale afin d'éviter ces réactions indésirables.[12]

3. Consultation des bases de données internationales des effets indésirables

Après recherche dans les bases de données internationales des termes concernant les effets indésirables graves et invalidants, le signe (+) veut dire présence de ce terme et le signe (-) absence du terme de la base de données.

Tableau 1 : Effet indésirable selon le système de classe d'organe (SCO) de la nomenclature MedDRA

	VigiAccess (OMS)	Eudravigilance (EMA)	MHRA (UK)	DAEN TGA (Australie)	CVP (Canada)	LAREB Pays-Bas
Musculoskeletal / connective tissue disorders	+	+	+	+	+	+
Nervous system disorders	+	+	+	+	+	+
Psychiatric Disorders	+	+	+	-	+	+
Skin and subcutaneous tissue disorders	+	+	+	+	+	+
Vascular disorder	+	+	+	-	-	+
Cardiac Disorders	+	+	+	-	-	+
General disorders and administration site conditions	+	+	+	-	-	+
Gastrointestinal disorders	+	+	+	+	+	+

C/Analyse des données :

1. Liées aux Modalités D'administration Du Médicament

Le non-respect des recommandations d'utilisation peut être à l'origine d'apparition des effets indésirables graves et invalidants. Voici une liste non exhaustive de situations à risque :

- Prescrire une FQ dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés ;

- Prescrire des FQ de façon répétée chez un même patient ;
- Associer à deuxième antibiotique ;
- Utiliser de « fortes » posologies pour les espèces moins sensibles ;
- Le non-respect de la durée de traitement recommandée quand elles est établie. [11]

Les prescripteurs et les dispensateurs de fluoroquinolones doivent conseiller aux patients d'interrompre le traitement aux premiers signes d'un effet indésirable grave, tel qu'une douleur au tendon, douleur musculaire, faiblesse musculaire, douleur articulaire, gonflement des périphérique et effets sur le système nerveux central, et de contacter immédiatement leur médecin pour obtenir des conseils supplémentaires.[23]

Les fluoroquinolones causent des allongements de l'intervalle QT de l'ECG. ce qui expose à des troubles du rythme ventriculaire graves, parfois mortels, tels que des torsades de pointes.[24]

La classe des fluoroquinolones expose les patients à un risque accru de survenue d'anévrisme et de dissection aortique.[9]

Ce risque concerne l'ensemble des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine), utilisées par voies systémique et inhalée.[9]

2. Liées Au Patient

Certains patients présentent des facteurs de risque de développer certains effets indésirables, l'utilisation chez ces derniers ne doit être réalisée qu'après évaluation individuelle approfondie de la balance bénéfices-risques.

Les patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des fluoroquinolones représentent une population à risque chez qui ces médicaments ne doivent plus être utilisés.

Une prudence particulière chez les :

- personnes âgées ;
- patients atteints d'insuffisance rénale ;
- patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe ;
- patients traités simultanément par des corticoïdes (cortisone) : le risque de tendinite et de rupture de tendon induites par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients.
- patients qui ne métabolisent pas les fluoroquinolones aussi bien que la population générale. Cela conduit à des concentrations intracellulaires plus élevés (surcharge au niveau mitochondrial).
- les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques. [21]
- les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behcet, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. Les patients doivent être informés

de ce risque et avertis qu'en cas de signes évocateurs (apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale), une prise en charge s'impose de façon immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence.[25]

en raison du risque de tendinite et de rupture de tendon induites par les fluoroquinolones peut être plus élevé chez ces patients.

3. Liées Au Médicament

Une possibilité intrigante est que les effets sont (au moins partiellement) dus à des dommages mitochondriaux, probablement dû au stress oxydatif. En effet, les antibiotiques bactéricides en général ont été associés à des dommages oxydatifs, un effet qui n'est pas passé inaperçu dans les efforts de développement de médicaments.[26]

D/ Conclusion :

Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et consulter leur médecin dès l'apparition de symptômes tels que des douleurs ou une faiblesse musculaire et des douleurs ou gonflements des articulations.[27]

Dans beaucoup de situations, les fluoroquinolones offrent un excellent rapport bénéfice-risque. Cependant, ce rapport peut devenir plus difficile à évaluer dans certaines situations (patients à risque). C'est pourquoi la prescription d'une molécule de cette classe répond aux mêmes règles de prescription médicamenteuse en général, et d'antibiotique en particulier : respect des indications, qui peuvent changer rapidement avec l'émergence de résistances (comme avec le gonocoque par exemple), respect et éventuelle adaptation des posologies, précautions et surveillance rapprochées chez les personnes les plus exposées à un risque d'effet indésirable.[7]

E/ Références bibliographique :

[1] VIDAL. BIEN UTILISER LES QUINOLONES

[en ligne]. [Consulté le 15/07/2022]. <
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles/quinolones.html>>.

[2] AEMIP. Fiche espèce ANTI-INFECTIEUX AEMIP 2015 Quinolones Fluoroquinolones [en ligne].

[Consulté le 15/07/2022].
<<https://aemip.fr/wp-content/uploads/2015/04/Fiche-INTERNAT-Quinolones-Fluoroquinolones-AEMIP-2015.pdf>>.

[3] Structure chimique générale des fluoroquinolones [en ligne]. [Consulté le 17/07/2022].

<<https://www.google.com/search?q=structure%20chimique%20de%20base%20des%20fluoroquinolones&tbm=isch&tbs=rimg:CQH0PmSGQFisYTkOqciUbIFY8AEAsgIMCgIIABAAOgQIABAA&hl=en&sa=X&ved=0CBsQuIIBahcKEwjQic688In6AhUAAAAAHQAAAAAQDg&biw=1263&bih=609>>.

[4] PHARMACO MEDICALE.ORG. QUINOLONES [en ligne]. [Consulté le 16/07/2022].

<[https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones#:~:text=L'av%C3%A8nement%20des%20fluoroquinolones%20par,\(FQAP\)%20des%20ann%C3%A9es%2090](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones#:~:text=L'av%C3%A8nement%20des%20fluoroquinolones%20par,(FQAP)%20des%20ann%C3%A9es%2090)>.

- [5] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Fluoroquinolones [en ligne]. [Consulté le 16/07/2022]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547840/>>.
- [6] NOMENCLATURE-15-JUIN-2021 [en ligne]. [consulte le 15/07/2022]. <<https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2021/06/NOMENCLATURE-15-juin-2021-.xlsx>>.
- [7] DMG PARIS DIDEROT . Ce qu'il faut savoir pour utiliser les fluoroquinolones avec un minimum de sécurité [en ligne]. [Consulté le 17/07/2022]. <http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=1006&numero_resume=569#:-:text=Les%20effets%20secondaires%20gastro%2Dintestinaux,les%20sympt%C3%B4mes%20les%20plus%20fr%C3%A9quents>.
- [8] ADRIS. Torsade de pointe [en ligne]. [Consulte le 08/09/2022]. <<https://www.rhythmolyon.fr/Fiche/FicheView/10222#:-:text=La%20torsade%20de%20pointe%20est,ligne%20iso%2D%C3%A9lectrique%20des%20QRS.>>
- [9] VIDAL. Fluoroquinolones mise en garde sur le risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique [en ligne]. [Consulte le 08/09/2022]. <<https://www.vidal.fr/actualites/22944-fluoroquinolones-mise-en-garde-sur-le-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique.html>>.
- [10] UNIVERSITY OF OTTAWA HEART INTITUTE. Maladie de l'aorte thoracique [en ligne]. [Consulte le 09/09/2022]. <<https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/maladies-de-l%E2%80%99aorte-thoracique#:~:text=L'an%C3%A9vrisme%20aortique%20s'accompagne,complications%20li%C3%A9es%20%C3%A0%20l'an%C3%A9vrisme.>>
- [11] CHRISTIAN CHIDIAC. Compte-rendu de la conférence téléphonique [enligne]. [Consulté le 13/07/2022]. <<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILE.pdf>>.
- [12] CNPM. Quinolones et fluoroquinolones, administrés par voie systémique ou inhalée [en ligne]. [Consulté le 17/07/2022]. <<https://www.cnpm.org.dz/index.php/alertes-side/263-quinolones-et-fluoroquinolones,-administr%C3%A9s-par-voie-syst%C3%A9mique-ou-inhal%C3%A9e-risque-d%E2%80%99effets-ind%C3%A9sirables-invalidants,-durables-et-potentiellement-irr%C3%A9versibles-et-restrictions-d%E2%80%99utilisation.html>>.
- [13] GOV.UK. Fluoroquinolone antibiotics: new restrictions and precautions for use due to very rare reports of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022]. <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-new-restrictions-and-precautions-for-use-due-to-very-rare-reports-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects>>.
- GOV.UK. Systemic and inhaled fluoroquinolones: small increased risk of aortic aneurysm and dissection; advice for prescribing in high-risk patients [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022]. <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemic-and-inhaled-fluoroquinolones-small-increased-risk-of-aortic-aneurysm-and-dissection-advice-for-prescribing-in-high-risk-patients>>.
- NHS. Tayside Antibiotic Guidance [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022]. <<https://www.nhstaysideadtc.scot.nhs.uk/Antibiotic%20site/pdf%20docs/Alert%20Antibiotic%20Guidelines.pdf>>.

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS. Lettre aux professionnels de santé [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022].
<<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/07/dhpc-20201028-fluoroquinolones.pdf>>.

[23] MRHA. Fluoroquinolone antibiotics [en ligne]. [Consulté le 14/07/2022].
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-new-restrictions-and-precautions-for-use-due-to-very-rare-reports-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects>>.

[24] VIGILANCE Fluoroquinolones : morts d'origine cardiovasculaire [en ligne]. [Consulté le 07/09/2022].
<http://medicalux.fr/www/nicbook/Biblio/Quinolones/fluoroquinolones-morts_d'origine_cardiovasculaires-Precrire2019.pdf>.

[25] RFCRPV. RESTRICTIONS D'UTILISATION DES FLUOROQUINOLONES [en ligne]. [Consulté le 08/09/2022]. <<https://www.rfcrpv.fr/restrictions-dutilisation-fluoroquinolones/>>.

[26] SCIENCE. Fluoroquinolone Trouble Untangled [en ligne]. [Consulté le 15/07/2022].
<<https://www.science.org/content/blog-post/fluoroquinolone-trouble-untangled>>.

[27] ANSM. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones [en ligne]. [Consulté le 08/09/2022].
<<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-quinolones-et-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-deffets-indesirables-invalidants-durables-et-potentiellement-irreversibles-et-restrictions-dutilisation>>.

Rapport d'analyse

Adrenaline

Toutes les spécialités

Toutes les formes et dosages

04/04/2022

Effectué par : Djerfaf Youcef

Vérfié par : Dr N.BAGHLI

I. Introduction :

1.1- Problématique :

L'investigation sur l'Adrenaline injectable a été lancée suite à la réception d'un courrier de CNPM en 22/12/2021 de bien vouloir de procéder dans l'immédiat à la mise en quarantaine au niveau du CHU Frantz Fanone l'ensemble des lots : **10022001, 10022002, 10022003, 10022004, 10022005** de l'ADRENALINE INJ 1MG/ML des laboratoires BIOTHERA. Cette mesure a été prise par le CNPM suite à un problème de qualité dudit produit.

2- Le médicament : définition et indications

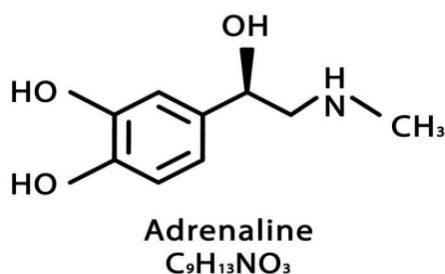


Figure 1 : structure chimique de l'Adrénaline [1]

L'adrénaline est une catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress. Appelée épinéphrine dans les pays anglo-saxons, c'est une amine sympathomimétique à action directe, ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques et dont les effets sur les organes cibles sont complexes. C'est le médicament de choix pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.

L'adrénaline a une action vasoconstrictrice par stimulation alpha-adrénergique importante. Elle permet de lutter contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables d'une perte liquidienne intravasculaire et d'une hypotension, symptômes pharmacotoxiques prépondérants du choc anaphylactique.

Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta-adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angio-œdème associés au choc.[2]

L'adrénaline est utilisée pour le traitement des arrêts cardiaques. Son efficacité est due à ses propriétés alpha-mimétiques entraînant une vasoconstriction systémique permettant d'augmenter les pressions de perfusion coronaire et cérébrale au cours de la RCP (réanimation cardio-pulmonaire). Pour cela, elle est administrée à des doses intraveineuses de 1 mg répétées toutes les 3 à 5 minutes. L'utilisation de doses plus importantes d'adrénaline

chez les patients présentant un AC réfractaire a montré une amélioration de la récupération initiale lorsque 5 mg étaient utilisés à la place de 1 mg, mais n'a pas mis en évidence d'amélioration de la survie à la sortie de l'hôpital.[3]

3- Les médicaments injectables disponibles en algérie

Tableau 1 : Nomenclature nationale Juin 2021 [16]

DCI	Noms commerciaux	Dosages	Formes	Indications thérapeutiques	Différents problèmes liés à ce médicament
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	DRINAL (BIOTHERA)	1MG/ML	SOL INJ EN AMP	Traitement de l'arrêt cardiovasculaire. · Traitement du choc anaphylactique. · Traitement des détresses cardio-circulatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique, infectieux ou secondaire à la chirurgie cardiaque. Dans les situations où le pronostic vital est en jeu l'adrénaline peut être utilisée, même chez les patients sensibles aux sulfites.	A faible dose, les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, dyspnée, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités. A forte dose ou chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque notamment ventriculaire (avec risque de fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins), crises angineuses, voire risque d'infarctus aigu du myocarde. Un syndrome de Takotsubo (cardiomyopathie de stress) peut survenir.
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	NORADRENALINE RAZES (FRATER RAZES)	8MG/4ML	SOLUTION à DILUER POUR PERFUSION IV	Collapsus et hémorragie digestive	id
Adrénaline tartrate exprimé en Adrénaline	ADRENALINE RAZES SANS SULFITE (FRATER RAZES)	1MG/ML	SOLUTION INJECTABLE	Traitement de l'arrêt cardiovasculaire. · Traitement du choc anaphylactique. · Traitement des détresses cardio-circulatoires avec états de choc anaphylactique, hémorragique, traumatique.	id

4- Événement(s) Indésirable(s)

L'incidence réelle des réactions indésirables associées à l'utilisation systémique de l'épinéphrine est difficile à déterminer en raison de situation médicale des patients traités par ce médicament, les effets par système les plus fréquents :

Cardiovasculaire : angine, arythmies, hypertension, pâleur, palpitations, tachyarythmie, tachycardie, vasoconstriction, ectopie ventriculaire et cardiomyopathie de stress. Des augmentations rapides de la pression sanguine associées à l'utilisation d'épinéphrine ont provoqué des hémorragies cérébrales, en particulier chez des patients âgés souffrant de maladies cardiovasculaires.

Neurologique : désorientation, troubles de la mémoire, panique, agitation psychomotrice, somnolence.

Psychiatrique : anxiété, appréhension, agitation, picotements.

Autre :

Les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent présenter une agitation psychomotrice ou une aggravation temporaire des symptômes.

Les patients diabétiques peuvent connaître des augmentations transitoires de la glycémie.

L'injection en IM a entraîné des cas de gangrène gazeuse.[4]

Ces effets se produisent chez certaines personnes recevant des doses thérapeutiques d'épinéphrine, mais sont plus susceptibles de se produire chez les patients souffrant de maladies cardiaques, d'hypertension ou d'hyperthyroïdie.[4]

5- Mécanisme de L'effet Indésirable

L'adrénaline est une amine sympathomimétique à action directe, ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques (bêta 1 et bêta 2), mais dont l'effet bêta est plus marqué aux doses thérapeutiques faibles tandis que l'effet alpha est plus marqué aux doses thérapeutiques élevées.

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée.

A faible dose (< 0,5 mg en IM), les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, dyspnée, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités.

Les effets indésirables moins fréquents sont : hallucinations, syncopes, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique, mydriase, difficulté mictionnelle avec rétention urinaire, tremblements musculaires.

A forte dose (> 0.5 mg en IM) ou chez **les patients sensibles** à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque notamment ventriculaire (avec risque de fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins), crises angineuses, voire risque d'infarctus aigu du myocarde.

Un syndrome de Takotsubo (cardiomyopathie de stress) peut survenir.

Un surdosage ou une **injection intra-vasculaire accidentelle** d'adrénaline peut provoquer une hypertension artérielle sévère responsable d'accidents cérébraux, cardiaques et vasculaires potentiellement mortels.[5]

B/ Collecte de données :

01-Consultation des documents de référence :

- **RCP et Notice :**

Rubrique posologie et mode d'administration :

- Posologie adulte :

- 1) Arrêt cardiaque de l'adulte, avant reprise de l'activité cardiaque spontanée
Pur (1 mg/mL). Injecter 1 mg toutes les 3 à 5 minutes.
- 2) Arrêt cardiaque de l'adulte après reprise de l'activité cardiaque spontanée, et autres situations de défaillance circulatoire -> 0,125 à 1 µg/kg/min (0,5 à 4 mg/h) au pousse-seringue à adapter en fonction de la réponse hémodynamique et de la tolérance clinique.
- 3) Choc anaphylactique
 - grade I (signes cutanéomuqueux généralisés) : pas d'adrénaline ;
 - grade II (atteinte multiviscérale modérée) : 10 à 20 µg intraveineux ;
 - grade III (atteinte multiviscérale sévère) : 100 à 200 µg intraveineux ;
 - grade IV (arrêt circulatoire) : 1 mg intraveineux toutes les 1 à 2 min puis 5 mg.
- 4) Bloc auriculoventriculaire (BAV) de haut degré avec mauvaise tolérance clinique : 2 à 10 µg/min (0,12 à 0,6 mg/h) chez l'adulte.
- 5) Œdème majeur des voies aériennes supérieures : en aérosol (1 à 5 mg dans 5 mL).

- Posologie en pédiatrie :

- 1) Arrêt cardiaque de l'enfant, avant reprise de l'activité cardiaque spontanée
 - ▶ Intraveineux : 10 à 30 µg/kg.
 - ▶ Intrathécale : 50 à 100 µg/kg (préférer la voie intraveineuse ou intra osseuse).
- 2) Choc anaphylactique en intramusculaire
 - ▶ Poids < 10 kg : 0,01 mg/kg intramusculaire.
 - ▶ 10 kg < Poids < 20 kg : 0,15 mg intramusculaire.
 - ▶ Poids > 20 kg : 0,3 mg intramusculaire.

Rubrique effets indésirables :

- Hypertension artérielle.
- Tachycardie, palpitations.
- Dyspnée.
- Angoisse, tremblements.
- Refroidissement des extrémités, etc.[6]

02- Consultation des positions des autorités internationales du médicament :

- **Food and Drug Administration (FDA)**

L'épinéphrine est l'un des agents les plus couramment utilisés dans divers contextes car elle fonctionne comme un médicament et une hormone. Elle est actuellement approuvée par la FDA pour diverses situations, notamment le traitement d'urgence des réactions d'hypersensibilité de type 1, y compris l'anaphylaxie. Elle est également utilisée hors AMM.[7]

Selon la FDA le flacon et son contenu doivent être jetés 30 jours après ouverture.

Le produit doit être conservé avant ouverture entre 20° et 25°C. L'épinéphrine est sensible à la lumière.

Protéger de la lumière et du gel.

Inspecter visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou trouble, ou si elle contient des particules.[8]

- **European Medicines Agency (EMA)**

La majorité des déclarations ou des précautions établies concernent les stylos d'adrénaline auto-injectable.

- **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)**

L'anaphylaxie est une maladie mortelle qui nécessite un traitement d'urgence rapide. Par conséquent, l'utilisation de préparations d'adrénaline pour l'anaphylaxie dans le cadre du système permettant des réponses à un changement soudain de l'état du patient est considérée comme acceptable, même si le risque de baisse de la pression artérielle induite par l'inversion de l'adrénaline est pris en compte. Il n'y a aucun rapport d'un résultat grave dans les informations sur les effets indésirables accumulées au Japon, et les α -bloquants ne sont pas contre-indiqués en cas de co-administration.

Au vu de ce qui précède, la PMDA a conclu que les "préparations d'adrénaline pour le traitement d'urgence complémentaire de l'anaphylaxie " et " préparations d'adrénaline pour le traitement d'urgence complémentaire du choc" peuvent être utilisées chez les patients qui prennent des agents antipsychotiques avec des actions α -bloquantes et des α bloquants uniquement en cas d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique.[9]

- **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)**

Aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été soumise et aucune n'est requise. L'épinéphrine, bien que naturellement présente, a toujours son propre risque intrinsèque associé à son utilisation, qui n'est ni considérable ni négligeable. Cependant, lorsqu'elle est utilisée dans les situations où l'adrénaline est indiquée, le rapport bénéfices/risques doit être favorable à chaque recours à cette molécule.[10]

Après un surdosage ou une administration IV par inadvertance des doses habituelles de l'adrénaline, la pression artérielle systolique et diastolique augmente fortement ; la pression veineuse augmente également.

Une hémorragie cérébrovasculaire ou autre et une hémiplegie peuvent en résulter, surtout chez les patients âgés. Étant donné que l'adrénaline est rapidement inactivée dans l'organisme, le traitement de la toxicité aiguë est principalement un traitement de soutien.

Un surdosage d'adrénaline provoque une bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie et peut provoquer d'autres arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

Un œdème pulmonaire peut être provoqué par un surdosage ou une sensibilité extrême à l'adrénaline.[10]

- **Therapeutic Goods Administration (TGA)**

Les effets indésirables potentiellement graves de l'adrénaline proviennent de son effet sur la pression sanguine et le rythme cardiaque.

Une fibrillation ventriculaire peut se produire et une hypertension grave peut entraîner une hémorragie cérébrale et un œdème pulmonaire.

Selon la TGA, l'adrénaline injectable ne doit pas être utilisée si l'injection est brune ou contient un précipité.

L'adrénaline ne doit pas être injectée dans les doigts, les orteils, les oreilles, le nez ou les organes génitaux.

L'administration chez le sujet âgé doit se faire très lentement avec précaution car ces patients peuvent être plus sensibles à l'adrénaline.[11]

- **New Zealand Pharmacovigilance Centre (NZPhvC)**

L'adrénaline est à utiliser avec une extrême prudence chez les personnes âgées, et chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire, un collapsus circulatoire induit par les phénothiazines, une insuffisance cérébrovasculaire, un diabète, une hypertension, une maladie pulmonaire chronique, une angine de poitrine, une hypertrophie prostatique, une psychonévrose ou une hyperthyroïdie.

Utiliser avec une extrême prudence chez les patients souffrant depuis longtemps d'asthme bronchique et d'emphysème qui ont développé une maladie cardiaque dégénérative.

Une douleur angineuse peut être provoquée en cas d'insuffisance coronarienne.

Une syncope peut survenir après administration à des enfants asthmatiques. Chez les patients atteints du syndrome parkinsonien, le médicament augmente la rigidité et les tremblements.[12]

- **Centre National De Pharmacovigilance Et Matéiovigilance (CNPM)**

Le 22/12/2021 une suspicion d'inefficacité du produit suite à des notifications par les professionnels de la santé. Cinq lots d'adrénaline BIOTHERA (DRENAL) **10022001**, **10022002**, **10022003**, **10022004**, **10022005**, ont subi une mise en quarantaine en raison de ce problème.

Le 15/05/2022, une autre lettre de PCH signale que les lots **10022103** et **10022105** sont également visés par le rappel de lot.

03- Consultation des bases de données internationales des effets indésirables

Tableau 2 : Effet indésirable selon le système de classe d'organe (SCO) de la nomenclature MedDRA

	VigiAccess (OMS)	Eudravigilance (EMA)	MHRA (UK)	DAEN TGA (Australie)	CVP (Canada)	LAREB Pays-Bas
Cardiac disorder	-	-	-	-	-	-
Immune system disorder	-	-	-	-	-	-
Nervous system disorder	-	-	-	-	-	+
Product issues	+	-	-	+	-	-
General disorders and administr. Site	-	-	-	-	-	+

C/ Analyse des données :

1. Liées aux modalités d'administration du médicament

Un suivi médical est indispensable après administration. L'administration intraveineuse d'adrénaline peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves.[14]

Un surdosage ou une injection intra-vasculaire accidentelle d'adrénaline peut provoquer une hypertension artérielle sévère responsable d'accidents cérébraux, cardiaques et vasculaires potentiellement mortels (hémorragie cérébrale, troubles du rythme tels que bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie pouvant conduire à une arythmie, nécrose myocardique, œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale).[13]

2. Liées aux patients

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée.[14]

Chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque notamment ventriculaire (avec risque de fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins), crises angineuses, voire risque d'infarctus aigu du myocarde.

Un syndrome de Takotsubo (cardiomyopathie de stress) peut survenir.[5]

3. Liées au médicament

Ce médicament étant indiqué en situation d'urgence, toutes ces contre-indications sont relatives. L'état clinique des patients chez lesquels ce médicament est utilisé est particulier, leur pronostic est mis en jeu.[5]

L'injection ne doit pas être utilisée si elle est rosée ou de couleur plus foncée que jaune pâle ou si elle contient un précipité. N'administrer que si la solution est limpide et le sceau intact.[15]

D/ CONCLUSION :

Il n'y a pas de problèmes précliniques associés à cette catécholamine naturelle à action brève, à courte durée d'action pour une utilisation d'urgence qui est en pratique clinique depuis près de 3 décennies. D'un point de vue clinique, le rapport risques/bénéfices de cette formulation dans les indications recherchées est considéré comme favorable.[10]

Ce médicament étant indiqué en situation d'urgence, ces contre-indications sont relatives.[5]

E /Références bibliographique :

[1] VectorStock. Adrenaline molecular structure epinephrine vector image [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022]. <<https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/adrenaline-molecular-structure-epinephrine-vector-40251760>>.

[2] VIDAL. SUBSTANCE ACTIVE ADRÉNALINE

[en ligne]. [Consulté le 13/07/2022].

<<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html#:~:text=L'adr%C3%A9naline%20est%20une%20cat%C3%A9cholamine,les%20organes%20cibles%20sont%20complexes.>>.

[3] URGENCES 2008. Médicaments de la réanimation de l'arrêt cardiaque [en ligne]. [Consulté le 13/07/2022]

<https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2008/donnees/pdf/066_gueugniaud.pdf>.

[4] RxList. ADRENALIN SIDE EFFECTS CENTER

[en ligne]. [Consulté le 18/07/2022]. <<https://www.rxlist.com/adrenalin-side-effects-drug-center.htm>>.

[5] LE FIGARO. Adrenaline aguettant 1 mg/ml [en ligne]. [Consulté le 18/07/2022].

<<https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3195317-adrenaline-1mg-ml-ague-1ml-10#::~:~:text=%C2%B7%20Traitement%20des%20d%C3%A9tresses%20cardio%2Dcirculatoires,les%20patients%20sensibles%20aux%20sulfites.s.>>>.

[6] URGENCES-ONLINE. Adrénaline - épinéphrine

[en ligne]. [Consulté le 19/07/2022]. <<https://urgences-serveur.fr/adrenaline-epinephrine.html>>.

RCP. ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml SANS SULFITE, solution injectable [en ligne]. [Consulte le 08/09/2022]. <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273262.htm>>

[7] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Epinephrine

[en ligne]. [Consulté le 19/07/2022]. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/>>.

[8] DRUGS.COM. Adrenalin Injection[en ligne]. [Consulté le 19/07/2022].

<<https://www.drugs.com/pro/adrenalin-injection.html>>.

[9] REPORT ON INVESTIGATION RESULT. Status of adrenaline preparations in Japan [en ligne]. [Consulté le 19/07/2022]. <<https://www.pmda.go.jp/files/000223548.pdf>>.

[10] SAGE GUARDING PUBLIC HEALTH. Adrenaline (EPINEPHRINE) 1 IN 1000 SOLUTION FOR INJECTION BP [en ligne]. [Consulté 26/07/2022].

<<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/8d10253468dcd4f739f8701aa0a3e75d432cba6>>

[11] TGA EBUSINESS SERVICES. Access Terms for Product Information and Consumer Medicine Information Documents [en ligne]. [Consulté le 19/07/2022].

<<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2014-PI-01258-1&d=20220719172310101>>.

[12] NEW ZEALAND DATA SHEET. Aspen Adrenaline Injection 1mg/mL and 1mg/10mL [en ligne].

[Consulté le 27/07/2022]. <<https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/aspnadrenalineinj.pdf>>.

[13] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable en ampoule [en ligne]. [Consulté le 31/07/2022].

<<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61072758&typedoc=N#::~:~:text=L'ADRENALINE%20AGUETTANT%201%20mg,troubles%20du%20rythme%20cardiaque%20graves>>.

[14] BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable en ampoule [en ligne]. [Consulté le 31/07/2022].

<<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61072758&typedoc=N#::~:~:text=L'ADRENALINE%20AGUETTANT%201%20mg,troubles%20du%20rythme%20cardiaque%20graves>>.

[15] Pfizer Canada SRI. ÉPINÉPHRINE INJECTABLE USP. [en ligne]. [Consulte le 08/09/2022].
<https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202104/Epinephrine_Presc_Info_F_244736_18Mar2021.pdf>.

[16] NOMENCLATURE-15-JUIN-2021 [en ligne]. [consulte le 15/07/2022].
<<https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2021/06/NOMENCLATURE-15-juin-2021-.xlsx>>.

RÉSUMÉ :

On pourrait croire que comme les médicaments sont étudiés avant leur commercialisation, seuls des produits de toute sécurité sont mis sur le marché. Les essais cliniques conduits avant la commercialisation sont conçus essentiellement pour évaluer l'efficacité. Ils sont donc insuffisants pour connaître l'efficacité et la sécurité des médicaments utilisés à grande échelle et il est nécessaire de suivre les médicaments une fois commercialisés. Là c'est le rôle de la pharmacovigilance qui permet d'identifier, quantifier et prévenir tous les effets indésirables et de mieux connaître le profil de sécurité d'emploi d'un médicament et son évolution après sa commercialisation et assure une surveillance appropriée par une décomposition en succession d'étapes participant à la surveillance et à la prévention des risques. Elle débute par le recueil des effets indésirables par fondé sur la notification spontanée par les patients et les professionnels de santé et la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques et la prise de mesures correctives par les autorités sanitaires par exemple : précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, mesures additionnelles de réduction du risque voire retrait du produit. Toutes ces actions ont pour le but d'améliorer les soins et la sécurité des patients en ce qui concerne l'utilisation des médicaments, et de soutenir les programmes de santé publique en fournissant des informations fiables et équilibrées pour évaluer le profil risques-avantages des médicaments.

ملخص :

قد يعتقد المرء أنه نظرًا لدراسة الأدوية قبل تسويقها، يتم طرح المنتجات الآمنة فقط في السوق. تم تصميم التجارب السريرية التي أجريت قبل التسويق التجاري في المقام الأول لتقييم الفعالية. لذلك فهي غير كافية لمعرفة فعالية وسلامة الأدوية المستخدمة على نطاق واسع ومن الضروري اتباع الأدوية بمجرد تسويقها. هذا هو دور اليقظة الدوائية في تحديد وتقدير ومنع جميع ردود الفعل السلبية وفهم أفضل لملاحم أمان المنتج الطبي وتطويره بعد تسويقه وضمان الرصد المناسب من خلال سلسلة من الخطوات التي ينطوي عليها الرصد والوقاية من المخاطر. يبدأ بجمع ردود الفعل السلبية بناءً على إخطار تلقائي من قبل المرضى والعاملين في مجال الرعاية الصحية وإنشاء دراسات استقصائية أو دراسات لتحليل المخاطر واتخاذ إجراءات تصحيحية من قبل السلطات الصحية، على سبيل المثال: الاحتياطات أو القيود المفروضة على الاستخدام أو موانع الاستعمال أو تدابير إضافية للحد من المخاطر أو سحب المنتج. تهدف جميع هذه الإجراءات إلى تحسين رعاية المرضى وسلامتهم فيما يتعلق باستخدام الأدوية، ودعم برامج الصحة العامة من خلال توفير معلومات موثوقة ومتوازنة لتقييم ملف مخاطر وفوائد الأدوية.

