République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ ORAN I – AHMED BENBELLA –

N° d'ordre :……

FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de Pharmacie

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Docteur MEKAOUCHE Fatima Zohra Nadjet

Maitre assistante en Pharmacologie pharmaceutique

Implémentation d'un outil informatique dans la gestion de la pharmacovigilance en milieu hospitalier

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2022

Président du jury :

MANSOURI Kamel	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger 1

Membres :

CHADER Henni	Professeur	Faculté de Médecine d'Alger 1
BOUDIA Fatma	M.C.A	Faculté de Médecine d'Oran
BORSALI Mohammed Nabil	M.C.A	Faculté de de Médecine Tlemcen

Directeur de thèse :

Houari TOUMI	Professeur	Faculté de Médecine d'Oran

Année: 2022

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu, le Tout-Puissant, de m'avoir donné la foi, la force et le courage, pour aller jusqu'au bout de ce travail.

Mes remerciements les plus vifs s'adressent à :

Monsieur Le Professeur Kamel MANSOURI, Directeur de l'Agence Nationale des produits pharmaceutiques qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Merci pour votre sens pédagogique, votre lecture critique et votre disponibilité en dépit de vos engagements professionnels. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma considération respectueuse.

Hommage respectueux.

Monsieur Le Professeur Houari TOUMI, Chef de Service de Pharmacovigilance à l'EHU d'Oran qui m'a donné l'opportunité de traiter ce sujet et la grande confiance qu'il m'a accordée. Vos conseils éclairés, votre profonde connaissance du domaine, vos critiques constructives et vos encouragements m'ont été très utiles. Votre encadrement sur tous les plans scientifique et humain ont contribué largement à l'aboutissement de ce travail. Je resterai sans doute longtemps en admiration de la qualité de l'enseignement que vous m'avez prodigué et la bienveillance dont vous avez su faire preuve pendant mes années d'études.

Profonde gratitude et haute considération.

Monsieur Le Professeur Henni CHADER, Professeur en Pharmacologie qui m'a fait l'honneur en acceptant de siéger dans mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante d'avoir consacré de votre temps pour lire avec attention ce manuscrit, d'apporter votre compétence dans le domaine et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

Profond respect

Madame le Docteur Fatima BOUDIA, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner et de juger cette thèse. Je vous exprime ma gratitude pour vos conseils et orientations qui ont contribué à améliorer ce document, en dépit d'un emploi du temps chargé. Je vous remercie pour le savoir que vous avez pu me transmettre durant mon cursus. Vous m'avez appris la rigueur, la precision ainsi que l'esprit critique en recherche.

Toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur Le Dr Mohammed Nabil BORSALI qui a accepté de participer à ce jury. C'est un honneur de vous avoir et de bénéficier de votre compétence. Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail et pour le temps consacré à l'examiner malgré votre charge de travail.

Respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Abdessamad DALI-ALI du Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive de l'EHUO pour son immense aide pour mener à bien ces travaux. Je vous suis très reconnaissante pour les conseils et orientations prodigués, votre disponibilité et votre gentillesse malgré votre emploi du temps chargé.

Sincères remerciements.

Monsieur Oussama ABDERRAHIM, Docteur en Data sciences pour sa coopération scientifique et sans l'aide de qui une partie de mon travail n'aurait pu être réalisée. Sa grande connaissance du domaine, sa rapidité d'analyse, son esprit de synthèse et son intérêt pour le sujet m'ont permis de mener à bien ce projet.

Profonde gratitude.

Docteur Amina BERRADIA, Docteur Halima BELMEKKI, Assistantes en Pharmacologie et **Docteur Fairouz Haouati ; Docteur Abir Tachma et Docteur Amine Smail**, résidents en pharmacologie et mes internes en pharmacie d'avoir contribué sincèrement et avec beaucoup de gentillesse, d'amabilité et de disponibilité à la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

Docteur Mohamed Mansouri, Directeur général de l'EHUO Paix à son ame ainsi qu'aux Professionnels de santé de cet établissement en particulier **Professeur Saleh LELLOU**, **Professeur Amina SERRADJ, Professeur Chafika MANOUNI, Professeur Faiza ZERDOUMI, Professeur Nadia BENATTA, Professeur Faiza BEREKSI-REGUIG, Professeur Mohammed CHEKKAL, Professeur Nabil YAFOUR, Docteur Hakima KEHILI, Docteur Mohamed KERROUCHE, Docteur Amine ABED, Docteur Nourredine LAALA** qui m'ont aidé à collecter les informations nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Sincère reconnaissance.

Tous les membres du Service de Pharmacovigilance en particulier **Docteur Habiba FETATI, Docteur Hanane ZITOUNI, Docteur Asmaa MEMOU, Docteur Nesrine BOUCHIBA, Docteur Imene SENHADJI, Docteur Manel SEDDIKI, Madame Zidani** et **Madame Zouaoui** pour l'esprit d'équipe, la bonne humeur, leur gentillesse et leurs encouragements.

Sincère amitié.

Professeur Fouzia BENRAHAL-TALEB, Doyen de la Faculté de Médecine de l'université Oran 1 ainsi qu'à tout le personnel de la faculté, en particulier **Professeur Yahia Dellaoui** Chef de département de Pharmacie, **Madame Fatiha Khalfa,** chef de service de la recherche et des thèses, **Madame Hada Beneddine**, secrétaire du conseil scientifique et le personnel du service de la bibliothèque.

Sincères remerciements.

Ces pages n'auraient pas pu s'écrire sans l'appui de mon mari, les membres de ma famille et belle-famille qui n'ont pas hésité à me donner le courage et le dynamise pour accomplir ce travail. Que toutes ces personnes trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements.

Profonde gratitude.

Enfin je n'oublierai pas toutes les personnes de mon entourage collègues et amis qui m'ont apporté un soutien sans faille.

A toutes et à tous, un grand merci !

Ce travail de thèse a fait l'objet des publications et des communications suivantes :

Liste des publications

- Pharmacovigilance in hospitals: retrospective study at the Oran EHU pharmacovigilance service. International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences Vol:12, No:7, 2018
- Impact de l'intégration du pharmacien dans le service de Néphrologie sur la notification des effets indésirables. Néphrologie et thérapeutique. Vol 15 - N° 5 P. 353 - septembre 2019
- DILI Causality Assessment Methods Comparison: CIOMS Scale Versus Non-Specific Methods. Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf, Vol.9 Iss. 1 No: 232
- Drug Induced Liver Injury: An Algerian Descriptive Study Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf, Vol.9 Iss. 1 No: 233
- Descriptive Study of Drug Induced Liver Injury in Kidney Transplant Patients. Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf, Vol.9 Iss. 1 No: 234

Liste des communications nationales et internationales

- Expérience du service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran. Pharmex. Oran Decembre 2017
- Etat des lieux sur la pharmacovigilance a l'EHUO. Journée de la recherche scientifique Oran. Mai 2018.
- Pharmacovigilance in hospitals: retrospective study at the Oran EHU pharmacovigilance service. The 20e international research conference. Paris 2018
- Impact de l'intégration du pharmacien dans le service de Néphrologie sur la notification des effets indésirables. 11e Congrès national de pharmacovigilance, Rabat, 2018
- Connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé de l'EHUO sur la pharmacovigilance. 11e Congrès national de pharmacovigilance, Rabat, 2018
- Impact de l'intégration du pharmacien dans le service de néphrologie sur la notification des effets indésirables. SFNDT. 2019
- De la pharmacovigilance au plan de gestion des risques. 1ere journée de greffe HMRUO, 2019
- Hepatotoxicité médicamenteuse : Etats des lieux à l'EHU Oran, TIZI , 2019
- Etats des lieux de l'hepatotoxicité médicamenteuse à l'EHU ORAN. AMOPREC 2021.
- Comparaison des algorithmes de pharmacovigilance dans les cas d'hépatoxicité medicamenteuse. 33ème Journées Nationales d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Endoscopie Digestive, E-congrès le 28 et 29 Octobre 2021.
- Facteurs influençants la notification des effets indésirables en pharmacovigilance

AD : Aithal et Day.
ALAT : alanine aminotransaminase
ALDAGEP : Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
ALDEN : Algorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANPP : Agence National des Produits Pharmaceutiques
ARD : méthode d'Aithal, Rawlins et Day.
ASAT : aspartate aminotransférase
ATC : anatomique, thérapeutique et chimique
BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance
CAP : Connaissances, **A**ttitudes et **P**ratiques
CAPM : Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc
CBER : Center for Biologics Evaluation and Research
CDER : Center for Drug Evaluation and Research
CEM : Cohorte event monitoring
CIOMS : Conseil des organisations internationales des sciences médicales
CNPM : Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance
CNT : Centre National de Toxicologie
COSTART : Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
DILIN : Drug-Induced Liver Injury Network
DME : dossiers médicaux électroniques
DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EHUO : Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran
EI : Effet indésirable
EIM : Effet indésirable médicamenteux
EMA : Europeen Medican Agency
EMP : exanthème maculopapuleux
EPF : érythème pigmenté fixe
FAERS : FDA Adverse Event Reporting System
FDA : Food and Drug Administration
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase
ICD : International Classification of Diseases
ICSR : rapports individuels de sécurité
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IPA : Institut Pasteur d'Algérie
mApp : applications numériques
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
MV : Maria et Victorino.
N : normal
NET : Nécrolyse épidermique toxique
NM : non mentionné
OMS : Organisation mondiale de santé
PAL : phosphatases alcalines
PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux
PEAG : pustulose exanthémateuse aigue généralisée
PEM : Prescription-Event Monitoring
PGR : plan de gestion des risques

PvPI : Pharmacovigilance Program of India
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RTU : recommandation temporaire d'utilisation
RUCAM : Méthode d'évaluation de la causalité de l'Uclaf de Roussel.
SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
STJ : Steven Johnson
TTK : Takikawa, Takamori, Kumagi et al.
U.M.C : Urgences médico-chirurgicales
UMC : Uppsala Monitoring Center
WHO-ART : Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification

Liste des tableaux

Tableau I. Echelle de gravité de Hartwig and Siegel 9
Tableau II. Classification des EIM selon la fréquence de survenue 10
Tableau III. Échelle de Schumock et Thornton modifiée 11
Tableau IV. Classification des EIM selon Rawlins et Thompson..... 12
Tableau V. Classification des EIM selon Will et Brown 13
Tableau VI. Classification biochimique des atteintes hépatiques aigues..... 16
Tableau VII. Différentes bases de données utilisées pour la détection des signaux 36
Tableau VIII. Apports et limites des méthodes d'imputabilité 46
Tableau IX. Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'imputabilité 47
Tableau X. Taux de déclaration des EIM..... 54
Tableau XI. Répartition des patients selon le sexe..... 56
Tableau XII. Répartition des patients selon la tranche d'âge..... 56
Tableau XIII. Niveau de gravité des EIM 59
Tableau XIV. Répartition des cas selon la gestion de l'EIM 59
Tableau XV. Répartition des cas selon l'évolution de l'EIM 59
Tableau XVI. Répartition des participants selon leur fonction et grade (n=139) 75
Tableau XVII. Connaissances du personnel de santé selon leur fonction..... 77
Tableau XVIII. Croisement entre les connaissances du personnel de santé et leurs caractéristiques socio-professionnelles (n=139) 83
Tableau XIX. Croisement entre la fréquence des EIM et le type de service d'exercice..... 85
Tableau XX. Décision prise devant un cas d'EIM..... 86
Tableau XXI. Croisement entre le type d'EIM déclaré et la connaissance sur l'EIM à déclarer..... 87
Tableau XXII. Croisement de la pratique de déclaration avec les caractéristiques socio-professionnelles du personnel de santé 90
Tableau XXIII. Croisement entre la connaissance du service de Pharmacovigilance et la déclaration à celui-ci 90
Tableau XXIV. Croisement entre l'avis des personnels de santé sur leur formation en pharmacovigilance et leurs connaissances en pharmacovigilance 93
Tableau XXV. Facteurs associés au désir de participation à une formation sur la pharmacovigilance 94
Tableau XXVI. Nombre de participants et taux de participation de différentes études..... 95
Tableau XXVII. Correspondance des niveaux de causalité des différentes méthodes d'imputabilité 106
Tableau XXVIII. Interprétation du coefficient kappa 106
Tableau XXIX. Répartition des cas selon le calcul ou non de l'imputabilité 107
Tableau XXX. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des différents EIM 108
Tableau XXXI. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des différents EIM 108
Tableau XXXII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des EIM 109
Tableau XXXIII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM 110
Tableau XXXIV. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM selon la classification ATC..... 111
Tableau XXXV. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM..... 111
Tableau XXXVI. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des EIM 112

Tableau XXXVII. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des toxidermies médicamenteuses 113
Tableau XXXVIII. Comparaison entre la méthode Française et de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des toxidermies 113
Tableau XXXIX. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies 114
Tableau XL. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies 115
Tableau XLI. Répartition des médicaments incriminés dans l'appariton des toxidermies selon la classification ATC 116
Tableau XLII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies 116
Tableau XLIII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des toxidermies 117
Tableau XLIV. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET 118
Tableau XLV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET 119
Tableau XLVI. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET 119
Tableau XLVII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET 120
Tableau XLVIII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET 120
Tableau XLIX. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition du NET 121
Tableau L. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition du NET 121
Tableau LI. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition du NET selon la classification ATC 122
Tableau LII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition du NET 122
Tableau LIII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition du NET 122
Tableau LIV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET 123
Tableau LV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET 123
Tableau LVI. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses 124
Tableau LVII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités 125
Tableau LVIII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités 125
Tableau LIX. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 126
Tableau LX. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 126
Tableau LXI. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 127

Tableau LXII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 127
Tableau LXIII. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon la classification ATC 128
Tableau LXIV. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 128
Tableau LXV. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités 128
Tableau LXVI. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses 129
Tableau LXVII. Caractéristiques des cas étudiés dans la comparaison entre le calcul manuel et automatique des différentes méthodes d'imputabilité 152
Tableau LXVIII. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité de l'hépatotoxicité médicamenteuse (méthode CIOMS) 152
Tableau LXIX. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité du NET (méthode ALDEN) 153
Tableau LXX. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité de certaines toxidermies médicamenteuses (méthode Française) 153

Liste des figures

Figure 1. Facteurs contributifs aux EIM 14
Figure 2. Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse 16
Figure 3. Champs d'application de la pharmacovigilance 20
Figure 4. Organisation de la pharmacovigilance en Algérie 24
Figure 5. Populations étudiées avec les principales méthodes utilisées en pharmacovigilance 27
Figure 6. Schéma de fonctionnement des PGR 29
Figure 7. Nombre d'EIM collectés (n=359) 53
Figure 8. Distribution selon l'année du nombre de déclarations des EIM (n=322) 54
Figure 9. Répartition des déclarations selon les services déclarants (n=322) 55
Figure 10. Répartition des déclarations selon le grade du déclarant (n=322) 55
Figure 11.Répartition des patients selon la catégorie d'âge (n=359) 56
Figure 12. Pourcentage des patients ayant des antécédents médicaux (n=359) 57
Figure 13. Répartition des antécédents médicaux des patients (n=207) 57
Figure 14. Répartition des patients présentant une hépatotixicité médicamenteuse selon leur consommation d'alcool (n=63). 58
Figure 15. Répartition des résultats de la sérologie de l'hépatite virale chez les patients présentant une hépatotixicité médicamenteuse (n=63) 58
Figure 16. Nature des toxidermies médicamenteuses (n=190). 60
Figure 17. Nature de l'hépatotoxicité médicamenteuse (n=63). 60
Figure 18. Répartition des patients atteints d'une cytolyse hépatique selon le taux d'ALAT/N (n=54) 61
Figure 19. Répartition des patients atteints d'une cholestase hépatique selon le taux de PAL/N (n=7) 61
Figure 20. Répartition des participants selon le sexe (n=139) 74
Figure 21. Répartition des participants selon l'âge (n=139) 74
Figure 22. Répartition des participants selon leur fonction (n=139) 75
Figure 23. Répartition des participants selon le nombre d'années d'exercice (n=139) 76
Figure 24. Répartition du type de service d'exercice des participants (n=139) 76
Figure 25. Répartition du nombre de réponses correctes des participants (n=139) 77
Figure 26. Répartition des participants selon leur connaissance sur les EIM (n=139) 78
Figure 27. Répartition des réponses des participants sur la définition des EIM (n=139) .. 78
Figure 28. Répartition des participants selon leur réponse sur la définition de la pharmacovigilance (n=139) 79
Figure 29. Répartition des réponses des participants sur la définition de la pharmacovigilance (n=139) 79
Figure 30. Répartition des réponses des participants sur les médicaments à surveiller dans le cadre de la pharmacovigilance (n=139) 80
Figure 31. Répartition des réponses des participants sur l'obligation de déclaration des EIM (n=139) 80
Figure 32. Répartition des participants selon leur réponse sur les personnes pouvant déclarer (n=139) 81
Figure 33. Répartition des réponses des participants sur les personnes pouvant déclarer (n=139) 81
Figure 34. Répartition des participants selon leur réponse sur le type d'EIM à déclarer (n=139) 82
Figure 35. Répartition des réponses des participants sur le type d'EIM à déclarer (n=139) 82
Figure 36. Avis des participants sur l'intérêt de la déclaration (n=139) 84

Figure 37. Répartition des participants selon leur connaissance de l'existence du service de Pharmacovigilance à l'EHUO (n=139) 84
Figure 38. Fréquence des EIM(n=139) 85
Figure 39. Nature des EIM rencontrés par les professionnels de santé (n=110) 85
Figure 40. Fréquence de déclaration des EIM par les professionnels de santé (n=81) 86
Figure 41. Types d'EIM déclarés selon les pratiques des professionnels de santé (n=81) 87
Figure 42. Répartition des réponses des participants sur l'existence de documents relatifs à la déclaration au niveau de leur service (n=139) 88
Figure 43. Répartition des instances à contacter en cas d'EIM (n=81) 88
Figure 44. Raisons de non-déclaration des professionnels de santé (n=139) 89
Figure 45. Moyens préférés par les professionnels de santé pour la déclaration des EIM (n=139) 91
Figure 46. Attentes des professionnels de santé face à la déclaration des EIM (n=139) ... 91
Figure 47. Répartition des participants selon leur évaluation de la qualité de réponse du service de Pharmacovigilance 92
Figure 48. Répartition des participants selon leur évaluation du délai de réponse service de Pharmacovigilance 92
Figure 49. Avis des participants sur leur formation en Pharmacovigilance (n=139) 93
Figure 50. Désir de participation à une formation sur la Pharmacovigilance (n=139) 94
Figure 51. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des EIM selon la méthode Française et de Naranjo (n=212) 109
Figure 52. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition des EIM selon la méthode Française et la méthode de Naranjo (n=166) 110
Figure 53. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des EIM selon la méthode Française et de Naranjo (n=212) 112
Figure 54. Répartition du nombre des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies selon la méthode Française et de Naranjo (n=100) 114
Figure 55. Répartition du degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies selon la méthode Française et la méthode de Naranjo (n=79) 115
Figure 56. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des toxidermies médicamenteuses selon la méthode Française et de Naranjo (n=100) 117
Figure 57. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET selon la méthode Française et de Naranjo (n=20) 120
Figure 58. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition du NET selon la méthode Française et la méthode de Naranjo 121
Figure 59. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET selon la méthode Française, Naranjo et ALDEN (n=20) 123
Figure 60. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon les différentes méthodes d'imputabilité (n=58) 126
Figure 61. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses 127
Figure 62. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon les différentes méthodes d'imputabilité(n=58) 129
Figure 63. Architecture du système « MedVigil-dz » 141
Figure 64. Diagramme de déclaration d'EIM 142
Figure 65. Diagramme de calcul d'imputabilité 143
Figure 66. Diagramme de mise à jour de la base de données et validation par l'administrateur 144

Interface 1. Page d'accueil 145
Interface 2. A propos 145
Interface 3. Authentification de l'utilisateur 146
Interface 4. Inscription de l'utilisateur 146
Interface 5. Page d'accueil du déclarant 147
Interface 6. Interface de déclaration 147
Interface 7. Interface de déclaration (suite) 148
Interface 8. Interface de déclaration (champs médicament) 148
Interface 9. Enregistrement de la déclaration des EIM 149
Interface 10. Récapitulatif du formulaire de déclarations des EIM 149
Interface 11. Page d'accueil de l'administrateur 150
Interface 12. Visualisation du formulaire et du calcul d'imputabilité par l'administrateur 150
Interface 13. Validation de l'imputabilité par l'administrateur 151
Interface 14. Rapport de validation 151

Liste des annexes

Annexe 1. Principaux EIM à connaître 187
Annexe 2. Principales présentations cliniques des toxidermies et principaux médicaments impliqués 192
Annexe 3.Différentes méthodes d'imputabilité 194
Annexe 4. Méthode de Naranjo..... 195
Annexe 5. Méthode Française d'imputabilité 196
Annexe 6. Méthode d'ALDEN 198
Annexe 7. Méthodes d'imputabilité médicamenteuses spécifiques en hépatotoxicité 199
Annexe 8. Méthode CIOMS 200
Annexe 9. Fiche de déclaration du service de Pharmacovigilance EHUO 202
Annexe 10. Questionnaire destiné aux professionnels de santé sur la pharmacovigilance 204
Annexe 11. Version traduite de l'échelle CIOMS pour le type hépatocellulaire des lésions hépatiques induites par les médicaments / les plantes..... 206
Annexe 12. Version traduite de l'échelle CIOMS pour le type cholestatique ou mixte des lésions hépatique induites par les médicaments/les plantes. 208

Table des matières

Remerciements I
Dédicaces II
Liste des abréviations……..……V
Liste des tableaux……....……VII
Liste des figures……....……X
Liste des interfaces……....……..XII
Lise des annexes……....……XIII
Introduction générale..... 1
Revue de la littérature..... 6
Chapitre I : Effets indésirables médicamenteux 7
1. Définition 8
2. Classification 8
2.1. Classification selon la nature 8
2.2. Classification selon la gravité 9
2.3. Classification selon la fréquence de survenue 10
2.4. Classification selon la prévisibilité 10
2.4.1. EIM prévisibles 10
2.4.2. EIM imprévisibles 10
2.5. Classification selon l'évitabilité 11
2.6. Classification selon le mécanisme de survenue 12
3. Facteurs de risque des EIM 14
4. Différents types d'EIM 14
4.1. Toxidermies médicamenteuses 15
4.2. Hépatotoxicité médicamenteuse 16
4.2.1. Hépatotoxicité aigue 16
5. Impact des EIM 17
Chapitre II : Généralités sur la pharmacovigilance..... 19
1. Définition de la pharmacovigilance 20
2. Historique 21
3. Organisation de la pharmacovigilance 21
3.1. A l'échelle internationale 21
3.2. À l'échelle d'un pays 23
3.3. En Algérie 23
4. Processus de la pharmacovigilance 25
4.1. Collecte de données 25
4.1.1. Notification spontanée ou passive 25
4.1.2. Notification encouragée ou stimulée 25
4.1.3. Notification renforcée ou intensive 26
4.1.4. Surveillance active 26

4.2. Evaluation et validation des cas 27
4.3. Utilisation des données analysées 28
Chapitre III : Révolution numérique de la pharmacovigilance 30
1. E-santé : santé électronique 31
2. Différentes technologies utilisées en pharmacovigilance 31
2.1. Notification électronique : e-reporting 32
2.2. Système de gestion des ICSR 33
2.2.1. VigiBase 33
2.2.2. EudraVigilance 34
2.2.3. FAERS 34
2.3. Détection automatisée de signal 34
Chapitre IV : Méthodes d'imputabilité en Pharmacovigilance 38
1. Définition de l'imputabilité 39
2. Critères d'imputabilité 39
2.1. Critères chronologiques 39
2.1.2. Evolution de l'EI à l'arrêt du médicament 40
2.1.3. Réadministration du médicament 40
2.2. Critères sémiologiques 40
2.2.1. Recherche des autres causes connues de l'EIM 40
2.2.2. Facteurs favorisants 41
2.2.3. Résultat d'un examen complementaire pertinent et fiable 41
2.3. Notoriété bibliographique 41
3. Différentes méthodes d'imputabilité 41
3.1. Jugement d'expert 41
3.2. Approches probabilistes (Théoreme de bayes) 42
3.3. Algorithmes 42
3.3.1. Méthodes d'algorithme générales 43
3.3.1.1. Méthode de Naranjo 43
3.3.1.2. Méthode Française 43
3.3.2. Méthodes d'algorithme spécifiques 43
3.3.2.1. Méthodes spécifiques en toxidermies médicamenteuses 44
3.3.2.2. Méthodes spécifiques en hépatotoxicité médicamenteuse 45
4. Avantages et inconvénients des méthodes d'imputabilité 46
Partie pratique 48
Introduction 49
Etape 1 : Etat des lieux de la notification des EIM à l'EHUO 51
1. Contexte de l'étude 52
2. Matériels et Méthodes 52
2.1. Lieu et type et de l'étude 52

2.2. Population de l'étude 52
2.3. Déroulement de l'étude 52
3. Résultats 53
3.1. Caractéristiques des déclarations 53
3.2. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude 56
3.3. Caractéristiques des EIM 59
4. Discussion 62
4.1. Caractéristiques des déclarations 62
4.2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients 64
4.3. Caractéristiques des EIM 66
4.4. Description des principaux EIM 67
5. Limites de l'étude 70
6. Conclusion 70
Etape 2 : Facteurs influençant la notification des EIM à l'EHUO 71
1. Contexte de l'étude 72
2. Matériels et Méthodes 72
2.1. Type de l'étude 72
2.2. Population de l'étude 72
2.3. Déroulement de l'étude 73
2.3.1. Elaboration du questionnaire 73
2.3.2. Analyse des données 73
3. Résultats 74
3.1. Caractéristiques socio-professionnelles du personnel de santé 74
3.2. Connaissances en pharmacovigilance 77
3.3. Attitudes et Pratiques en pharmacovigilance 84
3.4. Avis et attentes en pharmacovigilance 91
4. Discussion 95
4.5. Limites de l'étude 102
5. Conclusion 102
Etape 3: Choix de la méthode d'imputabilité 103
1. Contexte de l'étude 104
2. Matériels et méthodes 104
2.1. Lieu et type de l'étude 104
2.2. Population de l'étude 104
2.3. Déroulement de l'étude 105
2.4. Analyse des données 105
3. Résultats 107
3.1. Nombre de cas calculés 107
3.2. Imputabilité des médicaments dans l'apparition des différents EIM 108

3.3. Imputabilité des médicaments dans l'apparition des toxidermies médicamenteuses.....113
3.4. Imputabilité des hépatotoxicités médicamenteuses 124
4. Discussion 130
4.1. Imputabilité médicamenteuse dans tous les EIM 130
4.2. Imputabilité des toxidermies médicamenteuses..... 132
4.3. Imputabilité des hépatotoxicités médicamenteuses 135
5. Limites de l'étude 136
6. Conclusion..... 136
Etape 4: Conception et implémentation de l'outil informatique 137
1. Contexte de l'étude..... 138
2. Matériels et méthodes..... 138
2.1. Type de l'étude..... 138
2.2. Technologies utilisées 138
2.3. Outils d'évaluation des EIM 138
2.4. Analyse statistique..... 139
3. Processus de développement de l'outil informatique 139
3.1. Analyse de l'existant..... 139
3.2. Choix de l'outil..... 139
3.3. Conception de l'application 141
3.4. Implémentation du logiciel 145
3.5. Expérimentation du logiciel..... 152
4. Discussion..... 154
5. Limites 158
6. Conclusion..... 158
Conclusion générale et perspectives 159
Références bibliographiques 163
Annexes 186
Résumé 210

Introduction générale

Le médicament est une substance active qui soulage, guérit ou augmente les défenses de celui-ci et apporte un bénéfice de santé indéniable. En plus de ses effets bénéfiques, tout médicament peut induire des effets indésirables médicamenteux (EIM) **[Soulaymani Bencheikh R 2016].** Ces derniers sont définis comme des réactions nocives et non voulues à un médicament suite à son utilisation appropriée à des doses normales, mais aussi résultant dans d'autres contextes tels que l'erreur médicamenteuse et son utilisation en dehors des conditions d'autorisation **[European Union Directive 2010].**

Malgré les études approfondies sur les EIM au niveau international, leur nombre exact reste incertain **[Weiss AJ 2018].** Selon une étude de portée générale récente, l'incidence des EIM variait de 6% jusqu'à 80% **[Khalil H 2020]. Kauppila et al**. estiment que les raisons de cette grande variabilité sont liées à des considérations méthodologiques telles que la population étudiée, la zone d'étude et le type d'hôpital **[Kauppila M 2021]**. Ces statistiques correspondent en général à des EIM apparus à l'admission, pendant l'hospitalisation et/ou à la sortie de l'hôpital, mais n'incluent pas ceux qui se produisent en milieu ambulatoire **[Jamie J 2016 ; FDA 2018]**.
En Algérie, hormis une étude faite sur l'incidence de l'hépatoxicité **[Berradia A 2020 a]**, aucune autre sur l'incidence des EIM n'a été publiée.

Dans tous les cas, quel que soit les chiffres avancés, les EIM demeurent un problème de santé publique important. Ils doivent être considérés avec attention car ils sont associés à une cause importante de morbidité et de mortalité et représentent un véritable impact économique pour la collectivité **[Aljadhey H 2016 ; Rieu C 2017 ; Akhideno PE 2018 ; Lodhi I 2020 ; Montané E 2020 ; Insani WN 2021].**

Pour faire face à ce risque iatrogène, de nombreux pays se sont dotés de systèmes de pharmacovigilance chargés de surveiller la survenue d'EIM provoqués par des médicaments, dans le but de sécuriser la thérapeutique **[Buclin T 2019].** Le bon fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur un processus incluant différentes étapes : le recueil des données, l'analyse des cas et enfin leur prise en charge **[Soyer J 2018].**

La collecte de l'information repose sur la notification spontanée des EIM qui constitue actuellement la source majeure d'informations. Cependant, le principal facteur limitant les systèmes de notification spontanée est la sous-déclaration, qui est un phénomène commun à tous les pays. Dans une revue de littérature englobant 37 études faites dans 12 pays, **Hazell L et al.** ont démontré que le taux de sous-déclaration médian était de 94% **[Hazell L 2006].** Les raisons qui contribuent à cette sous-déclaration sont nombreuses et variables selon les pays et sont donc difficiles à individualiser **[Lefort A 2019].** L'ampleur de cette sous-notification et les facteurs qui lui sont associés sont méconnus dans notre pays.

L'autre problème de la notification spontanée est la qualité de l'information. Selon l'organisation mondiale de santé (OMS), la notification d'un EIM doit être bien documentée pour permettre de le décrire adéquatement, de connaitre le médicament incriminé et de procéder à une prise en charge correcte **[Soyer J 2018].**

Pour pallier à ces insuffisances, plusieurs interventions ont été proposées comme des visites régulières aux professionnels de la santé, des études par questionnaire, des interventions éducatives ou encore des systèmes utilisant l'informatique. Dans leur étude, **Ribeiro-Vaz et al.** ont comparé l'impact de 4 approches différentes sur la notification des EIM (utilisation d'un hyperlien, staff entre le personnel de pharmacovigilance et des services cliniques, approche éducative et approche téléphonique). Ils ont conclu que les staffs semblaient être l'intervention la plus efficace, permettant de recevoir des notifications sur les EIM. Cependant, les hyperliens avaient l'avantage de ne pas impliquer les coûts de fonctionnement et constituaient une bonne alternative **[Ribeiro-Vaz I 2016 a].** Dans une revue systématique réalisée en 2016, il a été noté une tendance à la hausse dans l'utilisation de logiciel web dans les projets les plus récents. Il a été également démontré que l'implantation de systèmes de déclaration informatisés doublait en moyenne le nombre de cas rapportés **[Ribeiro-Vaz I 2016 b].**

Après le recueil des données vient l'analyse du cas. Cette étape vise à identifier, si possible, un lien de causalité entre l'effet indésirable (EI) et le médicament incriminé à travers le calcul d'imputabilité **[Rieu C 2017]**. Pour y parvenir, de nombreux chercheurs ont développé différentes méthodes d'évaluation de la causalité des EIM utilisant différents critères **[Agbabiaka TB 2008 ; El Bouazzi O 2020]**.

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients. Par conséquent, aucune n'a été universellement acceptée **[Arida S 2013 ; Kumar A 2020].**

Ces méthodes ont été classés en trois grandes catégories : jugement d'expert, méthodes probabilistes (approches bayésiennes) et algorithmes. Etant simples et reproductibles, ces derniers sont les plus utilisés **[Sadhotra A 2016].** Certains d'entre eux sont applicables à tous les EIM, d'autres spécifiques à certains tels que la toxidermie médicamenteuse et l'hépatotoxicité.

L'un des algorithmes non spécifiques le plus largement utilisé est l'échelle de Naranjo dont la fiabilité et la validité ont été remises en question par un certain nombre de chercheurs **[Smyth RL 2014].** En France et dans d'autres pays Européens et Africains, on privilégie la méthode de Begaud, appelée aussi méthode Française **[Miremont-Salamé G 2016].**

Les méthodes d'imputabilité généralistes utilisées en pharmacovigilance, insuffisamment spécifiques, ne sont pas adaptées à l'analyse individuelle et aux études épidémiologiques de certains EIM graves. C'est pourquoi un score spécifique nommé Algorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis (ALDEN) a été développé dans la Nécrolyse épidermique toxique (NET) (Steven Johnson (STJ)/ lyell), à partir des données de l'étude cas-témoin EuroSCAR **[Lebrun-Vignes B 2015 a ; Negbane AW 2016].** L'échelle du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) a été quant à elle envisagée comme un outil standard d'évaluation de la causalité des lésions hépatiques induites par les médicaments et les plantes **[Danan G 2015].**

En Algérie, aucune procédure, règlement ou circulaire expliquant ou définissant clairement la méthode de calcul d'imputabilité à utiliser n'est disponible.

Même s'ils paraissent simples à utiliser, les algorithmes requièrent un certain niveau de connaissances pour être appliqués **[Arida S 2013].** Dans ce sens, il parait nécessaire de développer des applications ou des logiciels pour les évaluations des EIM assurant la sécurité des médicaments dans les établissements de santé **[Ithnin M 2017].**

A ce jour, hormis quelques travaux réalisés à l'étranger sur l'implémentation d'outils informatiques de calcul d'imputabilité **[Theophile H 2011 ; Ithnin M 2017 ; Tillmann HL 2018 ; Shourick L 2019 ; Chawla S 2019]**, aucun n'a été publié à l'échelle nationale.

Dans ce contexte, vu l'existence d'un service de Pharmacovigilance au niveau de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran (EHUO), nous avons réalisé le présent travail dans cet établissement dont l'objectif principal était de développer un outil informatique de gestion de pharmacovigilance permettant l'optimisation de la notification des EIM et l'amélioration de la sécurité du médicament en milieu hospitalier.

Les objectifs secondaires étaient de:

- Etablir un état de lieux de la notification au niveau de l'EHUO.
- Identifier les facteurs associés à la notification des EIM chez les professionnels de santé de l'EHUO.
- Comparer les différentes méthodes d'imputabilité.

Ce présent travail est organisé en deux parties :

La première partie comportera une revue de littérature qui comporte 4 chapitres abordant les généralités sur les EIM, la pharmacovigilance et son adaptation au monde numérique et les différentes méthodes d'imputabilité.

La deuxième partie concerne la pratique qui décrit les matériels et les méthodes utilisés dans chaque étape et discute les résultats obtenus.

Nous terminons par une conclusion générale et des perspectives à développer pour les futurs travaux.

Revue de la littérature

Chapitre I : Effets indésirables médicamenteux

Le médicament est une substance active qui va interagir avec des fonctions physiologiques, des récepteurs ou des systèmes effecteurs de l'organisme aboutissant à l'effet thérapeutique. Parallèlement à cet effet thérapeutique recherché, le médicament est susceptible de provoquer des risques qu'on appelle « EI » **[Berthelemy M 2014].**

1. Définition

En 1972, l'OMS a défini un EI comme une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une pathologie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » **[WHO 1972].** Depuis 2000, l'EIM concerne aussi les réactions résultant des erreurs médicamenteuses, d'un syndrome de sevrage, d'un syndrome de dépendance, d'un usage abusif ou de la mauvaise qualité du produit et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) tel que le mésusage **[Edwards R 2000].**

Il est important de faire la différence entre un EI et un événement indésirable, puisque ce dernier désigne le dommage survenant chez le patient au cours de sa prise en charge, sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s) **[ANSM 2018].**

2. Classification

Un EIM peut être classé selon plusieurs critères : La nature, la gravité, la fréquence de survenue, la prévisibilité, l'évitabilité ou le mécanisme de survenue.

2.1. Classification selon la nature

En général, les EIM se manifestent sous forme de réactions aiguës. Ils peuvent évoluer également vers une pathologie chronique **[El Bouazzi O 2020].**

Les EIM se manifestent par un ensemble de signes cliniques, de syndromes, d'affections et de symptômes et peuvent prendre l'allure de diverses affections. Ils sont classés selon plusieurs systèmes internationaux de terminologie, on cite : International Classification of Diseases (ICD), Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification (WHO-ART) et la Terminologie of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) **[El Bouazzi O 2020].** Cette dernière terminologie universellement acceptée, comprend des termes historiques de WHO-ART, de ICD et de Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) utilisés dans le passé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis **[Edwards R 2000].**

2.2. Classification selon la gravité

Les EIM ont été classés selon l'échelle modifiée de **Hartwig and Siegel** en trois catégories de gravité : Léger, Sévère et Grave. Cette échelle comporte également 7 niveaux **[Moudgil K 2019] (Tab.I).**

Tableau I. Echelle de gravité de Hartwig and Siegel [Naser SM 2016]

Niveau de gravité		Description
Léger	1	Un EIM qui s'est produit mais sa prise en charge ne nécessite aucun changement du médicament suspect.
	2	L'EIM a nécessité que le médicament suspect soit suspendu, arrêté ou administré d'une autre manière. Aucun antidote ou autre traitement n'a été nécessaire. L'EIM n'a pas entrainé une augmentation de la durée du séjour.
Sévère	3	L'EIM a nécessité la suspension, l'arrêt ou la modification du traitement avec le médicament suspect et/ou l'administration d'un antidote ou d'un autre traitement. L'EIM n'a pas entrainé une augmentation de la durée du séjour.
	4	Tout EIM de niveau 3 qui augmente la durée du séjour d'au moins un jour OU l' EIM a été la cause d'hospitalisation.
Grave	5	Tout EIM de niveau 4 qui nécessite des soins médicaux intensifs.
	6	L' EIM a causé un préjudice permanent au patient.
	7a	L' EIM était indirectement lié au décès du patient.
	7b	L' EIM était directement lié au décès du patient.

2.3.Classification selon la fréquence de survenue

Les EIM peuvent être caractérisés par leur fréquence de survenue selon une échelle adoptée. **(Tab. II) [CIOMS 1999].**

Tableau II. Classification des EIM selon la fréquence de survenue [CIOMS 1999]

Type de fréquence	% (Pourcentage des sujets exposés au médicament)
Très fréquent	≥ 10
Fréquent	≥1% et < 10
Peu fréquent	≥0.1 % et < 1
Rare	$< 10^{-3}$
Très rare	$< 10^{-4}$
Indéterminé	Noté avec un *(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

2.4.Classification selon la prévisibilité

Les EIM ont été classés selon leur prévisibilité en deux catégories : prévisibles et imprévisibles.

2.4.1. EIM prévisibles

Ce sont des effets dont la survenue est a priori en rapport avec une des propriétés pharmacologiques du médicament, qu'il s'agisse de celle mise à profit dans l'indication thérapeutique (effet thérapeutique ou principal) ou d'une propriété annexe (effet secondaire ou latéral). Ces effets sont le plus souvent dose-dépendants, ce qui explique qu'ils soient couramment observés chez un nombre non négligeable de sujets traités. De ce fait, les EIM prévisibles ont la possibilité d'être identifiés au cours du développement clinique du médicament avant l'AMM et sont souvent mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) **[Rieu C 2017 ; El Bouazzi O 2020].**

2.4.2. EIM imprévisibles

Ce sont des effets dont la nature, la gravité ou la fréquence ne concordent pas avec le RCP ou des effets qui ne peuvent être apparemment expliqués par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament **[Rieu C 2017 ; El Bouazzi O 2020].**

2.5.Classification selon l'évitabilité

La notion d'évitabilité a été introduite en pharmacovigilance, afin de répertorier et décrire les EIM pouvant être prévenus et diminuer ainsi le risque médicamenteux. Les critères de **Schumock et Thornton** ont été établis pour évaluer le caractère évitable des EIM. Ils comportent trois sections : Tout à fait évitable, probablement évitable et non évitable. La section A comprend cinq questions et la section B quatre. Toutes les réponses sont classées par "Oui" ou "Non". Les EIM sont "tout à fait évitables" si la réponse est "oui" à une ou plusieurs questions de la section A. Si les réponses sont toutes négatives, on passe à la section B. Les EIM sont "probablement évitables" si la réponse est "oui" à une ou plusieurs questions de la section B. Si les réponses sont toutes négatives, les EIM sont classés comme non évitables **[Iftikhar S 2018]** (**Tab.III**).

Tableau III. Échelle de Schumock et Thornton modifiée [Shajahan J 2018]

Section A : Tout à fait évitable
Y avait-il des antécédents d'allergie ou des réactions antérieures au médicament ?
Le médicament en question était-il inapproprié pour l'état clinique du patient ?
La dose, la voie ou la fréquence d'administration était-elle inappropriée pour l'âge, le poids ou l'état de santé du patient ?
Une concentration sérique toxique du médicament (ou un test de surveillance en laboratoire) a-t-elle été documentée ?
Y avait-il un traitement connu pour l'EI du médicament ?
Section B : Probablement évitable
Y avait-il un suivi thérapeutique ou d'autres tests de laboratoire nécessaires qui n'ont pas été effectués ?
Une interaction médicamenteuse a-t-elle été impliquée dans l'apparition de l'EI?
La réaction indésirable au médicament a-t-elle été due à une mauvaise observance du patient ?
Y avait-il des mesures préventives non prescrites ou administrées au patient ?
Section C : Non évitable

2.6.Classification selon le mécanisme de survenue

En 1977, Rawlins et Thompson ont suggéré de classer les EIM en 2 groupes (A et B) selon le mécanisme de survenue. En 2000, Hartigan-Go et Wong ont ajouté d'autres catégories à cette classification (C, D, E et F) **(Tab.IV)**. Cette classification permet une meilleure caractérisation des EIM et propose une conduite à tenir adaptée à chaque type d'EIM **[El Bouazzi O 2020].** Il existe une autre classification proposée par Will et Brown. Cette dernière est divisée en neuf catégories (A, B, C, D, E, F, G, H et U) afin de surmonter les limites de la classification de Rawlins et Thompson **[Amer Khan MD 2013] (Tab.V).**

Tableau IV. Classification des EIM selon Rawlins et Thompson [Edwards R 2000 ; Faure S 2014]

Type	Mécanisme	Caractéristique	Exemple	Conduite à tenir
Type A « Augmented »	Dose-dépendant	-Fréquent -Mécanisme pharmacologique -prédictible - mortalité faible	Mécanisme principal : hypotension sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) Mécanisme secondaire : Toux sous IEC, par libération de bradykinine	-Réduire la dose ou arrêt du traitement -Tenir compte des effets des traitements concomitants
Type B « Bizzare »	Non dose-dépendant	-Rare -Mécanisme non pharmacologique -Imprédictible -Mortalité importante	Réaction immunoallergique : Syndrome de lyell avec les anti-inflammatoires non stéoidiens Réaction idiosyncrasique : hyperthermie maligne	Arrêt du médicament et l'éviter à l'avenir
Type C « Continuous »	Dose-dépendant et temps dépendant	-Rare -Toxicité chronique	Toxicité cardiaque après la prise d'anthracylines	Réduire la dose ou suspendre le traitement ; le sevrage peut devoir être prolongé.
Type D « Delayed »	Temps dépendant	-Rare -Souvent dose-dépendant -Apparait tardivement à distance de la prise	Cancer de vagin chez les filles dont les mères étaient sous diethylstilbestrol	Souvent intraitable
Type E « End of use»	Par arrêt	-Rare -Il s'agit de réactions témoignant d'un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt brutal de médicament	Opiacés, benzodiazépines, béta bloquants,……	Réintroduire et suspendre lentement
Type F « Failure »	Par échec thérapeutique	-Courant -Dose-dépendant -En rapport avec l'absence d'efficacité du médicament due souvent à une interaction	Inefficacité d'un contraceptif oral lors de la prise concomitante de millepertuis	-Augmenter la dose -Tenir compte des effets des traitements concomitants

Tableau V. Classification des EIM selon Will et Brown [Amer Khan MD 2013]

Type	Caractéristiques	Exemples
Type A (Augmented)	-Relativement courant -Pharmacologiquement prévisible -Relatif à la dose - S'améliore lorsque le médicament est suspendu	-Hypoglycémie avec sulfonylurées -Bradycardie avec les bêtabloquants.
Type B (Bugs)	-Implique une interaction avec le micro-organisme -Prévisible sur le plan pharmacologique -S'améliore lorsque les médicaments sont retirés	-Caries dentaires avec des comprimés enrobés de sucre - Résistance due à l'utilisation excessive d'un antibiotique, etc.
Type C (Chemical)	-En rapport avec la concentration de médicaments -Une réaction d'irritation	-Réaction d'extravasation -Phlébite, etc.
Type D (Delivery)	- Causé par la méthode d'administration ou la nature de la formulation -S'améliore si le médicament est retiré ou si la méthode d'administration est modifiée.	Infection au site d'injection, etc.
Type E (Exit)	-Pharmacologiquement prévisible -N'apparait que lorsque le médicament est arrêté ou que la dose est réduite -S'améliore si le médicament est réintroduit	Réactions de sevrage dues aux opiacés, benzodiazépines, clonidine, b-bloquants, etc.
Type F (Familial)	Ne se produit que chez les personnes génétiquement prédisposées médicament due souvent à une interaction	Anémie hémolytique avec primaquin chez les personnes déficientes en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), etc.
Type G (Genotoxicity)	Cause des dommages génétiques irréversibles	Agents tératogènes comme la thalidomide causant des dommages génétiques chez le fœtus, etc.
Type H (Hypersensitivity)	-Nécessite l'activation du système immunitaire -S'améliore si le médicament est arrêté	-Anaphylaxie avec la pénicilline -Réactions cutanées allergiques avec des antibitiques, etc.
Type U (Unclassified)	Mécanisme inconnu	-Troubles du goût avec la simvastatine -Nausées et vomissements avec les anesthésiques gazeux, etc.

3. Facteurs de risque des EIM

Un "facteur de risque" d'un EIM est un facteur susceptible d'accroître la possibilité de survenue d'EIM. Plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans la survenue d'EIM, certains sont communs à tous les EIM et à plusieurs classes thérapeutiques de médicaments, tandis que d'autres sont spécifiques à une classe. Les principaux facteurs sont représentés sur la **figure1**. Ces facteurs peuvent êtres liés au médicament, au patient, au prescripteur ou au système de la santé et son organisation **[Benkirane R 2006 ; Alomar MJ 2014]**

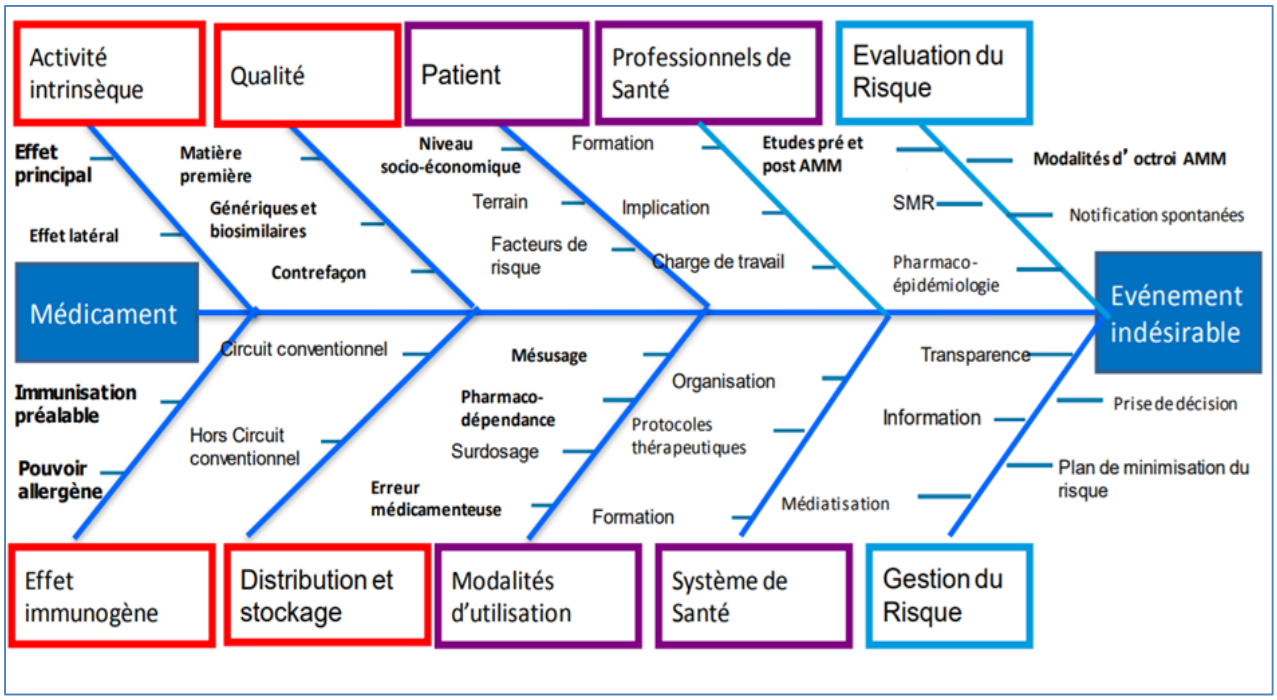


Figure 1. Facteurs contributifs aux EIM [Ouedraogo A 2018]

4. Différents types d'EIM

Les EIM peuvent se manifester par un ensemble de signes cliniques, de syndromes, d'affections et de symptômes. Certains systèmes ou organes semblent être plus fréquemment touchés que les autres. Parmi ces EIM, on retrouve les toxidermies médicamenteuses et l'hépatotoxicité médicamenteuse **[El Bouazzi O 2020].** Les autres EIM les plus importants à connaitre en clinique sont représentés sur l'**annexe 1**.

4.1.Toxidermies médicamenteuses

Les toxidermies sont des manifestations cutanées résultant de l'administration systémique de médicaments. Elles sont, au premier abord, des incidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques. Elles recouvrent un large éventail de tableaux cliniques. Leur délai de survenue variable provient des différents mécanismes immunologiques impliqués et rend leur diagnostic spécifique difficile **(Annexe 2).** Même si pour beaucoup elles sont synonymes d'allergie, la réalité est bien différente. A leur diversité sémiologique, correspondent des mécanismes physiopathologiques variés qui conditionnent leurs prises en charge diagnostiques et thérapeutiques. En effet, la grande majorité des toxidermies est d'évolution bénigne, pouvant parfois ne pas obligatoirement contre-indiquer le médicament responsable. Elles regroupent l'exanthème maculopapuleux (EMP) et l'urticaire. Par contre, certaines sont graves, mettent en jeu le pronostic vital et constituent ainsi de véritables urgences dermatologiques. Elles sont représentées par la pustulose exanthémateuse aigue généralisée (PEAG), le drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) et le NET qui regroupe le STJ et le syndrome de Lyell **[Duong T 2010 ; Bourrain JL 2017].**

La mise en évidence de l'agent causal est d'autant plus difficile que le patient est souvent polymédiqué. L'examen histologique ne permet pas d'établir le diagnostic étiologique de la toxidermie. En général, la suppression du médicament responsable entraîne la guérison en quelques jours ou quelques semaines et confirme le diagnostic. La corticothérapie locale améliore parfois les symptômes. La corticothérapie générale n'a pas en général d'indication **[Fennira F 2019].**

L'immunodépression, les pathologies auto-immunes ainsi que certains génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité sont les principaux facteurs de risque des toxidermies.

Toutes les classes médicamenteuses peuvent être à l'origine de toxidermies, en particulier les antibiotiques, les anticonvulsivants, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste. Les chimiothérapies peuvent être aussi à l'origine de réactions cutanées localisées ou systémiques par le biais de mécanismes toxiques ou immunoallergiques. Leur toxicité touche les muqueuses (xérose, mucite), les phanères (alopécie, hirsutisme, hypertrichose, pigmentations unguéales, onychodystrophie), mais implique aussi des nécroses ou des extravasations aux points d'injection **[Duong T 2010 ; Lebrun-Vignesa B 2015 b]**.

4.2. Hépatotoxicité médicamenteuse

Du fait de son rôle prépondérant dans le métabolisme des agents iatrogènes, le foie est une cible de choix pour l'action toxique de nombreux médicaments. Les médicaments peuvent entrainer pratiquement toutes les formes d'atteintes hépatiques et biliaires non iatrogènes. Les hépatopathies médicamenteuses peuvent être aiguës ou chroniques [**Fromenty B 2010 ; Fontana Robert J 2010]** (**Fig.2**).

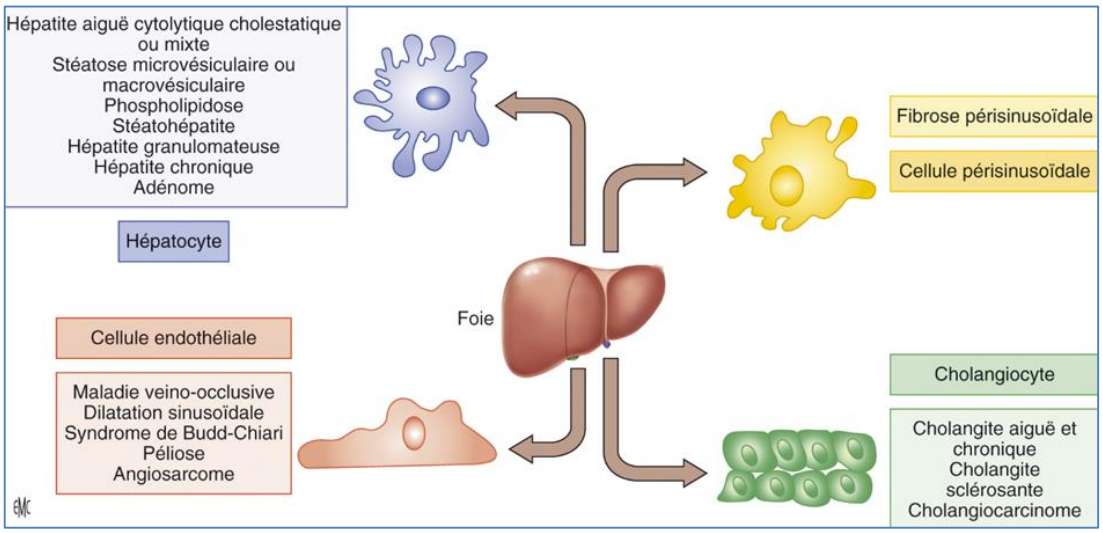


Figure 2. Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse [Meunier L 2018]

4.2.1. Hépatotoxicité aigue

On parle d'hépatotoxicité aiguë face à une affection d'évolution rapide caractérisée par l'installation des lésions réversibles. Elle peut se compliquer en forme fulminante. Elle constitue les atteintes les plus fréquentes **[Mégarbane B 2007 ; Goldman L 2020].**

Il est habituel de classer les atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses en trois groupes, cytolytiques, cholestatiques ou mixtes, en fonction du rapport (R) entre les activités sériques de l'alanine aminotransaminase (ALAT) et des phosphatases alcalines (PAL) (tous les deux sur la limite supérieure normale (N)). Si le taux des ALAT n'est pas disponible, on peut utiliser le taux des activités sériques de l'aspartate aminotransférase (ASAT) **[Moul el bab H 2009] (Tab.VI).**

Tableau VI. Classification biochimique des atteintes hépatiques aigues [Moul el bab H 2009]

Cytolytique	Cholestatique	Mixte
Elévation isolée de l'activité sérique de ALAT> 2N ou R>5	Elévation isolée sérique de l'activité de PAL >2N ou R<2	2<R<5

R = (valeur ALAT ÷ ALAT(N)) / (valeur PAL ÷ PAL (N)).

4.2.2. Hépatotoxicité chronique

Une atteinte hépatique chronique est une atteinte qui persiste au moins 6 mois. Dans plus de 5% des cas, l'atteinte hépatique persiste même après arrêt du médicament suspect. Une atteinte hépatique chronique peut prendre plusieurs formes telles que la Stéatose hépatique non alcoolique, la stéatose avec acidose lactique, le syndrome d'obstruction sinusoïdale (maladie veino-occlusive), l'hyperplasie nodulaire régénérative, les tumeurs hépatiques, la cirrhose, le syndrome de BUDD-CHIARI ou la péliose. Les médicaments peuvent être responsables d'autres formes d'hépatotoxicité chronique telles que la cholangite sclérosante et la lithiase biliaire cholestérolique **[Kere Sanghata M 2008 ; Stine JG 2015].**

5. Impact des EIM

Une méta-analyse de **33** études prospectives aux États-Unis, réalisée entre 1966 et 1996, a montré que **15,1%** des patients hospitalisés ont souffert d'un évènement indésirable avec environ **106000** décès au cours de cette période **[Chittaro C 2015]**. Ces EIM ont été reconnues d'ailleurs comme la **4ème** cause de décès dans ce pays **[Insani WN 2021].** Selon une autre étude réalisée dans le même pays, il a été estimé que **5 %** à **10%** des patients pouvaient souffrir d'un EIM à l'admission, pendant l'admission mais aussi à la sortie de l'hôpital **[Jamie J 2016].** En Angleterre, une étude évaluant **18820** patients a révélé que **6,5%** des hospitalisations étaient directement causées par un EIM. Un autre travail a montré que **15,8%** des patients hospitalisés avaient développé un évènement indésirable au cours de leur hospitalisation **[Insani WN 2021].** En Arabie Saoudite, une étude portant sur un seul hôpital a rapporté une incidence de **8,5** cas d'EIM pour **100** admissions. Au Maroc, une étude transversale a rapporté une incidence de **4,2** pour **100** admissions **[Aljadhey H 2016].**

Au vu de leur incidence, les EIM représentent un véritable impact économique pour la collectivité **[Rieu C 2017].** Par exemple, au Royaume-Uni, l'incidence des évènements indésirables médicamenteux parmi les patients admis était de **6,5%** et les admissions liées aux évènements indésirables médicamenteux ont coûté au National Health Scheme jusqu'à **466** millions de livres sterling par an, soit **0,62 %** du budget annuel de la santé avec un taux de mortalité de **2%**. La durée du séjour à l'hôpital a été également augmentée par les évènements indésirables médicamenteux où l'équivalent de 7 hôpitaux de 800 lits pouvaient être occupés par ces patients **[Lodhi I 2020 ; Akhideno PE 2018].**

La détection des EIM se fait tout au long de la vie d'un médicament. Cependant, les données recueillies au cours du développement de ce dernier, non cliniques et cliniques, sont insuffisantes pour connaître le profil de risque de cette molécule d'intérêt thérapeutique, d'où la nécessité de surveiller le médicament après son AMM à travers le système de pharmacovigilance.

Chapitre II :

Généralités

sur la pharmacovigilance

Réalisés sur un échantillon restreint et dans des conditions privilégiées, les essais précliniques et cliniques ne peuvent déceler tous les EIM possibles. Il est donc impossible de connaitre tous les dangers que présente un médicament avant qu'il ne soit mis sur le marché. Pour cela, dès l'obtention d'une AMM, débute une surveillance post-commercialisation réalisée dans les conditions pratiques d'utilisation clinique définissant ainsi la pharmacovigilance **[Vial T 2016].**

1. Définition de la pharmacovigilance

Selon l'OMS, la pharmacovigilance est définie comme la science pharmacologique relative à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des EIM ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments. Elle prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré, tant dans le cadre de l'utilisation conforme ou non aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement, que dans le cadre des procédures de recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Les produits concernés vont au-delà des médicaments conventionnels et comprennent également les médicaments à base de plantes, d'autres produits traditionnels et complémentaires, les produits biologiques, les vaccins, les produits sanguins et éventuellement les dispositifs médicaux **[OMS 2019] (Fig.3).**

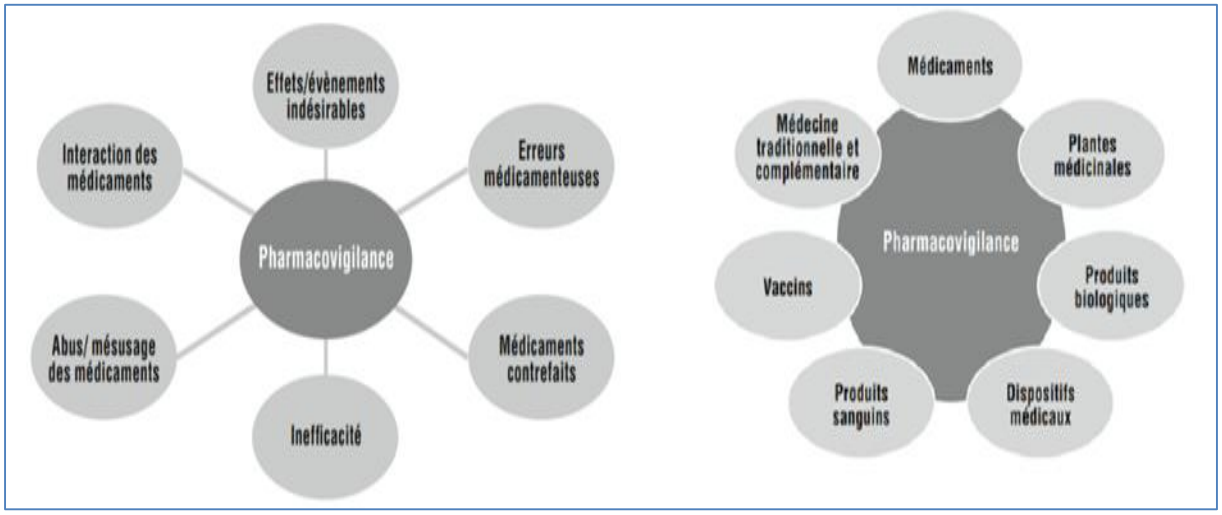


Figure 3. Champs d'application de la pharmacovigilance [OMS 2019]

2. Historique

L'histoire de la pharmacovigilance remonte à plus de 50 ans, quand l'OMS a adopté, lors de sa 16ème assemblée tenue en 1963, une résolution mettant en place des échanges internationaux concernant les EIM. Cette initiative a fait suite à plusieurs drames médicamenteux notamment celui du Thalidomide qui a marqué l'année 1960. Ce médicament, commercialisé en 1956, fût principalement utilisé comme hypnotique/sédatif puis, un peu plus tardivement, comme anti-nauséeux chez la femme enceinte. L'histoire a enregistré plus de 12000 malformations congénitales, causées par le Thalidomide, dont la phocomélie (arrêt du développement d'un ou de plusieurs membres) était la plus caractéristique, et cela principalement en Europe, en Australie et au Canada. L'onde de choc générée par le Thalidomide a entrainé d'importantes réactions dans le monde. En 1968, l'OMS a mis en place, lors de sa 20ème assemblée, un système international de surveillance des EIM « International Drug Monitoring » **[Caron J 2016].**

3. Organisation de la pharmacovigilance

Un bon système de pharmacovigilance doit être capable d'identifier et d'évaluer rapidement les divers risques associés à l'utilisation des médicaments et d'assurer une communication adéquate sur ces risques afin de faciliter la prise de décision aux différents niveaux du système sanitaire. Pour un fonctionnement effectif, l'OMS recommande la mise en place d'un système de pharmacovigilance dans chaque pays autour des bases suivantes : un cadre législatif fourni par un organisme national de réglementation pharmaceutique, un centre de pharmacovigilance, une culture de la notification des EIM et la collaboration entre les différents acteurs tout en intégrant les ressources au niveau national et international **[Gbégo Tossa HM 2017].**

3.1. A l'échelle internationale

Le programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale a débuté avec la participation de dix pays. Il s'est ensuite élargi pour atteindre 157 pays participants en 2018. Ce programme comprend le siège de l'OMS à Genève, les centres de collaboration de l'OMS et un réseau de centres nationaux **[CAPM 2012 ; Ouedraogo A 2018].**

En plus d'être responsable des aspects politiques et de l'échange d'informations relatives à la sécurité et à l'innocuité des médicaments, entre l'OMS et le réseau des centres nationaux, le siège de l'OMS s'occupe du support technique pour les pays membres.

Chaque pays participant au programme de l'OMS est doté d'un centre national de pharmacovigilance désigné par le ministre de la santé ou son équivalent et chargé du maintien des contacts avec l'OMS quant aux questions relatives à la sécurité des médicaments.
Avec l'augmentation continue de ses états membres et pour répondre au besoin de support technique auprès des États Membres, l'OMS a créé les Centres Collaborateurs **[CAPM 2021].**

L'Uppsala Monitoring Center (UMC) a été le premier centre collaborateur de l'OMS à être créé pour la pharmacovigilance lorsque, en 1978, la responsabilité scientifique et technique du programme de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments a été transférée à la Suède. Le Centre est une organisation indépendante, autofinancée et sans but lucratif. L'UMC détient et maintient la plus grande base de données mondiale de rapports individuels de sécurité (ICSR), connue sous le nom de VigiBaseTM, au nom de l'OMS et de ses États membres. L'UMC fournit un soutien technique et des conseils aux centres nationaux en matière de pharmacovigilance. L'UMC développe et soutient les pays avec des outils de déclaration et de gestion des données tels que VigiFlow, un système basé sur le web qui intègre les normes internationales pour enregistrer et gérer les ICSR dans de nombreux centres nationaux **[Uppsala Monitoring Center 2010 ; WHO 2021].**

Le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) a été nommé en 2011, Centre Collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance. Le CAPM aide l'OMS à renforcer les capacités des pays de la Méditerranée orientale, francophones et arabes. Il facilite les cours de formation régionaux et nationaux dans cette zone géographique et soutient également les fonctions normatives visant à promouvoir la sécurité des patients. Le CAPM est également impliqué dans des projets visant à intégrer les systèmes de notification de la sécurité des patients dans différents types d'établissements de santé et la pharmacovigilance dans les programmes de santé publique tels que les programmes de traitement de la tuberculose multirésistante. Le CAPM aide l'OMS à élaborer des directives, des outils et des méthodes appropriés pour détecter et réduire au minimum les erreurs de médication grâce à la pharmacovigilance. Le Centre étudie et évalue également la performance et le développement des systèmes de pharmacovigilance en Afrique **[CAPM 2021 ; WHO 2021]**.

En 2017, le Pharmacovigilance Program of India (PvPI), à Ghaziabad, en Inde, est devenu un centre collaborateur de l'OMS. Le centre PvPI aide l'OMS en la soutenant dans l'élaboration d'outils et de lignes directrices pertinents pour améliorer les pratiques de pharmacovigilance dans les pays à revenu faible ou intermédiaire d'Asie et au-delà. Il contribue au renforcement des capacités des États membres de l'OMS pour établir des systèmes de pharmacovigilance de haute qualité pour les produits médicaux. Il fournit également un soutien scientifique aux pays pour la pharmacovigilance dans les programmes de santé publique (par exemple, la tuberculose, les maladies tropicales négligées, les maladies à transmission vectorielle, le Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA), le programme de vaccination, ...) et les questions réglementaires **[WHO 2021].**

3.2. À l'échelle d'un pays

Au sein d'un pays, deux types de pharmacovigilances coexistent et travaillent en symbiose : la pharmacovigilance officielle et la pharmacovigilance industrielle.

- **La pharmacovigilance officielle :** est exercée par les autorités sanitaires et repose sur le développement d'un centre de pharmacovigilance ainsi que la présence d'une autorité nationale de réglementation des médicaments efficace, apte à réagir aux signaux émanant du centre et à prendre les mesures réglementaires nécessaires.
- **La pharmacovigilance industrielle :** toute industrie pharmaceutique est dans l'obligation de développer une pharmacovigilance structurée en son sein et de déclarer tout EI lié aux produits qu'elle commercialise aux autorités sanitaires chargées de la pharmacovigilance **[CAPM 2012].**

3.3. En Algérie

En Algérie, la pharmacovigilance est organisée de façon centralisée par le Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance (CNPM). Le CNPM est sous l'égide du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) et l'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP). Créé par le décret exécutif n° 98-192 du 03 juin 1998 portant création, organisation et fonctionnement d'un CNPM, le centre a pour mission la surveillance des réactions indésirables dues à l'usage des médicaments mis sur le marché et la réalisation de toute étude ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.

Le CNPM travaille en collaboration avec différents partenaires situés à deux niveaux : local et national **(Fig.4)**.

- Au niveau local : Les professionnels de la santé, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH), l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), le Centre National de Toxicologie (CNT) et l'Industrie Pharmaceutique.
- Au niveau National : Les Collaborateurs Techniques régionaux des différentes wilayas du pays (formés par le CNPM), les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, etc… **[CNPM 2019].**

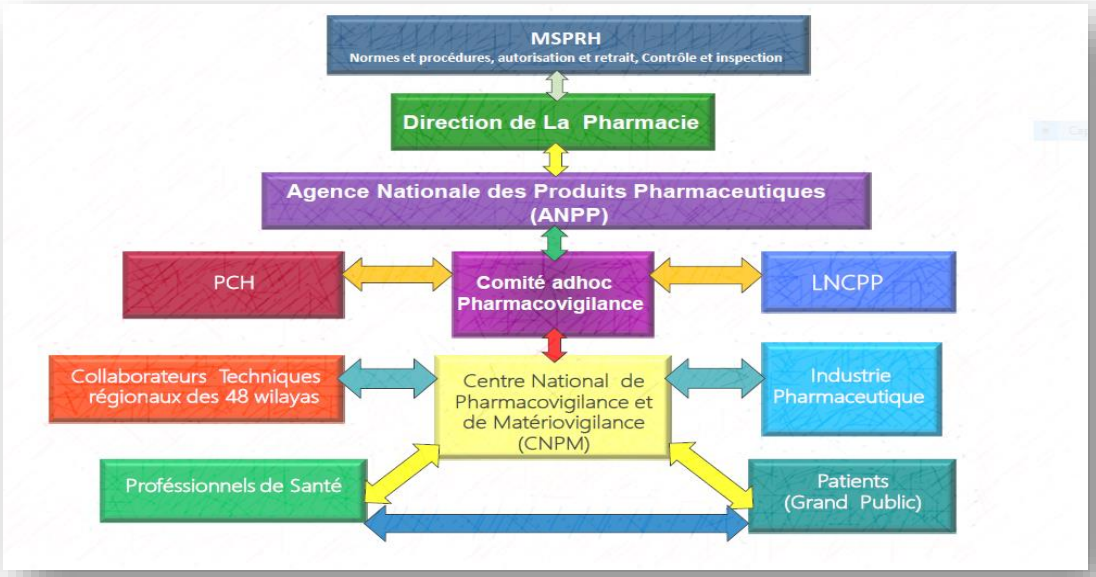


Figure 4. Organisation de la pharmacovigilance en Algérie [CNPM 2021 a]

En plus du CNPM, les autres acteurs de la pharmacovigilance algérienne sont :

- L'ANPP **:** Cette agence est chargée de veiller au contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits pharmaceutiques, à l'évaluation de leurs rapports bénéfices/risques ainsi qu'au bon fonctionnement du système de veille pharmaceutique **[JO 2020].**
- Le service de Pharmacovigilance de l'EHUO : c'est le seul service de pharmacovigilance hospitalier sur le territoire national. Il participe à la pharmacovigilance par le recueil des déclarations des EIM et par la mise en place de mesures correctives **[EHUOran 2021].**

4. Processus de la pharmacovigilance

Le fonctionnement de la pharmacovigilance combine les principales activités dont la collecte de données, l'évaluation et la validation des cas et l'utilisation des données analysées.

4.1. Collecte de données

La collecte de données concerne tout évènement indésirable mineur ou grave coïncidant avec la prise d'un produit de santé ; on parle d'ICSR. Il s'agit du format et du contenu de la soumission d'une déclaration individuelle d'EI suspecté lié à un médicament, survenu chez un seul patient à un moment précis **[EMA 2017].** On distingue à cet effet plusieurs sources de données.

4.1.1. Notification spontanée ou passive

C'est la source d'information la plus utilisée et la moins onéreuse. Elle repose majoritairement sur les déclarations d'EIM signalés par les professionnels de santé, les patients, les associations de patients et les industriels. Elle se fait au moyen d'une fiche de notification préétablie comportant quatre rubriques essentielles à savoir : Le patient, l'évènement indésirable, le(s) médicament(s) ou autres produits de santé pris par le patient et le notificateur **[Ameye T 2015].** Etant la pierre angulaire de tout système de pharmacovigilance, la notification spontanée permet de détecter tous les EIM même ceux nouveaux ou rares. Cependant, elle présente plusieurs limites qui sont principalement liées à la sous-déclaration, ne permettant pas ainsi une collecte exhaustive des cas survenus **[OMS 2019].** Pour cela, de plus en plus de pays ont instauré des réglementations imposant la déclaration obligatoire aux professionnels de santé comme le cas de l'Algérie **[Théophile H 2011 ; ART 177 2018].**

Malgré son rôle essentiel dans la pharmacovigilance, la notification spontanée doit être complétée par d'autres méthodes de notifications plus sensibles pour une meilleure mesure de l'incidence des EI des médicaments **[Gbégo Tossa HM 2017].**

4.1.2. Notification encouragée ou stimulée

Ce type de notification est à la limite entre les méthodes passives et actives. Différents procédés sont utilisés pour favoriser la notification par les professionnels de santé. Il peut s'agir d'appels ou de visites régulières réalisées auprès d'une équipe de soins dans le but d'encourager leur vigilance quant à la détection des EIM **[Ameye T 2015]**.

Bien que ces méthodes améliorent la notification, elles présentent les limites des méthodes passives, c'est à dire une notification sélective de certains médicaments avec des informations souvent incomplètes **[Thurin N 2014].**

4.1.3. Notification renforcée ou intensive

Dans la notification renforcée, la demande est adressée aux professionnels de santé prescripteurs du ou des médicaments en question, préalablement identifié(s). Un exemple de notification « renforcée » : la Prescription Event Monitoring (PEM) et la Cohorte event monitoring (CEM).

La PEM est une méthode intensive non interventionnelle de surveillance de la sécurité des médicaments nouvellement autorisés après leur mise sur le marché sans un groupe de contrôle. Les prescripteurs d'un nouveau médicament reçoivent un questionnaire, plusieurs mois après la mise sur le marché, dans lequel ils renseignent les évènements indésirables qu'ils ont constatés, en lien avec le médicament en question **[Ferreira G 2007].**

La CEM est une méthode intensive de surveillance post-marketing de la sécurité des médicaments. La méthode est basée sur la surveillance des événements sur ordonnance, qui a débuté dans les années 1970 et a, depuis, été adaptée par l'OMS pour surveiller la sécurité des médicaments utilisés dans les programmes de santé publique. La CEM a pour but de recenser tous les événements indésirables survenant dans un groupe défini de patients après le début d'un traitement avec un médicament spécifique au cours d'une pratique clinique de routine **[Suku CK 2015].**

4.1.4. Surveillance active

Sous forme d'enquêtes épidémiologiques spécifiques, la surveillance active permet de contrôler ou confirmer des EIM. Elle permet aussi d'avoir des données plus complètes que celles obtenues avec la surveillance passive. Une fois l'hypothèse de relation de cause à effet formulée, elle est incontournable pour valider les signaux détectés par le biais des notifications spontanées. Néanmoins, elle présente des limites : souvent trop coûteuse et trop longue à réaliser, généralement elle cible un seul médicament et n'est pas adaptée aux situations d'urgence **[Dematteis M 2012].**

Elle comprend les études de cohorte ou des études cas-témoin.

- **Le suivi de cohorte :** est une étude prospective qui permet d'identifier en population réelle après mise sur le marché, l'incidence vraie des EI d'un médicament.
- **L'étude cas-témoin :** est une méthode plus rapide et moins coûteuse que la cohorte et adaptée aux EIM rares ou à ceux ayant une longue période de latence. Elle permet également d'étudier à côté du médicament d'autres facteurs de risque **[Montastruc JL 2006].**

La **figure 5** relate les différentes populations étudiées lors de l'utilisation des principales grandes méthodes en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie.

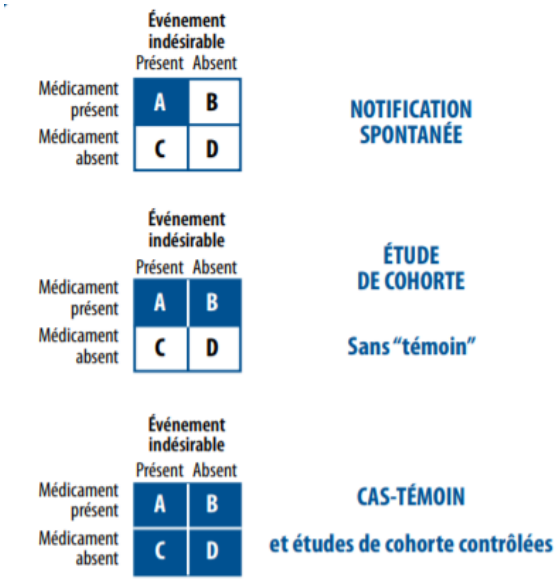


Figure 5. Populations étudiées avec les principales méthodes utilisées en pharmacovigilance [Sommet A 2007]

Les autres sources d'informations peuvent être les bases de données médicales (les dossiers médicaux, données de l'assurance maladie, les registres de suivi des patients). N'étant pas exemptes de défaut, ces méthodes peuvent entrainer des biais de sélection, être très couteuses et lourdes à gérer **[Gbégo Tossa HM 2017].**

4.2. Evaluation et validation des cas

Les centres nationaux de pharmacovigilance sont responsables de l'évaluation des EIM notifiés. Cette évaluation nécessite une expertise des évaluateurs et est conditionnée par la qualité de la notification (exhaustivité et intégrité des données : Un ICSR valide doit comprendre au moins un déclarant identifiable, un seul patient identifiable, au moins un EI suspect et au moins un médicament suspect). Par ailleurs, il faut nécessairement faire une étude d'imputabilité, c'est-à-dire déterminer le lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'EI chez le patient **[Gbégo Tossa HM 2017].**

4.3. Utilisation des données analysées

Une fois validées, les données reçues sont transmises à la base de données sous forme de rapports de ICSR à la base de données Vigibase. En retour, les centres nationaux de pharmacovigilance reçoivent les résultats par l'UMC, qui seront utilisés pour la prise d'action appropriée. Les informations concernant les différentes mesures issues de l'analyse des données doivent être communiquées aux professionnels de santé.

La communication effective est essentielle en pharmacovigilance. Elle permet à partir de données probantes de rectifier les idées préconçues et erronées sur l'usage de certains médicaments. De plus, elles peuvent servir à la recherche de la cause, la modification de la règlementation par rapport à un médicament, la génération ou la validation de signaux concernant les EIM **[Gbégo Tossa 2017 ; OMS 2019].** L'OMS définit un signal comme « l'information sur une relation possible entre un EI et un médicament, la relation étant inconnue ou mal documentée à ce jour ». Un signal doit être validé au moyen d'une enquête (après analyse) et les conclusions conduiront à d'éventuelles mesures correctives pour une meilleure utilisation du produit étudié telles que l'envoi d'une lettre d'information aux médecins, l'ajout d'informations dans le résumé des caractéristiques du RCP, la restriction de ses indications voire le retrait du médicament **[Bousquet C 2006].** D'ailleurs, de sa première fonction historique (alertes et évaluation du lien de causalité), la pharmacovigilance a évolué vers des activités nouvelles à forte connotation sociale et épidémiologique : informations, quantification, minimisation et prévention du risque. Ainsi est née la notion de plan de gestion des risques (PGR), stratégie de surveillance globale, prospective et proactive, associée à une minimisation des risques adaptés à chaque problème.

Les PGR concernent désormais le médicament durant toute sa vie et doit s'envisager comme une surveillance continue et toujours renouvelée du risque médicamenteux. Ils sont généralement établis au moment de l'AMM du médicament mais, peuvent, au cas par cas, en fonction des circonstances, être mis en place après la mise sur le marché du médicament. Ils concernent par exemple des produits présentant des risques qu'ils soient avérés ou potentiels ou encore des médicaments utilisables dans des situations à risque particulières (sujets très âgés, enfants…) ou enfin des substances aux enjeux (médicaux, économiques, sociétaux…) particulièrement forts **[Sommet A 2007].**

La **figure 6** illustre cette nouvelle conception de surveillance permanente, proactive et orientée des risques.

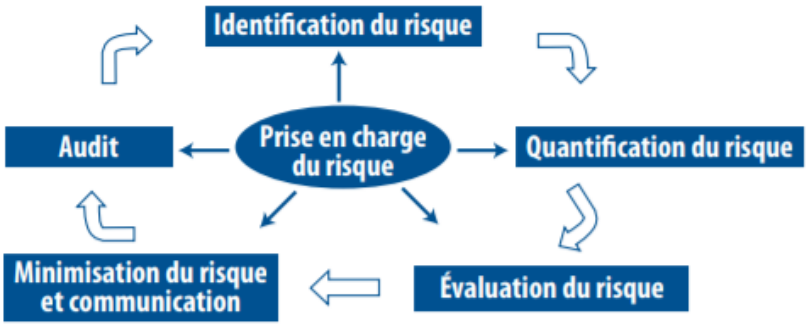


Figure 6. Schéma de fonctionnement des PGR [Sommet A 2007]

La pharmacovigilance, malgré tous les obstacles qu'elle rencontre, garde toujours son dynamisme et continue à jouer un rôle crucial dans la protection des patients.

Aujourd'hui, avec l'attention accrue portée à l'accélération de l'approbation des médicaments et la quantité massive de données générées quotidiennement, la pharmacovigilance s'est penchée vers la transformation numérique.

Chapitre III :

Révolution numérique

de la pharmacovigilance

Étant donné le rôle stratégique des systèmes de pharmacovigilance et le nombre croissant de sources de données sur la sécurité et de rapports d'EIM, les solutions technologiques paraissent comme un élément essentiel des opérations de sécurité. Pour cela, différentes technologies révolutionnaires de la e-santé ont été intégrées à la pharmacovigilance.

1. E-santé : santé électronique

L'ensemble des moyens et services liés à la santé qui utilisent les nouvelles technologies de l'information et de la communication représentent la santé électronique appelée également e-santé. Cette dernière fait appel à Internet, aux applications web et mobiles et aux objets connectés.

La e-santé inclut :

- La télémédecine qui comprend l'ensemble des activités (de prévention, de soins…) réalisées entre professionnel de santé et patient à distance : consultation par vidéo-conférence, télé-surveillance du patient, prescriptions électroniques à distance...
- La m-santé (mobile santé) qui comprend les applications numériques (mApp) ou objets connectés (bracelets...) en lien avec la santé.
- Les systèmes de dossiers électroniques médicaux (DME) **[HAS 2016]**.

Les technologies en santé peuvent être à destination du professionnel de santé et/ou du patient. A travers ces applications et ces objets connectés le patient peut suivre sa pathologie et ses constantes. Le professionnel peut s'informer sur les dernières actualités médicales et avoir accès à des bases de données médicamenteuses. **Branco S,** a rapporté, dans sa thèse, que dans une étude menée sur **545** jeunes étudiants/internes et jeunes diplômés médecins ou pharmaciens, on a trouvé que **94%** des jeunes médecins et **77%** des jeunes pharmaciens utilisaient leurs smartphones dans leurs pratiques professionnelles ou pour leurs études. Il en ressortait aussi que **25%** des jeunes médecins, **29%** des jeunes pharmaciens avaient déjà conseillé une mApp ou un objet connecté à leur patient **[Branco S 2018]**.

2. Différentes technologies utilisées en pharmacovigilance

Le monde numérique a subi une métamorphose essentielle ces dernières années, rendant possible le partage aisé d'informations, y compris celles liées aux différentes étapes du processus de la pharmacovigilance et aux aspects de sécurité des produits pharmaceutiques et autres produits de santé. Ces nouveaux modes d'interaction représentent à la fois des opportunités et des défis pour les entreprises de santé/pharmaceutiques et les organismes de réglementation **[Stagi L 2021]**.

2.1. Notification électronique : e-reporting

La notification spontanée des EIM est un des piliers de la surveillance en post-AMM. Cependant, une des principales limites de cette dernière reste la sous-notification. L'amélioration de la notification et de la pharmacovigilance est fondée sur une modernisation des moyens de déclaration en s'adaptant aux nouveaux modes de communication.

Selon **Mulchand R** et **Kakkar AK**, plusieurs enquêtes, menées auprès des professionnels de santé sur les moyens d'améliorer la notification spontanée des EIM, ont suggéré de concevoir des techniques pour rendre le processus de notification plus rapide et plus pratique. En effet, la déclaration des EIM en ligne, par le biais d'un site web qui facilite le remplissage et la soumission en ligne des formulaires, peut contribuer à accélérer le processus de déclaration et à le rendre plus efficace. D'ailleurs, Cette technique a permis d'augmenter le nombre de déclarations d'environ **50%** et de réduire considérablement la période de déclaration **[Mulchandani R 2019].** Dans une étude réalisée au Portugal, l'inclusion d'un hyperlien dans les DME des patients vers des formulaires de déclaration en ligne des EIM était un moyen facile et rentable pour modifier les comportements des professionnels de santé en ce qui concerne les déclarations spontanées d'EIM **[Ribeiro-Vaz I 2012].**

En réponse à l'utilisation croissante des nouvelles technologies, le projet WEB-RADR, rassemblant les autorités européennes, les institutions et l'industrie pharmaceutique a été lancé afin de développer l'utilisation des nouvelles technologies pour la déclaration des EIM. Il a pour but la transmission facilitée et rapide des EIM aux autorités de santé nationales et européennes. A partir de ce projet, plusieurs applications permettant une déclaration simplifiée des EIM ont été développées **[Branco S 2018].** En France, deux applications mobiles, gratuites de santé publique, permettent de déclarer des EIM : l'application VigiBIP et l'application MyeReport. De façon simple, rapide et sécurisée, ces applications, permettent donc à toute personne (patients, proches, professionnels de santé) de pouvoir déclarer, un EIM depuis tout type de terminaux mobiles et depuis n'importe quel pays de l'Union Européenne **[Banco S 2018 ; Telemedecine 360 2021].** Il existe également un portail de signalement des évènements sanitaires indésirables dans ce pays, dépendant du ministère chargé de la santé et ouvert aux particuliers et aux professionnels de santé. La transmission de la déclaration se fait au centre régional de pharmacovigilance approprié **[Lebrun-Vignes B 2019].**

En Europe, l'application Yellow Card du MHRA au Royaume-Uni, l'application Bijwerking du Lareb aux Pays-Bas et l'application Halmed en Croatie, ont été développées à partir du projet WEB-RADR **[Banco S 2018].**

A l'échelle internationale, d'autres applications du même type existent telles que AgReporter (Aris Global), PV Intake (Foresight), Medwatcher (Epidemico), ou Reportum (MyMed&Me) **[Branco S 2018 ; Telemedecine 360 2021].**

En Algérie, la déclaration en ligne se fait aussi à travers le site internet du CNPM et/ou sa page Facebook **[CNPM 2021 b]**

2.2. Système de gestion des ICSR

Considéré comme une étape fondamentale en pharmacovigilance, l'enregistrement de la déclaration dans la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) sous forme d'ICSR est importante. Cette étape va permettre, par la suite, l'analyse méthodique des informations et la réalisation d'une synthèse aboutissant à une décision finale concernant le produit. Pour cela, les agences de sécurité du médicament pointent régulièrement l'utilité d'un système de gestion de la qualité de ces déclarations, et les bonnes pratiques de pharmacovigilance soulignent l'importance de l'information d'un minimum d'items dans une déclaration.

Il existe actuellement plusieurs bases de données comme Vigibase, Eudravigilance et FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Cependant, différentes bases de données ne permettent pas le calcul d'imputabilité **[Humbert X 2019].**

2.2.1. VigiBase

Créée par l'OMS en même temps que le WHO Programme for International Drug Monitoring en 1968, VigiBase est la base de données internationale d'ICSR. Elle constitue la plus grande et la plus complète base au monde et la source de référence sur la sécurité du médicament au niveau international. L'UMC est en charge de son développement et de sa maintenance.

En envoyant ses cas à Vigibase, le centre national de chaque pays permet ainsi l'échange de données entres les différents acteurs de pharmacovigilance au niveau mondial.

VigiLyse permet aux états membres, de chercher, filtrer et analyser les données de Vigibase. Cette dernière peut être utilisée, en accès libre, par les laboratoires pharmaceutiques, les institutions académiques et les autorités de santé pour obtenir des informations sur le profil de sécurité d'un médicament. Cependant, elle ne contient aucune donnée pouvant permettre d'identifier le patient ou le notificateur pour des raisons de confidentialité. Ainsi, cette base de données n'est qu'un regroupement des déclarations d'EI suspects. Elle ne doit pas être considérée comme un registre des EI systématiques ayant eu lieu ou pouvant se produire avec un médicament **[Thurin N 2014 ; Branco S 2018].**

2.2.2. EudraVigilance

Lancée en Décembre 2001, la base EudraVigilance constitue un des piliers de la pharmacovigilance européenne. A travers la notification directe des cas par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes des pays membres, elle est le point unique de collecte et de partage des déclarations d'EIM. Ces dernières concernent des EI susceptibles d'être dus à un ou plusieurs médicament(s) et peuvent être consultés par le grand public. Principe clé de l'agence, elle permet ainsi une transparence totale de l'Europeen Medican Agency (EMA) en matière de pharmacovigilance **[Thurin N 2014 ; Banco S 2018].**

2.2.3. FAERS

Il s'agit d'une base de données créé en 1998. Elle centralise les informations sur les événements indésirables et les erreurs médicamenteuses notifiés à la FDA. Elle permet l'échange de données avec les autres acteurs de la pharmacovigilance au niveau mondial (format ICH-E2B). Les données peuvent ensuite être analysées par le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) et le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Si un risque s'avère confirmé, il revient à la FDA de prendre la décision adéquate pour y remédier **[Thurin N 2014].**

2.3.Détection automatisée de signal

L'information médicale étant aujourd'hui largement disponible sous format électronique, des méthodes de détection automatique des EIM se développent. L'adoption d'approches informatiques peut compléter et optimiser la pratique de la détection des signaux de sécurité. Ces méthodes sont basées, la plupart du temps, sur le data mining (fouille de données). C'est un processus englobant l'application d'algorithmes statistiques complexes à un ensemble de bases de données pour déterminer si certains EIM ne sont pas plus notifiés qu'à l'accoutumée. On peut citer, par exemple, le Bayesian Confidence Propagation Neural Network, utilisé par l'UMC pour scanner régulièrement VigiBase.

L'exploration des données consiste essentiellement à obtenir quelque chose d'utile à partir de très nombreuses données. Elle permet de reconnaître une alerte, à partir de n'importe quelle source de données disponible, qu'il s'agisse d'études de pré ou de post-commercialisation (les rapports d'événements indésirables, la littérature médicale, les DME et les médias sociaux).

Sur le plan de la procédure, il faut plus d'un rapport pour que l'exploration de données soit réussie ; il faut noter qu'un signal suggère une association médicament-EI et n'établit pas en soi une causalité entre les deux variables.

Les méthodes automatiques peuvent non seulement servir à identifier des signaux qui sont passés inaperçus lors de l'évaluation des notifications spontanées, mais peuvent également servir à consolider un signal identifié par l'évaluation clinique. Cependant, tous les signaux identifiés par le biais d'une procédure automatique nécessitent un jugement médical et une évaluation du contexte. L'extraction de données peut également aider les entreprises pharmaceutiques à surveiller la sécurité des médicaments, à respecter les plans de gestion des risques et à recueillir des preuves du monde réel pour compléter les données des essais cliniques **[Thurin N 2014 ; Chakraborty BS 2015 ; Arnaud M 2017 ; Ventola CL 2018 ; Ibrahim H 2021].**

Les types de bases de données existantes qui peuvent être utilisées pour la détection des signaux sont représentés sur le **tableau VII.**

Tableau VII. Différentes bases de données utilisées pour la détection des signaux [CIOMS 2010 ; Bate A 2019]

Types de bases de données	Exemple	Avantages	Inconvénients
Bases de données du système de déclaration spontanée	Vigibase (OMS), EudraVigilance (Union européene), AERS (Etats-Unis).	Grande sensibilité dans la détection des EI rares, relativement peu coûteuse.	Nécessite la reconnaissance du notificateur. Rapport différentiel/biaisé (par ex. sous-déclaration, ou dans certains cas, les rapports sont stimulés ou excessifs, sans dénominateur).
Bases de données des PEM	Drug Safety Research Unit (Royaume-Uni), the Intensive Medicines Monitoring Programme (New Zealand).	Collecte systématique, prospective et ciblée d'informations détaillées sur les EIM par le biais de questionnaires adressés aux prescripteurs.	Petite taille de la cohorte, informations limitées sur les facteurs de risque, biais lié au faible taux de réponse, pas de suivi de routine, pas de bon groupe de comparaison, exigeant en termes de ressources (coûteux).
Grandes bases de données administratives connectées.	Bases de données de soins de santé comprenant des demandes administratives automatisées (par exemple, aux États-Unis, elles sont gérées par des organismes de soins gérés à but lucratif ou, dans le cas de Medicare et Medicaid, parrainées par le gouvernement).	Grande population de patients ; exposition relativement longue ; taux d'incidence chez les personnes exposées et taux de fond des événements peuvent être calculés.	-Saisie incomplète des informations médicales ; la population non assurée n'est pas représentée ; les données ont été principalement utilisées pour des études d'observation. - peu d'expérience d'utilisation dans l'exploration de données ; accès en temps réel aux données difficile. - pour une véritable surveillance prospective d'événements ciblés accès complet aux données coûteux.
Bases de données des DME	General Practice Research Database (Royaume-Uni).	Des informations plus complètes et informations longitudinales sur les patients, y compris diverses covariables (par exemple l'indice de masse corporelle (IMC), et les facteurs de risque (tabagisme consommation d'alcool, etc.).	- Principalement utilisé pour les études d'observation. - peu d'expérience d'utilisation dans l'exploration de données ; accès en temps réel aux données difficile ; coûteux.

L'évolution majeure de ces dernières décennies est l'accessibilité au web par le grand public. Les utilisateurs de médias sociaux (définis comme un ensemble de sites web et d'applications permettant aux utilisateurs de créer et de partager du contenu ou de participer à un réseau social) semblent disposés à partager les détails de leurs expériences, cherchant souvent à s'assurer qu'ils ne sont pas seuls à chercher des conseils. Un rapport récent de **We Are Social et Hootesuite** indique que l'utilisation des médias sociaux continue de croître rapidement avec trois milliards d'utilisateurs actifs dans le monde, soit **40%** de la population **[Rees S 2018]**. Il n'est donc pas surprenant qu'au cours des dernières années, on ait constaté un regain d'intérêt pour l'étude de la question de savoir si les médias sociaux constituent un outil précieux pour mieux comprendre l'expérience des patients et, dans une certaine mesure, des prestataires de soins de santé avec les produits pharmaceutiques et, en particulier, pour détecter les signaux de sécurité. Le web est donc une source importante et non négligeable de l'information sur l'utilisation d'un médicament et donc aussi sur le risque de survenue d'EIM. La recherche dans ce domaine est en cours. L'écoute sociale et du web basée sur l'intelligence artificielle apparaissent comme une solution prometteuse susceptible d'améliorer les niveaux de précision et de fiabilité de la surveillance humaine, de réduire les exigences en matière d'étiquetage manuel des données et de permettre la mise en place de systèmes coordonnés et efficaces pour développer des preuves exploitables sur la sécurité et l'efficacité des médicaments **[Branco S 2018 ; Kürzinger ML 2018 ; Marouda A 2018 ; Rees S 2018].**

La question de la cohérence et de l'utilité de ces nouvelles sources de données, pour la détection de signaux sur le web, est examinée de près. Les données issues des médias sociaux sont de plus en plus reconnues comme une source valable du point de vue patients et données sur les événements indésirables en pharmacovigilance. Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir considérer, cet outil, comme une source autonome, pour la détection systématique de signaux. D'ici là, il existe peut-être des domaines où les informations présentes dans les médias sociaux pourraient être utiles pour compléter les sources de données traditionnelles ou pour l'évaluation des signaux **[Rees S 2018 ; Caster O 2018 ; Pappa D 2019].**

Aucune méthode de recueil des données ne permet d'affirmer la causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'EIM. Pour cela, après le recueil des informations nécessaires à l'analyse du cas, une méthode d'évaluation et de mise en évidence de la relation causale médicament-EI est indispensable.

Chapitre IV :

Méthodes d'imputabilité en Pharmacovigilance

L'administration de médicaments peut donner lieu à des EI. Cependant, incriminer un médicament donné dans l'apparition de l'évènement indésirable est une procédure qui nécessite une méthodologie riguoureuse. De ce fait, plusieurs méthodes dites méthodes d'imputabilité ont été proposées dans le cadre de la pharmacovigilance.

1. Définition de l'imputabilité

L'imputabilité est l'analyse, cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un ou de plusieurs médicaments et la survenue d'un EI. L'évaluation de la causalité des EIM peut être entreprise par les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les organismes de réglementation, et dans différents contextes, y compris les essais cliniques. Les méthodes d'imputabilité servent, d'une part, à harmoniser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre, à l'intérieur d'un même centre et entre différents centres, et à constituer une base de données permettant de générer des alertes. D'autre part, elles permettent au clinicien de prendre une décision adéquate vis-à-vis de la conduite à tenir face à un EIM **[Eiden C 2009 ; Rieu C 2017 ; Mascolo A 2017].**

2. Critères d'imputabilité

La démarche d'imputabilité s'apparente à un diagnostic médical. On retrouve dans la littérature plusieurs méthodes basées sur une série de questions. Bien que très différentes, la plupart des méthodes d'imputabilité existantes utilisent des critères communs : chronologiques, sémiologiques et bibliographiques **[Théophile H 20011 ; Thurin N 2014].**

2.1.Critères chronologiques

2.1.1. Délai d'apparition de l'EIM

La question sur le délai d'apparition de l'EIM peut paraître simpliste mais peut aider, en pratique, à rejeter la responsabilité d'un médicament. Ce délai doit être cohérent avec les caractéristiques pharmacologiques du médicament suspect et le mécanisme physiopathologique de l'événement observé. Il permet souvent de distinguer un médicament parmi bien d'autres : Bien qu'il puisse y avoir des exceptions à cette règle, le plus récemment introduit est logiquement le plus suspect **[Bannwarth B 2010 ; Thurin N 2014].**

2.1.2. Evolution de l'EI à l'arrêt du médicament

La régression spontanée de l'EIM après l'arrêt du médicament est un argument en faveur de sa responsabilité. En pratique, ce critère est généralement difficile à interpréter, notamment en cas de traitement symptomatique visant à corriger l'effet, en cas de régression extrêmement lente d'un effet ou encore en cas de présence de séquelles. S'il s'agit d'un effet dose-dépendant, la diminution de posologie pourra être considérée comme un équivalent d'arrêt de traitement **[Bannwarth B 2010 ; Thurin N 2014].**

2.1.3. Réadministration du médicament

Ce critère s'appuie sur la réapparition ou non de symptômes ou de leur aggravation après une réadministration du médicament responsable. Rarement conseillée, car souvent dangereuse, la réadministration est en pratique le plus souvent fortuite, par absence de diagnostic étiologique lors du premier épisode. La réadministration volontaire d'un médicament n'est à envisager que si le médicament est absolument indispensable. La réapparition de l'EIM lors de la reprise du médicament « réadministration positive » est un argument très fort en faveur d'un lien causal. À l'opposé, l'absence de réapparition de l'effet lors de la reprise du médicament « réadministration négative » n'exclut pas forcément la responsabilité du médicament. Pour pouvoir conclure à l'absence de relation causale, il faut s'assurer de l'administration du médicament dans le même contexte clinique et environnemental du patient lors du premier épisode : même posologie, même durée de traitement, mêmes médicaments associés et mêmes pathologies associées **[Bannwarth B 2010 ; Thurin N 2014].**

2.2.Critères sémiologiques

2.2.1. Recherche des autres causes connues de l'EIM

Avant de conclure à une origine exclusivement médicamenteuse, il est nécessaire d'écarter les autres étiologies potentielles, dans le cadre d'un diagnostic différentiel. Dans plusieurs cas, il sera impossible de trancher sur ce critère. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile et la question : « jusqu'où faut-il aller dans un bilan pour éliminer une autre étiologie ? » est souvent d'actualité. Par exemple, face à une hépatite cytolytique, il est indispensable d'avoir éliminé les principales causes virales (virus des hépatites A, B et C) **[Bannwarth B 2010 ; Thurin N 2014].**

2.2.2. Facteurs favorisants

La présence d'un facteur favorisant bien validé est un critère de poids en faveur d'une relation causale forte. Par exemple, il est largement reconnu que la population alcoolique est à risque d'hépatotoxicité pour des doses de paracétamol qualifiées de thérapeutiques **[Albichr IS 2018].**

2.2.3. Résultat d'un examen complementaire pertinent et fiable

Les résultats d'examens complémentaires à visée étiologique tel qu'un dosage du médicament ou la recherche d'anticorps spécifiques sont très importants dans le calcul d'imputabilité. Cependant, dans la pratique, ce critère est souvent peu évaluable, faute d'examens complémentaires prouvant la responsabilité du médicament **[Thurin N 2014].**

2.3. Notoriété bibliographique

Ce critère fait appel, dans l'analyse du cas individuel, à des données extérieures telles que la publication dans la littérature médicale de cas similaires avec ce médicament ou des médicaments apparentés, ou encore la notification préalable de nombreux cas similaires à des systèmes de pharmacovigilance **[Théophile H 2011].**

3. Différentes méthodes d'imputabilité

Différentes méthodes ont été proposées au fil des années pour évaluer un éventuel lien de causalité entre un traitement médicamenteux et un événement indésirable chez des patients individuels **[Agbabiaka TB 2008] (Annexe 3).** Les méthodes d'imputabilité appartiennent approximativement à trois grandes catégories : jugement d'expert, approches probabilistes et algorithmes.

3.1.Jugement d'expert

Le jugement d'expert ou l'analyse globale est une évaluation par laquelle un expert ou un groupe d'experts, prenant en compte toutes les données pertinentes disponibles sur un événement indésirable, exprime un jugement sur le degré de responsabilité d'un médicament pris par un patient dans la survenue de cet événement indésirable. Cette approche est fondée purement sur les connaissances respectives et sur l'expérience du sujet d'intérêt. Ressemblant à la démarche du diagnostic clinique, elle souffre des mêmes limites de subjectivité et de variabilité inter et intra observateurs. Le recours à un panel d'experts peut réduire le problème de subjectivité. En absence de standardisation, la variabilité du jugement demeure ce qui donne à cette méthode une faible reproductivité **[Hire R 2013 ; Thurin N 2014].**

La méthode de l'OMS est basée sur un jugement d'expert. Utilisée par les centres collaborateurs de l'OMS depuis 1987, cette méthode est internationalement acceptée car elle est facile à être appliquée. Elle est basée essentiellement sur trois considérations :

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

Les degrés de causalité proposés sont : *Certain, Probable, Possible, Improbable, Conditionnelle / Non classée ou Non évaluable* **[WHO 2013].**

3.2. Approches probabilistes (Théoreme de bayes)

Ces méthodes utilisent l'approche de calcul de probabilité en faisant appel au théorème de Bayes. Le principe de l'analyse se fonde sur une probabilité de départ, dite « a priori », calculée à partir de données épidémiologiques, qui va être ensuite modifiée à la hausse ou à la baisse par une série de coefficients qui sont la mise en forme probabiliste des critères d'imputabilité, relatif au cas en question. La nouvelle probabilité obtenue est dite « a posteriori » et peut varier de 0 à 1. Ces méthodes présentent une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive positive. Leur spécificité reste en revanche moyennement satisfaisante mais va en s'améliorant. De plus, ces méthodes sont très lourdes à mettre en place ce qui rend leur utilisation en routine très compliquée **[Thurin N 2014].**

La méthode logistique, méthode développée par Yannick Arimone au cours de son travail de thèse, permet, une fois les sept critères d'imputabilité évalués, d'obtenir directement la probabilité de responsabilité du médicament dans la survenue de l'événement **[Arimone Y 2004].**

3.3.Algorithmes

Il s'agit d'un instrument clinique sous forme de questionnaire donnant des critères opérationnels détaillés. Du fait de leur simplicité, les algorithmes sont les plus utilisés en surveillance de routine. Ils font appel à l'évaluation successive d'un certain nombre de critères dont la combinaison permet d'obtenir un score d'imputabilité à plusieurs degrés.

Ces algorithmes ont des spécificités différentes, il y a ceux qui sont dits généraux c'est-à-dire applicables quels que soient l'EIM, le médicament ou le contexte d'utilisation du médicament. Il existe d'autres algorithmes dits spécifiques, puisqu'ils sont applicables pour des EIM bien précis **[Théophile H 2011 ; Hire R 2013]**

3.3.1. Méthodes d'algorithme générales

Il existe plusieurs méthodes d'algorithme générales **[Mascolo A 2017]**. Parmi celles-ci, on peut citer : la méthode de Naranjo et la méthode Française.

3.3.1.1.Méthode de Naranjo

Cet algorithme a été publié en 1981. Il est fréquemment utilisé par les auteurs anglosaxons et est reconnu par la communauté internationale. Il est prisé pour sa simplicité d'utilisation. Il met en jeu 10 questions auxquelles l'on peut répondre par « oui » / « non » ou « ne sait pas». Chaque réponse à chaque question est pondérée différemment. Le total des points définit la catégorie de probabilité de l'événement : *douteux, possible, probable, presque certain* **[Eiden C 2009]**. Le questionnaire et l'interprétation des scores sont résumés dans l'**annexe 4.**

3.3.1.2.Méthode Française

La méthode Française ou méthode Bégaud fait partie des premières méthodes d'imputabilité, initialement publiée en 1978 par **Dangoumou J et al.** Elle a été actualisée en 1985 par **Begaud B et al.** puis réactualisée en 2011 par le Cercle de réflexion sur l'imputabilité. Elle permet de distinguer entre l'observation clinique de l'EIM (imputabilité intrinsèque) et les données bibliographiques (imputabilité extrinsèque).

Elle repose sur l'évaluation de huit critères ; sept critères permettent d'établir un score chronologique (C) et un score sémiologique (S), qui combinés aboutissent au score d'imputabilité intrinsèque (I), qui est ainsi établi à partir des seules données du cas d'EIM. Le huitième critère, la notoriété de l'EI avec le médicament, constitue par le biais de la catégorisation des données bibliographiques disponibles pour le couple médicament / EI, le score d'imputabilité extrinsèque ou bibliographique (B) **[Arimone Y 2011]** (**Annexe 5**).

3.3.2. Méthodes d'algorithme spécifiques

Les méthodes générales d'imputabilité manquent de spécificité dès que l'on s'adresse à une atteinte d'organe ou de système en particulier **[Danan G 2003].** Afin d'améliorer cette spécificité, il a été élaboré des algorithmes spécifiques pour certains EIM comme certaines toxidermies médicamenteuses et l'hépatotoxicité médicamenteuse.

3.3.2.1.Méthodes spécifiques en toxidermies médicamenteuses

Les EI cutanés sont les EI les plus couramment attribués aux médicaments. En cas de toxidermie grave, une déclaration en pharmacovigilance est indispensable quel que soit le médicament impliqué (récent ou non classiquement associé à un risque cutané).

Une approche systématique et efficace d'un patient suspecté d'une éruption médicamenteuse permet de reconnaître, de classer et de traiter rapidement les EIM cutanés **[Son YM 2011].**

En l'absence de test de diagnostic suffisamment sensible et spécifique, le diagnostic de toxidermie repose sur une démarche d'imputabilité prenant en compte pour chaque cas la présentation clinique, les critères chronologiques et sémiologiques. Cette démarche diagnostique est complétée par une recherche bibliographique, ce qui permet dans la majorité des cas d'établir un lien de causalité clair entre le(s) médicament(s) et l'éruption cutanée **[Gaultier M 2014].**

Dans ce sens, le groupe européen d'étude des EIM sévères cutanés, RegiSCAR le même groupe qui sous ses anciens noms SCARGroup et EuroSCAR a mis en place une nouvelle méthode appelé ALDEN **[Negbane AW 2016].** Cet algorithme a été spécifiquement créé pour les syndromes de STJ et de Lyell. Il s'agit d'un outil essentiel pour l'analyse de l'imputabilité. Cependant, son utilisation nécessite du temps et des observations de bonne qualité incluant un diagnostic et une chronologie bien documentés **[Lebrun-Vignes B 2015 a].** C'est un système de notation en **6** points qui traduit le score total attribué à chaque médicament dans une catégorie de probabilité *(**<0** : très peu probable ; **0-1** : peu probable ; **2-3** : possible ; **4-5** : probable ; et **≥6** : très probable*) **[Bellón T 2020]** (**Annexe 6**).

Dans le contexte de la PEAG et devant la nécessité d'outils plus spécifiques de pharmacovigilance, l'algorithme ALDAGEP a été proposé, sur la base de l'algorithme ALDEN dans le cadre d'une thèse, pour améliorer l'évaluation individuelle de l'imputabilité du médicament. Si sa reproductibilité et fiabilité restent encore à prouver, l'algorithme ALDAGEP est une proposition brute dans le cadre d'une réflexion concernant la pharmacovigilance et ses méthodes de calcul d'imputabilité. Le score d'imputabilité du couple médicament / réaction cutanée obtenu s'étend de **-12** à **10**, et s'interprètera de manière similaire à ALDEN *(**<0** : très peu probable, **0-1** : peu probable, **2-3** : possible, **4-5** : vraisemblable, **≥ 6** : très vraisemblable)* **[Gaultier M 2014]**.

Par ailleurs, **Mathilde GAULTIER** qui a proposé l'algorithme dans sa thèse a observé que les résultats des différentes méthodes de calcul d'imputabilité étaient très inhomogènes. Elle a conclu que cette méthode doit être testée sur un plus grand nombre de cas de pharmacovigilance, provenant de différentes sources, comme l'a été l'algorithme ALDEN par ses auteurs **[Gaultier M 2014].**

3.3.2.2.Méthodes spécifiques en hépatotoxicité médicamenteuse

Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont une maladie qui suscite continuellement l'intérêt des cliniciens, des scientifiques, des organismes de réglementation et des entreprises pharmaceutiques. En effet, les lésions hépatiques induites par les médicaments ont des caractéristiques uniques et présentent une grande variabilité entre les médicaments et les populations de patients, qu'il faudrait prendre en compte avec des outils plus spécifiques. **[Lucena MI 2009 ; Teschke R 2013].**

Il existe plusieurs méthodes d'imputabilité médicamenteuses spécifiques en hépatotoxicité qui peuvent être utilisées principalement pour des évaluations prospectives ou rétrospectives **(Annexe 7)**.

Malgré la diversité des outils spécifiques qui servent à évaluer le lien de causalité médicamenteuse en hépatologie, un seul outil est utilisé en routine : l'échelle CIOMS. Elle diffère des autres méthodes par son fondement sur des éléments quantitatifs. L'échelle du CIOMS, dans sa forme originale ou mise à jour, a été largement utilisée pour l'évaluation de l'hépatotoxicité dans les études épidémiologiques, les essais cliniques, les rapports de cas, les séries de cas, la réglementation des analyses et les études de génotypage. Les Résultats basés sur le CIOMS ont été publiés par l'EMA et le groupe Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). De même, le CIOMS a été priorisé par la base de données LiverTox pour l'évaluation de la causalité médicamenteuse des cas d'hépatotoxicité **[Lucena MI 2009 ; Teschke R 2013 ; Danan G 2018]**

L'échelle du CIOMS s'applique aux différents types de lésions hépatiques hépatocellulaires et cholestatiques (± hépatocellulaires). Elle fournit un système de notation pour sept axes dans la stratégie de décision où les réponses correspondent à des valeurs numériques pondérées qui sont additionnées pour donner un score total. Les scores sont traduits en catégories de suspicion : *certaine ou hautement probable* : *score* > ***8,*** *probable : score de* ***6*** *à* ***8****, possible : score de* ***3*** *à* ***5****, improbable : score de* ***1*** *à* ***2*** *et exclu : score* ***≤0*** **[Lucena MI 2009, Teschke R 2013]** (**Annexe 8**)**.**

4. Avantages et inconvénients des méthodes d'imputabilité

Les méthodes d'imputabilité ont pour avantage leur sensibilité parce qu'en dehors d'une incompatibilité chronologique et/ou sémiologique, elles ne réfutent jamais l'hypothèse iatrogène. Pour cela, elles sont particulièrement adaptées à la détection de nouveaux EIM et à la mission d'alerte de pharmacovigilance **[Bannwarth B 2010].** En revanche, ces méthodes présentent une part d'interprétation subjective dans l'évaluation des critères, qui dépend en partie de l'expérience de l'évaluateur, avec une variabilité inter-observateurs, ainsi qu'un manque de reproductibilité ou de validation scientifique. De plus, aucune méthode d'imputabilité ne propose une évaluation satisfaisante des critères chronologiques pour les EIM évoluant vers des lésions irréversibles ou le décès, qui de ce fait ne peuvent avoir les scores les plus forts **[WHO 2013, Miremont-Salamé G 2016] (Tableau VIII).**

Tableau VIII. Apports et limites des méthodes d'imputabilité [WHO 2013]

Ce que l'imputabilité peut faire	Ce que l'imputabilité ne peut pas faire
-Diminuer le désaccord entre les évaluateurs. -Classifier la relation de vraissemblance. -Marquer les rapports de cas individuels. -Améliorer l'évaluation scientifique éducatif.	- Donner une mesure quantitative précise de relation probabilité. - Distinguer « valide » des cas « non valides ». -Prouver le lien entre le médicament et l'événement indésirable. - Quantifier la contribution d'un médicament au développement d'un événement indésirable. - Changer « l'incertitude » en « certitude ».

Les nombreuses méthodes publiées pour l'évaluation de la causalité dans les EIM présentent divers avantages et inconvénients **[Lepelley M 2016]** (**Tableau IX**). Jusqu'à présent, aucune méthode d'évaluation de la causalité de l'EIM n'a montré une mesure cohérente et reproductible de la causalité. Par conséquent, aucune méthode unique n'est universellement acceptée **[Agbabiaka TB 2008 ; Adusumilli PK 2020].**

Tableau IX. Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'imputabilité [Lepelley M 2016]

Type de Méthodes	Avantages Inconvénients	Reproductibilité	Exemples de Méthodes
Jugement d'experts	Approche subjective Non standardisée	Non	Analyse classique du clinicien
Probabilités	Utilisation en routine impossible	Oui Gold Standard	Méthode Bayesienne
Algorithmes	Simplicité Standardisée Utilisation en routine possible	Dépend de la fiabilité et de la validité des critères	Emanuelli Venulet Kramer Naranjo Française

La détection, l'évaluation et la surveillance précoce des EIM sont essentielles pour réduire les dommages causés aux patients et améliorer ainsi la santé publique. Cependant, il est souvent difficile de savoir si un EI est dû à un médicament en particulier ou à l'association de plusieurs médicaments. Le choix de la méthode d'imputabilité est primordial pour garantir une prise en charge globale personnalisée adaptée à chaque cas.

En plus de faciliter la déclaration des EIM et de lutter contre la sous-notification, les technologies émergentes devraient permettre le développement de méthodes et d'instruments afin d'identifier avec certitude l'existence d'une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable (causalité), et d'évaluer la gravité et le caractère évitable de l'EIM. Cette évaluation est essentielle pour que les acteurs du secteur de la santé puissent élaborer des stratégies et planifier des interventions visant à réduire le fardeau des EIM.

Partie pratique

Introduction

Le recueil des EIM est une étape capitale du processus de la pharmacovigilance. Il s'appuie essentiellement sur la notification spontanée. Néanmoins, la qualité des déclarations est hétérogène et la sous-notification reste la principale limite de ce système de veille sanitaire. De plus, l'identification du médicament incriminé, étape clé dans la prise en charge des patients, reste difficile à réaliser. L'informatisation du processus parait une des principales interventions proposées et semble avoir un impact positif.

Comme l'EHUO dispose d'un service de Pharmacovigilance, nous avons entrepris ce travail dont l'objectif principal était de développer un outil informatique de gestion de pharmacovigilance qui permettrait l'optimisation de la notification des EIM et la sécurisation de l'utilisation du médicament en milieu hospitalier.

Pour répondre à cet objectif, notre pratique a été organisée en 4 étapes :

- **Etape 1 :** Etat des lieux de la notification des EIM à l'EHUO.
- **Etape 2 :** Facteurs influençant la notification par les professionnels de l'EHUO.
- **Etape 3 :** Choix de la méthode d'imputabilité.
- **Etape 4 :** Conception et implémentation de l'outil informatique.

La réalisation du projet a nécessité une durée de 4 ans du 1 Septembre 2017 au 31 Aout 2021.

Etape 1 :

Etat des lieux de la notification des EIM à l'EHUO

1. Contexte de l'étude

Depuis 2010, l'un des projets du service de Pharmacovigilance de l'EHUO était la sécurité d'emploi des médicaments et la contribution à leur bon usage. Ce projet de service s'inscrit au projet global de l'établissement. Il assure une activité de recueil, d'évaluation et de suivi des EIM avec prise de mesures correctives ou préventives au sein de cet établissement. Mais le nombre de déclarations que reçoit le service de pharmacovigilance représente-t-il réellement la fréquence des EIM à l'EHUO ?

Pour y répondre, nous avons réalisé une étude qui consiste à établir un état des lieux de la notification des cas au niveau du service de pharmacovigilance d'Oran et à déterminer la nature des EIM faisant l'objet de ces déclarations.

2. Matériels et Méthodes

2.1.Lieu et type et de l'étude

L'étude a été réalisée au niveau de l'unité de pharmacosurveillance du service de Pharmacovigilance de l'EHUO et a concerné certains services cliniques de l'EHUO (Cardiologie, Néphrologie, Médecine interne, Pneumologie, Hématologie, Dermatologie et Gastrologie).

Il s'agit d'une étude descriptive à visée rétrospective, réalisée sur des dossiers de patients archivés entre 2010 et 2020.

2.2.Population de l'étude

Notre étude a inclus, tout patient, quel que soit son âge, ayant présenté un ou plusieurs EI coïncidant avec la prise d'un ou de plusieurs médicaments, qu'il soit admis ou consultant au niveau de l'EHUO ou externe à l'établissement.

2.3.Déroulement de l'étude

2.3.1. Collecte de données

La collecte des données était faite à partir des dossiers de déclaration archivés au niveau du service de pharmacovigilance de l'EHUO et des dossiers de patients archivés au niveau des services cliniques cités précédemment. L'ensemble de ces données et l'analyse complémentaire de certains dossiers au niveau des services cliniques, ont permis de recueillir différentes variables caractérisant le patient, son historique médicamenteux, l'EIM et le profil du notificateur **(Annexe 9)**.

2.3.2. Analyse des données

Afin d'être analysées, les informations répertoriées des dossiers ont été saisies dans un fichier sur Microsoft Excel 2016.

Dans un souci de simplification de l'analyse, les EIM ont été assignés à leurs catégories majeures de diagnostic.

L'analyse a été faite à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 23 et le tracé des graphes par Excel 2016.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type et les variables qualitatives dont décrites par nombre et/ou en pourcentage.

3. Résultats

Les résultats ont concerné les caractéristiques des déclarations, les caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude et les caractéristiques des EIM.

3.1.Caractéristiques des déclarations

3.1.1. Nombre de cas collectés

Lors de l'étude, nous avons recensé **359** cas d'EIM dont **52,9% (n= 190)** étaient des toxidermies médicamenteuses et **17,5% (n=63)** des hépatotoxicités médicamenteuses **(Fig. 7)**.

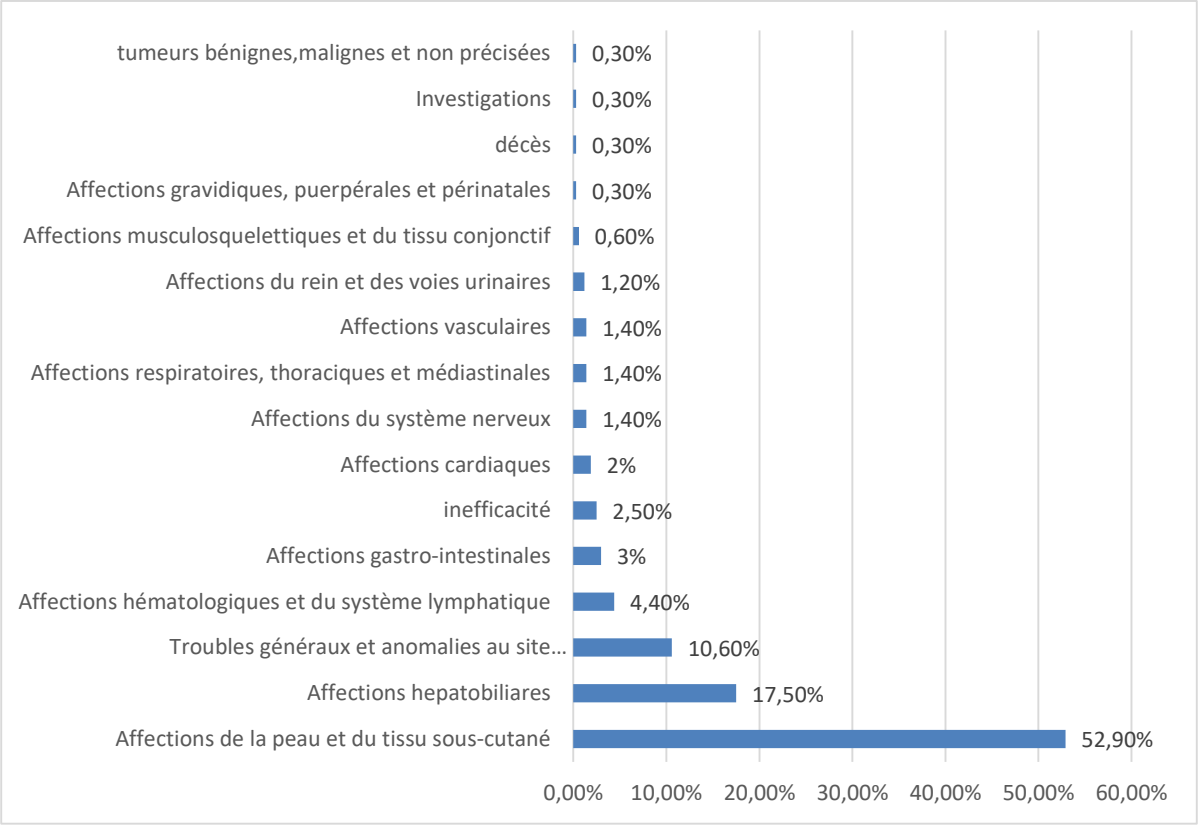


Figure 7. Nombre d'EIM collectés (n=359)

3.1.2. Taux de déclaration

Le nombre de cas d'EIM notifiés au service de Pharmacovigilance était de **322** contre **359** collectés, ce qui représente un taux de **10,3 % (n=37)** d'EIM non déclarés **(Tab.X)**.

Tableau X. Taux de déclaration des EIM

Déclaration	Hépatotoxicité	Toxidermie	Autre EIM	Tous les EIM
Oui	31(49.2%)	185 (97,3%)	106 (100%)	322 (89,7%)
Non	32 (50,8%)	5 (2,7%)	0 (0%)	37 (10,3%)
Total	63 (100%)	190 (100%)	106 (100%)	359 (100%)

3.1.3. Fréquence de déclaration par année

Durant la période qui s'est étalée entre **2010** et **2020**, la fréquence de déclaration était variable d'une année à une autre. Le nombre de déclarations était très faible au début de l'activité du service de Pharmacovigilance (**3** déclarations en **2010)**. À partir de **2012**, on a remarqué une nette augmentation du nombre de déclarations avec atteinte d'un maximum en **2017 (50** déclarations) **(Fig. 8)**.

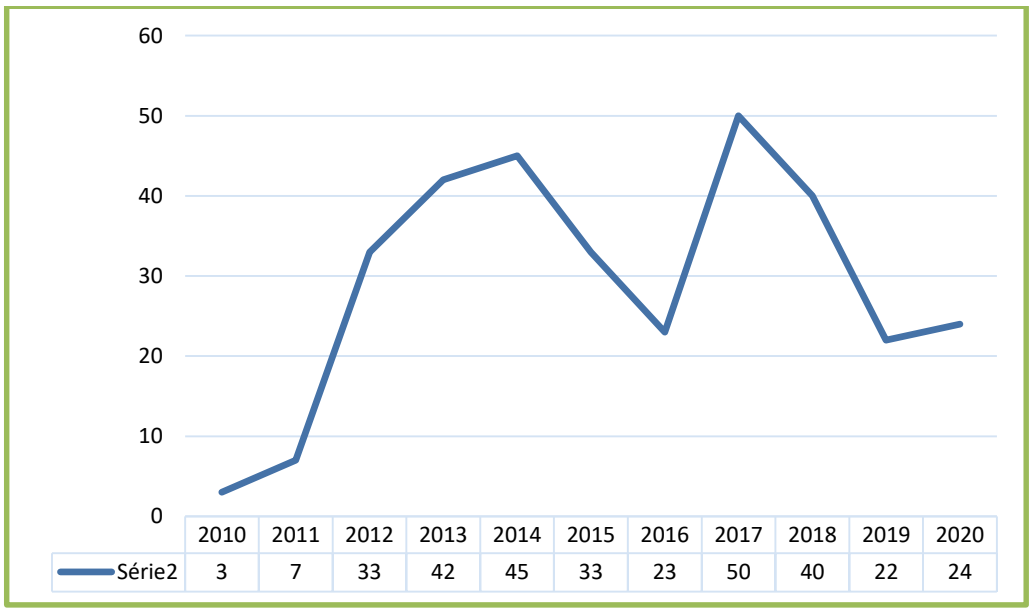


Figure 8. Distribution selon l'année du nombre de déclarations des EIM (n=322)

3.1.4. Services déclarants

Sur les **322** déclarations reçues, **91,6%** provenaient essentiellement des services de l'EHUO, avec en tête le service de Dermatologie (**19,8%**). **7,1%** des déclarations étaient externes à l'EHUO (**1,8%** de l'EHS Canastel, **1,5%** des patients, **0,6%** du CHUO et **0,3%** de l'officine) **(Fig.9)**.

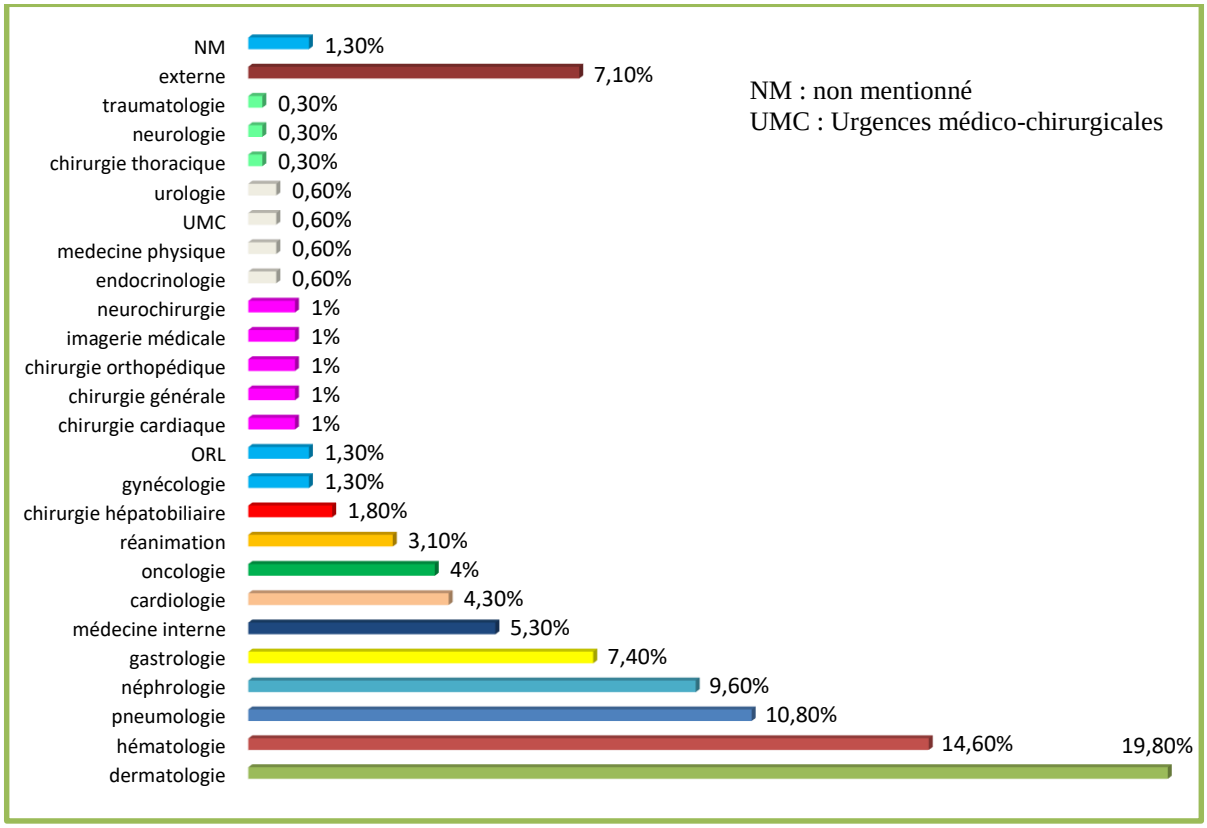


Figure 9. Répartition des déclarations selon les services déclarants (n=322)

3.1.5. Grade du déclarant

La majorité des déclarations **(74,3%)** provenait de médecins (les résidents (**58,7%)** suivis des assistants **(11,8%))**. Le grade n'était pas mentionné chez **22,6%** des cas **(Fig.10).**

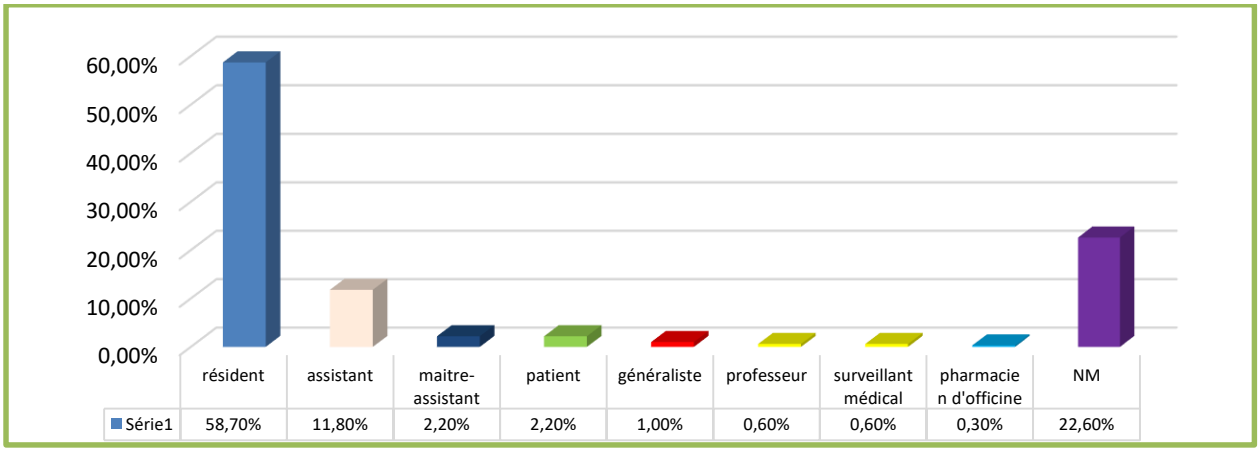


Figure 10. Répartition des déclarations selon le grade du déclarant (n=322)

3.2.Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

3.2.1. Sexe

Plus de la moitié de la population d'étude était de sexe féminin **(52,9%)**. Dans l'hépatotoxicité médicamenteuse, un pourcentage très proche **(54%)** était plutôt observé chez le sexe masculin **(Tab.XI).**

Tableau XI. Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Tous les EIM (n=359)	Hepatotoxicité (n=63)	Toxidermie (n=190)
Féminin	52,9%	46%	52,1%
Masculin	45,1%	54%	46,3%
NM	2%	0%	1,6%

3.2.2. Age

L'âge moyen des patients était de **43,16 ± 18,78 ans**, avec des extrêmes allant de **1** an à **88** ans. La catégorie adulte était la plus fréquente **(72,7%) (Fig.11)**, particulièrement, la tranche d'âge **31-40 ans** (**18,4%** pour tous les EIM, **23,8%** pour l'hépatotoxicité médicamenteuse et **17,9%** pour les toxidermies médicamenteuses**) (Tab.XII).**

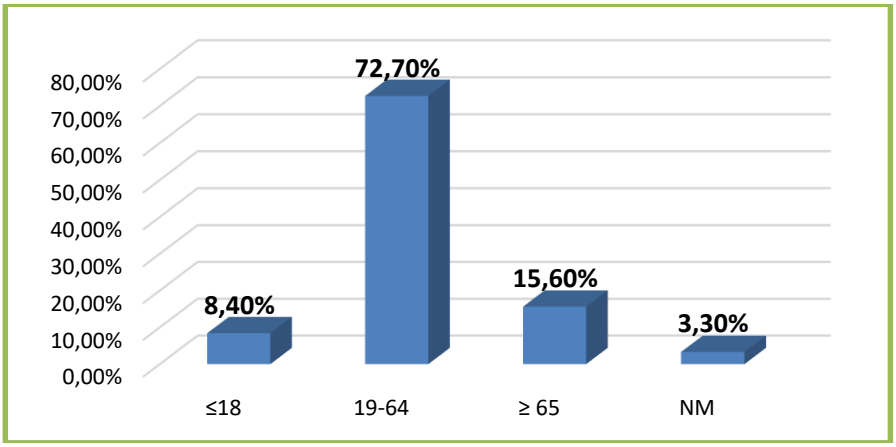


Figure 11.Répartition des patients selon la catégorie d'âge (n=359)

Tableau XII. Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Tous les EIM (n=359)	Hépatotoxicité (n=63)	Toxidermie (n=190)
0-10	2,80%	0%	1,5%
11-20	7,50%	1,6%	10%
21-30	17%	19%	15,8%
31-40	18,40%	23,8%	17,9%
41-50	16,70%	17,5%	16,3%
51-60	12,00%	14,3%	13,2%
61-70	14,50%	19%	12,1%
71-80	6,40%	3,2%	7,9%
81-90	1,40%	1,6%	1.1%
NM	3,30%	0	4,2%

3.2.3. Antécédents médicaux

Parmi les **359** patients étudiés, **207 (57,6%)** présentaient des antécédents médicaux **(Fig.12)** dont essentiellement le cancer (**17,8%)** et l'hypertension artérielle (**17,4%) (Fig.13).**

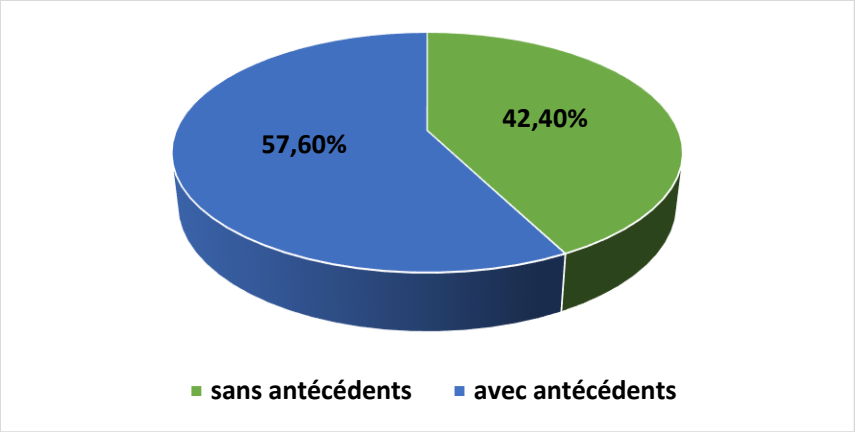


Figure 12. Pourcentage des patients ayant des antécédents médicaux (n=359)

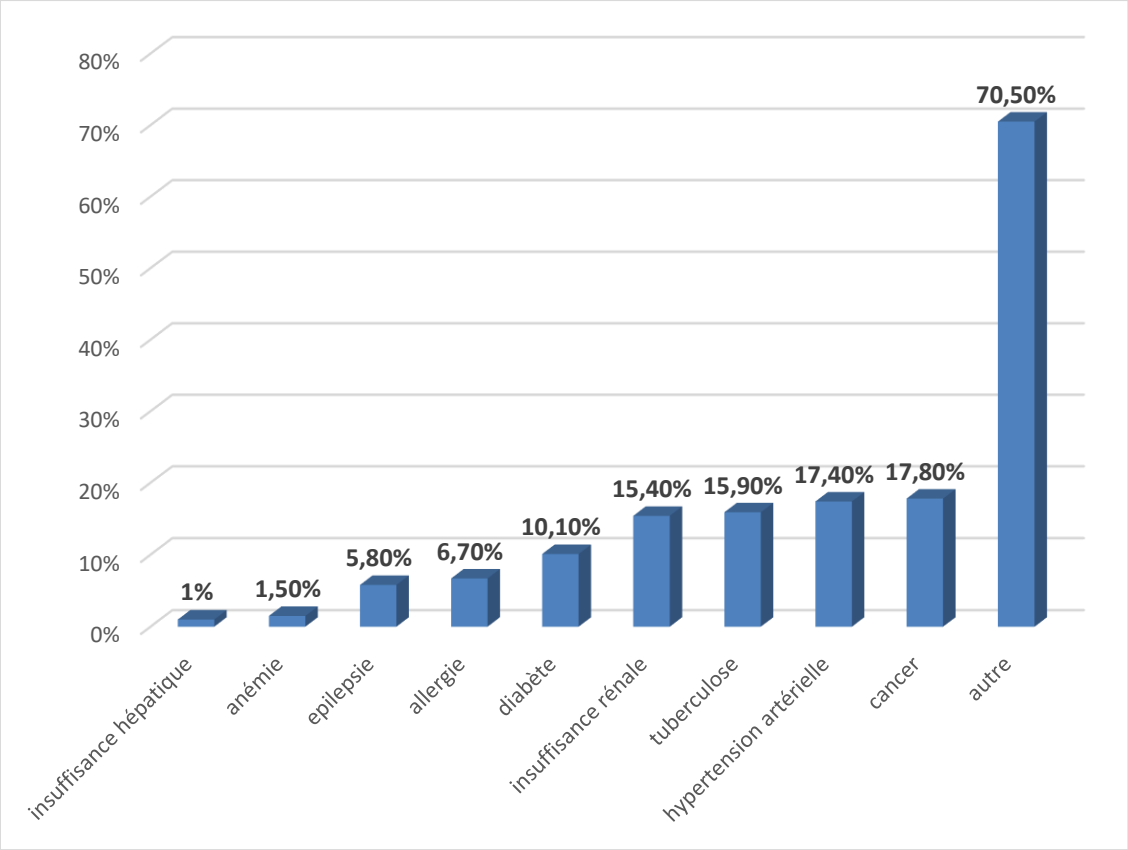


Figure 13. Répartition des antécédents médicaux des patients (n=207)

Remarque : Un patient pouvait avoir plus d'un antécédent médical à la fois, c'est pourquoi la somme des pourcentages dépassait les **100%**.

Pour les patients atteints d'hépatotoxicité médicamenteuse, **17%** étaient des consommateurs de boissons alcoolisées **(Fig.14)** et **3,2% (n=2)** avaient une hépatite C **(Fig.15).**

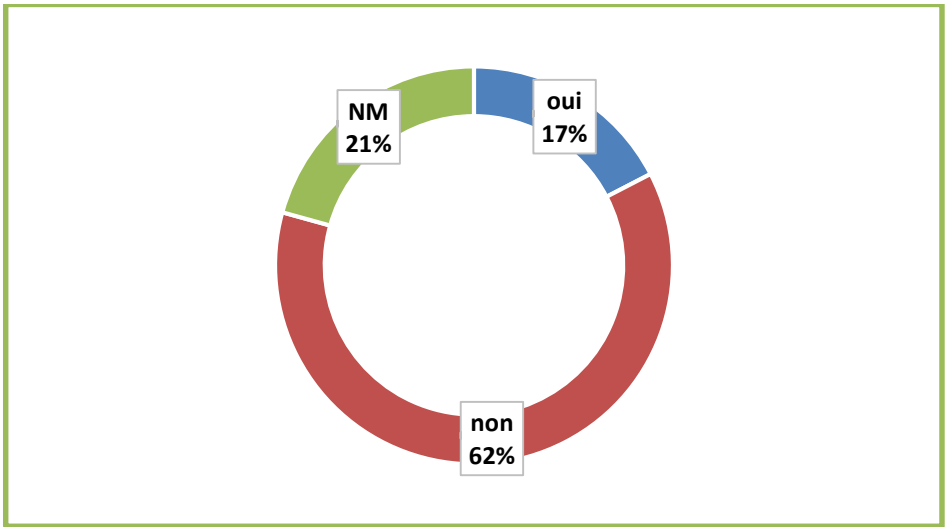


Figure 14. Répartition des patients présentant une hépatotixicité médicamenteuse selon leur consommation d'alcool (n=63).

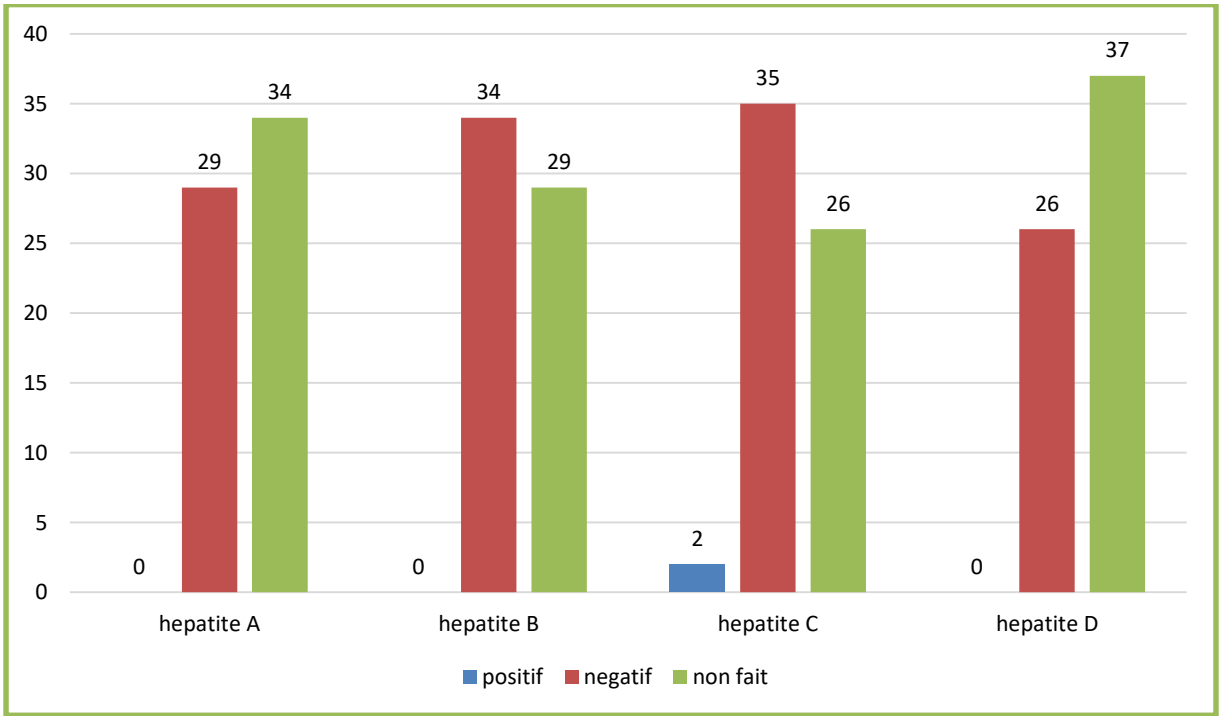


Figure 15. Répartition des résultats de la sérologie de l'hépatite virale chez les patients présentant une hépatotixicité médicamenteuse (n=63)

3.3.Caractéristiques des EIM

3.3.1. Gravité des EIM

Selon l'échelle modifiée de **Hartwig and Siegel (Naser SM 2016)**, **54%** de tous les EIM étaient de niveau « sévère » et **38,8%** de niveau « grave ». Cependant tous les EI hépatotoxiques étaient « graves » **(Tab. XIII).**

Tableau XIII. Niveau de gravité des EIM

Niveau de gravité	Tous les EIM (n=359)	Hepatotoxicité (n=63)	Toxidermie (n=190)
léger	4,10%	/	6,30%
sévère	54%	/	70,50%
grave	38,80%	100%	21,10%
inconnu	3,10%	/	2,10%

3.3.2. Gestion des EIM

L'arrêt du traitement **(**seul ou associé à un traitement symptomatique**)** était la prise en charge des patients la plus adoptée par les professionnels de santé **(Tab.XIV)**.

Tableau XIV. Répartition des cas selon la gestion de l'EIM

Gestion de l'EIM	Tous les EIM (n=359)	Hepatotoxicité (n=63)	Toxidermie (n=190)
Arrêt du traitement	27%	71,50%	10%
Traitement symptomatique	14,50%	/	15,80%
Arrêt+ traitement symptomatique	39,50%	9,5%	62,60%
Diminution de la dose	1,40%	3,1%	/
Augmentation de la dose	1,90%	/	/
Changement du traitement	1,30%	/	1,60%
Changement du traitement + traitement symptomatique	0,80%	/	1,60%
Inconnue	13,40%	15,90%	8,40%

3.3.3. Evolution des EIM

L'évolution de l'état des patients était dans la majorité des cas favorable suite à la prise en charge de l'EIM **(Tab. XV)**.

Tableau XV. Répartition des cas selon l'évolution de l'EIM

Evolution	Tous les EIM (n=359)	Hépatotoxicité (n=63)	Toxidermie (n=190)
Favorable	68,20%	55,50%	78,40%
Stationnaire	1,60%	6,40%	/
Aggravation	5,60%	/	3,70%
Décès	6,70%	14,30%	3,10%
Inconnue	17,90%	23,80%	14,80%

3.3.4. Description des principaux EIM

3.3.4.1.Toxidermie médicamenteuse

Selon la **Figure 16**, la toxidermie n'était diagnostiquée que dans **56,80%** des cas. L'EMP était la plus fréquente (**20%**) suivie par le NET (**7,4% Lyell** et **3,7 % de STJ**).

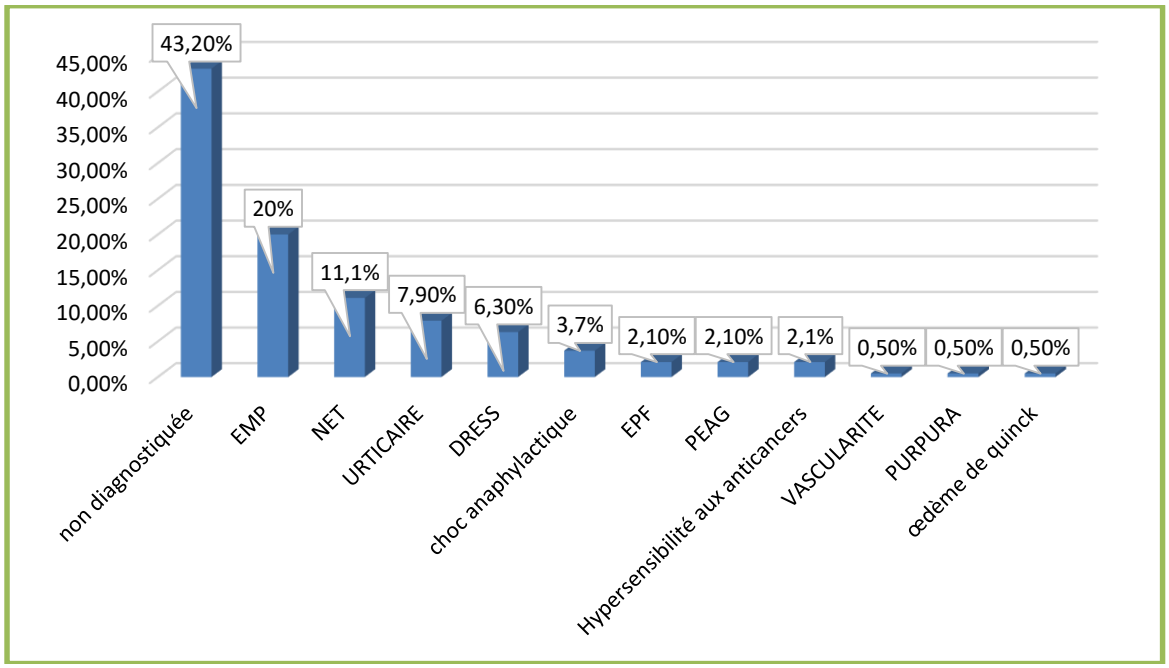


Figure 16. Nature des toxidermies médicamenteuses (n=190).

3.3.4.2.Hépatotoxicité médicamenteuse

La cytolyse était l'atteinte hépatotoxique majoritaire dans notre population (**85.7%, n=54**) **(Fig.17)**.

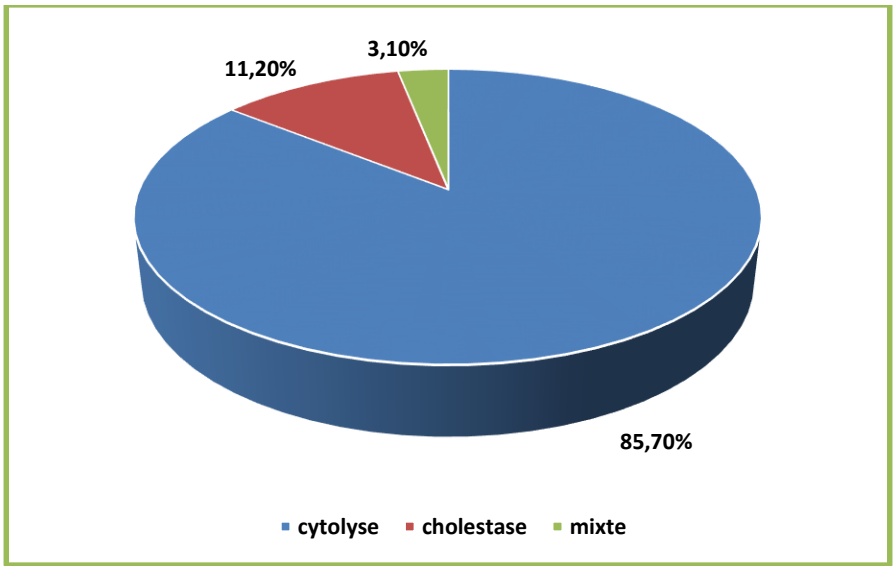


Figure 17. Nature de l'hépatotoxicité médicamenteuse (n=63).

Moins de la moitié des patients (**40,7%**) atteints d'une cytolyse hépatique avait un taux d'ALAT supérieur à **5N** (**Fig.18**). Par contre, seulement **14,3%** des patients atteints d'une cholestase hépatique avait un taux de PAL compris entre **5** et **10N** (**Fig.19**).

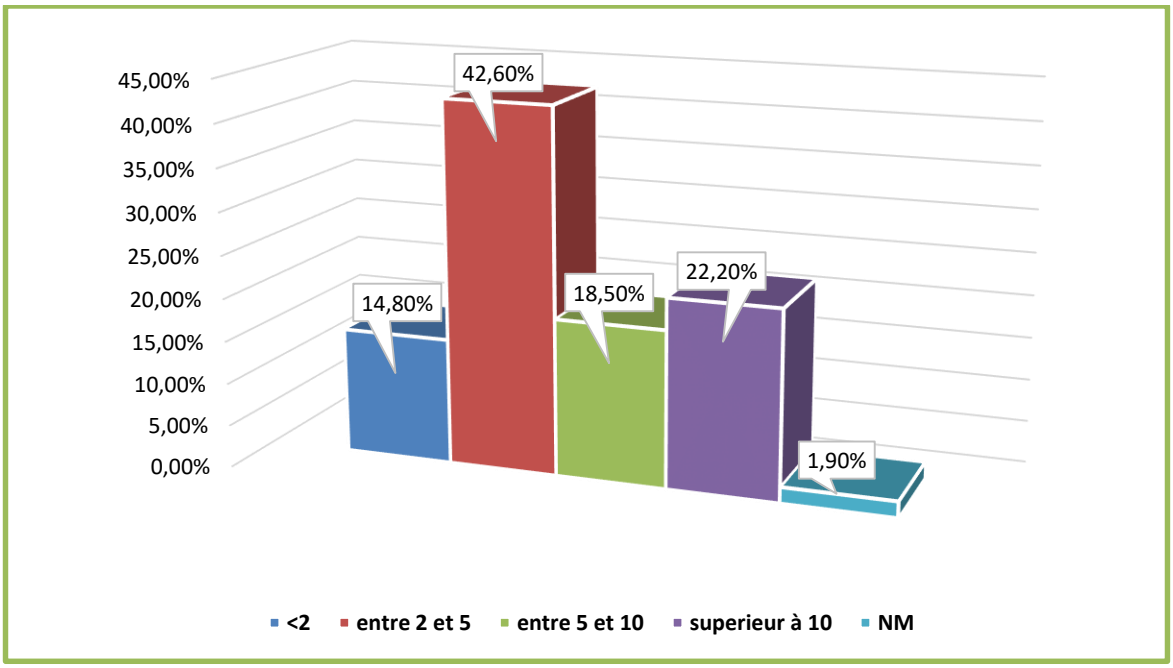


Figure 18. Répartition des patients atteints d'une cytolyse hépatique selon le taux d'ALAT/N (n=54)

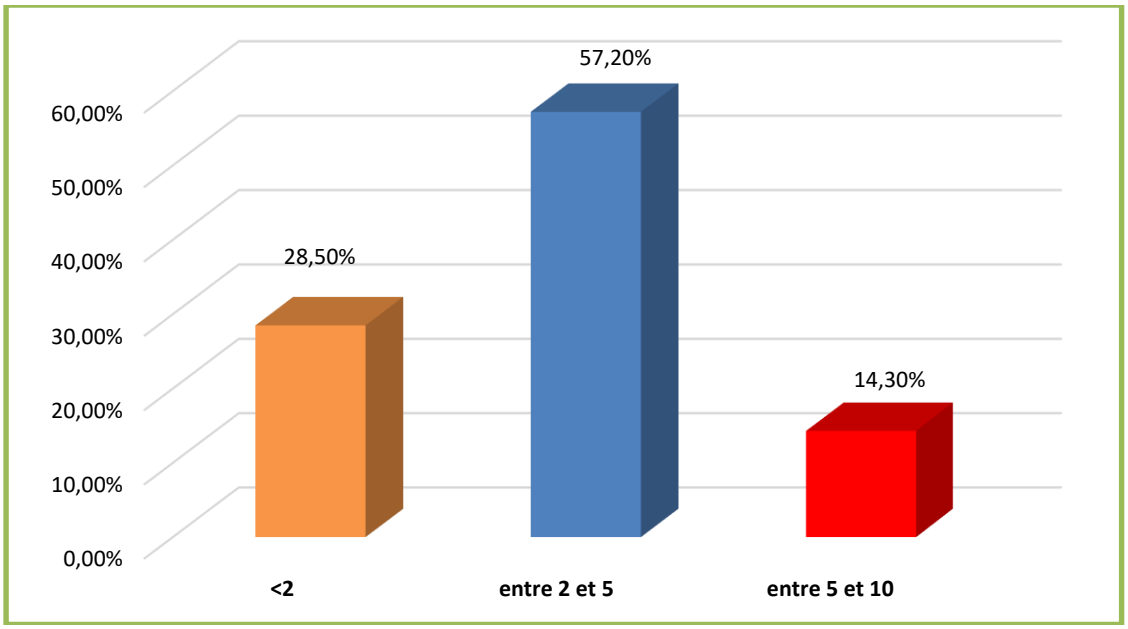


Figure 19. Répartition des patients atteints d'une cholestase hépatique selon le taux de PAL/N (n=7)

4. Discussion

Les EIM sont un problème de santé publique important en raison de la forte morbi-mortalité et la charge financière qu'ils entrainent. La surveillance de ces aléas à travers leur notification spontanée par les professionnels de santé continue d'être un élément essentiel. Cependant la sous-déclaration de ces EIM est fréquente dans de nombreux pays et constitue un obstacle important à l'évaluation en pharmacovigilance.

Cette étude menée au niveau de l'EHUO avait pour objectif l'établissement de l'état des lieux de la notification des EIM dans cet établissement.

4.1.Caractéristiques des déclarations

Notre étude a porté sur un échantillon de **359** cas d'EIM dont une forte proportion (**89,7%**) provenait des dossiers de déclarations archivés au niveau du service de Pharmacovigilance de l'EHUO. Le reste **(10,3%)** correspondait à des EIM non déclarés, détectés dans les dossiers de patients hospitalisés, archivés au niveau de certains services cliniques (Cardiologie, Néphrologie, Médecine interne, Pneumologie, Hématologie, Dermatologie et Gastrologie).

322 cas d'EIM déclarés sur une période de **11 ans** (**2010** à **2020**) avec une moyenne de **29** déclarations est un taux considéré comme insuffisant par comparaison à d'autres études. En effet, dans une étude rétrospective Canadienne faite dans un centre CHU mère-enfant, on a dénombré en moyenne **225,7** EIM par année **[Huet E 2011].** D'autre part, **520** déclarations spontanées ont été enregistrées, au niveau d'un CHU Marocain, de **2007** à **2011** avec une moyenne de **130** EIM par année **[Khabbal Y 2012].**

Même s'ils ne reflétaient pas la réalité dans notre établissement (étude dans certains services seulement), les chiffres trouvés lors de notre étude mettaient en exergue le problème de la sous-notification. Ce constat a été conforté par une étude menée au Service de Néphrologie, où, grâce, à l'intégration pendant trois mois d'un interne en pharmacie, le nombre de déclarations des EIM a triplé par rapport au nombre de cas rapportés par le personnel du service sur une durée de **08** ans, soit une augmentation de **70% [Mekaouche FZN 2019].**

Cette sous-notification est d'ailleurs un phénomène mondial largement publié. Dans une étude menée par **Aziz Z et al.** en Malaisie, il a été démontré que **81,4 %** des médecins avaient suspecté un EIM mais ne l'avaient pas signalé **[Aziz Z 2007].** Dans une autre enquête réalisée en Suède dans cinq hôpitaux, le taux global de sous-déclaration de tous les EIM était de **86 % [Bäckström M 2004].**

Au vu du très faible nombre de déclarations émanant des différents services (**3** en **2010** et **7** en **2011),** le service de Pharmacovigilance, a mis en place en **2012**, une notification stimulée, qui, grâce à la présence d'un pharmacologue lors des staffs hebdomadaires au niveau de certains services, a permis l'augmentation du nombre de déclarations (Le nombre est passé à **45** en **2014**). Cette initiative a donc multiplié par six le nombre de déclarations d'EIM. Ce résultat rejoint la revue systématique réalisée par **Gonzalez-Gonzalez C et al.** (Multiplication par cinq du nombre d'EIM dans **46,5 %** des études) **[Gonzalez-Gonzalez C 2013].** Il était meilleur que celui trouvé par l'étude d'**Ameye T et al.** (Multiplication du nombre des EIM par **4**) qui a adopté le même concept que le nôtre **[Ameye T 2015].**

Un autre facteur essentiel à prendre en compte est la durée de l'effet de l'action entreprise. En effet, en **2015-2016,** le passage à la notification spontanée par manque d'effectifs au sein du service de Pharmacovigilance, a conduit à une diminution du nombre de déclarations (**23** cas). En **2017**, le retour au mode actif a permis de nouveau son accroissement (**50** cas). En **2019-2020**, le retour au mode passif à cause de la pandémie COVID-19 a entrainé une chute importante du nombre de cas déclarés (**24** cas seulement). Ces résultats sont logiques puisqu'en l'absence de démarche active, le nombre de notifications diminue. C'est pourquoi, il est nécessaire, de mettre en place des interventions continues qui favoriseraient la participation active des professionnels et qui pourraient être plus efficaces que les sessions passives. Selon la méta-analyse de **Gonzalez-Gonzalez C et al.**, certaines études ont analysé cet aspect et conclu que, compte tenu du fait que la plupart des interventions ont un effet limité dans le temps, l'utilisation de données électroniques pourrait améliorer l'efficacité de la détection des EIM **[Gonzalez-Gonzalez C 2013]**.

Parmi les services déclarants de l'EHUO, ceux de Dermatologie, Hématologie, Pneumologie, Néphrologie et Gastrologie se sont détachés du lot **(**avec un pourcentage variant de **7,4%** à **19,8%)**. Cet état de fait est dû d'une part à la forte prescription médicamenteuse par les services cliniques par rapport à d'autres, et d'autre part à la mise en place de la démarche active dans ces services. Ces résultats peuvent varier aussi selon le type et le lieu de l'étude. Dans les études menées par **Chaabane A et al.** et **Dang et al.**, le service de Dermatologie chapeautait les services déclarants avec une fréquence proche de la nôtre **(22,4%** et **27,92%** respectivement**) [Chaabane A 2009 ; Dang A 2012].**

Par contre, **Khabbal Y et al**. ont trouvé un ordre de services déclarants différent (médecine interne **(27%)**, hépato-gastro-entérologie **(25%)**, pédiatrie et dermatologie (**6,19%** chacune)) **[Khabbal Y 2012]**. Dans une autre étude menée par **Umlil A et al., 30%** de déclarations émanaient du service d'hépato-gastro-entérologie **[Umlil A 2006].**

Dans notre étude, **22,6%** des fiches ne mentionnaient pas le grade du déclarant. Le manque de ces données, n'a pu être comblé vu la retrospectivité de l'étude et le changement de structure de certains déclarants.

La majorité des déclarations **(74,3%)** provenaient de médecins (les résidents (**58,7%)** suivis des assistants **(11,8%)).** Ce constat est logique puisqu'ils sont le personnel qui est le plus en contact du patient. Cependant, seulement **2** déclarations **(0.6%)** ont émané du surveillant médical et aucune de la part des infirmiers ou des pharmaciens hospitaliers. Nos résultats étaient en désacord avec ceux des études Coréenne, Brésilienne et Australienne. L'étude Coréenne a montré que la plupart des cas d'EIM ont été déclarés par les infirmières **(89,6 %)**, suivis par les médecins et les pharmaciens **[Kim B 2017].** Dans une étude publiée au Brésil, les pharmaciens ont envoyé plus de **50%** des fiches de déclaration **[Bittencoort MO 2007]** et en Australie plus de **84,8% [Aung AK 2018].** Cette différence peut être expliquée par l'absence des pharmaciens au niveau des services cliniques de notre établissement et l'ignorance du personnel paramédical en matière de notifications d'EIM. Par ailleurs, il est important de souligner que seulement **7** patients **(2,2%)** ont déclaré durant cette période d'étude. Ce taux restait en deça de ceux obtenus dans une étude descriptive, l'une réalisée en Bretagne (**19,8%)** et l'autre aux Pays bas **(13%) [Avery AJ 2011].** Le faible taux de déclarations par les patients dans notre étude, peut être justifiée par le manque de culture de déclaration des EIM chez notre population, chez laquelle une campagne de sensibilisation doit être envisagée.

4.2.Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Une légère prédominance féminine **(52,9%)** était relevée chez notre population d'étude. Cette caractéristique relative à la répartition du sexe a été retrouvée dans plusieurs études notamment celles de **Soukho- Kaya et al., Dang et al. et Swamy et al.**, qui ont trouvé respectivement : **54%, 61,5%, et 59% [Soukho- Kaya A 2010 ; Dang A 2012 ; Swamy S 2013].** Cela n'était pas le cas de plusieurs autres études où le sexe masculin l'emportait **[Khabbal Y 2012 ; Patel N 2015 a ; Tandon VR 2015 ; Chittaro C 2015 ; Kim B 2017].**

Selon la littérature récente, les femmes pouvaient présenter plus d'EIM que les hommes lorsqu'elles étaient traitées avec les mêmes médicaments, et les différences de notification des EIM entre les hommes et les femmes étaient probablement accentuées parce que les pratiques de prescription et de gestion étaient souvent liées au sexe du patient. Cependant, dans la plupart des cas, les données spécifiques au sexe restent rares. Les études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie peuvent jouer un rôle dans l'amélioration des connaissances, en tenant compte des déclarations stratifiées par sexe ou lors de la conception de nouvelles études. Cela permettra de mieux comprendre les EIM liés au sexe et facilitera la découverte d'EIM spécifiques au sexe dans de nombreux domaines **[Lapeyre-Mestre M 2019].**

Notre étude a inclus toutes les classes d'âge allant de **1** an à **88** ans, avec une moyenne de **43 ans**. Ce résultat était semblable à celui des équipes de **Soukho Kaya A et al**. et **Khabal et al**. qui ont trouvé respectivement **40** ans et **48,5** ans **[Soukho- Kaya A 2010 ; Khabbal Y 2012].** Bien qu'il soit attendu que les adultes âgés de plus de **65** ans soient plus susceptibles de développer des EIM car ils présentent de nombreux facteurs de risque **[Zazzara MB 2021]**, ils ne représentaient que **15,6%** de notre population. La classe d'âge la plus touchée par les EIM dans notre étude était celle des adultes non âgés (**72,7%**) avec une fréquence de **18,4%** pour la tranche d'âge **30-40** ans. Il est admis depuis longtemps que l'âge est associé à une incidence accrue d'événements indésirables. En effet, **You L** a rapporté, dans sa thèse sur l'iatrogénie médicamenteuse, que le risque individuel moyen de présenter un EIM était de **2,8 %** pour les patients âgés de plus de **65** ans contre **1,58 %** pour les moins âgés **[You L 2004].** Cependant, selon une synthèse bibliographique de **Ankri J**, l'âge en soi n'est certainement plus le facteur de risque essentiel en matière d'iatrogénie. Ainsi, compte tenu de nombreuses variables de confusion comme le sexe du patient et son état de santé, le nombre de médicaments prescrits ou la durée d'hospitalisation, l'âge ne constituerait plus un facteur de risque indépendant favorisant la survenue d'événements indésirables. C'est pourquoi la plupart des auteurs s'accordent à considérer la fragilité du sujet plutôt que son âge **[Ankri J 2002].**

Plusieurs études ont montré que la présence de comorbidité pouvait être un paramètre permettant de prédire les hospitalisations liées aux EIM surtout pour les patients âgés **[Onder G 2010, Parameswaran Nair N 2016]. 57,6%** de nos patients avaient des antécédents médicaux dont **17,4%** étaient de types cardiovasculaires. Ce résultat rejoint une étude de portée récente qui a décrit que parmi les facteurs liés aux patients comme cause des EIM, on retrouve la comorbidité cardiovasculaire des patients **[Khalil H 2020].** Pour les autres facteurs de risques, la dépression a été signalée dans plusieurs études. D'autres problèmes liés à la santé mentale, tels que le stress et l'anxiété peuvent constituer des facteurs de risque potentiels **[Onder G 2003 ; Chrischilles E 2007 ; Wawruch M 2008].**

4.3.Caractéristiques des EIM

Le classement des EIM diffère d'une étude à une autre. Dans notre étude, les EIM majoritaires étaient les toxidermies (**52,9%**), suivies des hépatotoxicités (**17,5%**). Ce résultat confirmait les données de la littérature sur le fait que les toxidermies médicamenteuses représentaient la classe la plus fréquente des EIM **[Chaabane A 2009 ; Dang A 2012 ; Jacquot J 2012 ; Tandon VR 2015 ; Swamy S 2013 ; Gauther S 2015].** Par contre, les effets cardiovasculaires, neurologiques, gastro-intestinaux ainsi que des troubles immunoprolifératifs prenaient la première place dans d'autres travaux **[Gering-Souillet A 2006 ; Soukho- Kaya A 2010 ; Huet E 2011 ; Patel N 2015 b ; Kim B 2017].** A titre d'exemples, dans une étude de portée générale, les EIM les plus couramment signalés étaient ceux associés au système nerveux central, au système gastro-intestinal et au système cardiovasculaire **[Khalil H 2020]. Chan SL et al** ont retrouvé aussi une part importante d'affections gastro-intestinales (**19%)**, d'anomalies de la fonction rénale (**10%)** et peu d'affections cutanées (**4%) [Chan SL 2016].** Dans une autre revue systématique réalisée par **Laatikainen et al.,** les affections hématologiques étaient en nombre important (**14 %)** contrairement à nos résultats (**4%**) **[Laatikainen O 2017].** Cette différence peut s'expliquer d'une part par l'instauration de la démarche active dans seulement certains services et d'autre part par la réalisation de travaux ciblés sur certains EIM comme l'hépatotoxocité médicamenteuse dans le cadre de mémoires de fin d'études.

Les EIM graves étaient observés chez le tiers de notre population d'étude (**38,8%**) et l'ensemble des patients atteints d'hépatotoxicité médicamenteuse (**100 %)**. Cependant, le niveau de gravité léger n'était observé que chez **4,1%** des cas. Ceci est dû probablement à la tendance des professionnels de santé à ne déclarer que les EIM sévères ou graves.

En effet, selon une enquête réalisée dans l'état du Wuhan en Chine, le personnel de la santé jugeait que la notification ne devrait concerner que les EIM graves (**90,7%**) et les EIM rares (**84,4%**) **[Patel NS 2017].** On observe ainsi une sélectivité dans la notification des EIM par le personnel médical. Ceci relativise quelque peu le problème de la sous-notification et confirme l'importance d'une sensibilisation du personnel de santé pour la détection des EIM autres que rares et sévères.

L'attitude des prescripteurs face à la survenue d'EIM variait entre l'arrêt définitif ou temporaire du traitement avec ou sans l'instauration d'un traitement symptomatique (**81%**). Suite à ces conduites à tenir, l'évolution était dans plus de la moitié des cas (**68,2%**) favorable. Néanmoins, la mortalité au sein de notre population était de **6,7%**. Comparé aux données retrouvées dans la littérature (**0,16% à 2,69 %**)**[Pirmohamed M 2003 ; Chan SL 2016]**, ce chiffre était un peu élevé.

La divergence dans le profil des EIM peut être expliquée par le fait que la fréquence de l'iatrogénie médicamenteuse est différemment appréciée selon le type d'étude (le contexte de l'étude et sa durée), les méthodologies employées, le lieu où elle est explorée (milieu hospitalier ou ambulatoire, institutions pour personnes âgées) et certaines caractéristiques inhérentes à la personne (état physiologique, morbidité, caractéristiques socio-démographiques).

4.4.Description des principaux EIM

Notre série de cas a révélé une fréquence élevée de toxidermies avec une variabilité clinique. Cependant, un grand nombre de cas n'a pas été diagnostiqué (**43,2%)**. Normalement, en cas d'EI cutané, une consultation du service de Dermatologie est nécessaire afin d'assurer une prise en charge adaptée.

Nos résultats ont montré que toutes les tranches d'âge ont été touchées par les toxidermies avec une prédominance de la tranche **31-40** ans. Dans les séries européennes et asiatiques, les toxidermies prédominaient surtout chez les sujets âgés **[Gassama AH 2014].** Cela montre une variation de prédominance des toxidermies selon les tranches d'âge des populations dans le monde. Le taux élevé des toxidermies dans une tranche d'âge spécifié peut être expliqué par des facteurs liés à cette population comme la polymédication, les polymorbidités et le facteur génétique et non pas l'âge **[Saedder E 2015].**

Dans notre étude, la fréquence des toxidermies était en faveur du sexe féminin. Ce résultat concorde avec les séries européennes s'expliquant probablement par leur susceptibilité à développer une toxidermie **[Gassama AH 2014].**

Les toxidermies comportent un large spectre clinique qui va d'une simple réaction cutanée indésirable bénigne, comme l'EMP et l'urticaire à une réaction cutanée grave et rare comme le NET et le DRESS. Selon certains auteurs, les manifestations les plus courantes sont l'EMP (**50 %** à **95 %) [Lebrun-Vignes BL 2015 b ; Badar V 2018]**. Dans notre série, l'EMP occupait également la grande part des toxidermies totales diagnostiquées (**24%**). La grande proportion des EMP peut être expliquée par la prédisposition génétique, le spectre large des médicaments imputables **[Jouid M 2014]** ou le chevauchement des caractéristiques cliniques de l'EMP avec d'autres diagnostics comme le syndrome de DRESS **[Pinto Gouveia M 2016]**. D'autres auteurs ont expliqué ceci par le fait que les médicaments sont la cause la plus fréquente des EMP suivis par divers virus à tropisme cutané **[Fernández TD 2009].**

Les accidents cutanés graves représentent dans la littérature moins de **10%** des cas **[Jeddi Y 2020]**. Une étude prospective menée au Service de Dermatologie de l'Hôpital Hédi Chaker de Sfax en Tunisie, a constaté que sur un total de **118** cas de toxidermies, la prévalence du syndrome de Lyell et de STJ était respectivement **1,69%** et **0,85% [Chaabane H 2013]**. Notre étude a révélé par contre que les toxidermies bulleuses type NET était le tableau clinique fréquent après l'EMP (**9%** Lyell et **4,5%** de STJ). Bien qu'il s'agisse d'une atteinte cutanée rare, selon certaines études, les toxidermies graves étaient plus fréquentes en cas de polythérapie **[Jeddi Y 2020]**. En plus, le large spectre des médicaments imputables à des toxidermies bulleuses peut expliquer l'élévation de leur incidence **[Jouid M 2014]**.

En ce qui concerne l'hépatotoxicité médicamenteuse, on a constaté une prédominance de l'atteinte hépatique cytolytique (**85,7%**) suivi de l'atteinte hépatique cholestasique (**11,2%)**. Nos résultats rejoignaient ceux des études de **Andrade RJ et al., Lucena MI et al.** et de **Chalasani N et al. [Andrade RJ 2005 ; Lucena MI 2009 ; Chalasani N 2015].**

Dans notre travail, les deux sexes étaient touchés par cette atteinte (**54%** de sexe masculin contre **46%** de sexe féminin). Cette répartition était retrouvée également dans plusieurs études répertoriées **[Andrade RJ 2005 ; Meier Y 2005 ; Lucena MI 2009 ; Xu HM 2012 ; Shen T 2019].** D'autres études ont plutôt trouvé que le sexe féminin était plus vulnérable que le sexe masculin **[Olsson R 2003 ; Kere Sanghata M 2008 ; Radi M 2018 ; Bourhia M 2020].**

Selon nos résultats, il y avait une prédominance dans la tranche d'âge **31-40** ans, avec une moyenne d'âge de **45,44** ans. Cette moyenne était inférieure à celle trouvée dans les études de **Andrade RJ et al.** (**53** ans), de **Lucena MI et al.** (**54** ans), du Clinical Rescearch Workshop réalisé par **Fontana RJ et al.** (**48** à **58** ans) et de **Xu HM et al.** (**47** ans) **[Andrade RJ 2005 ; Lucena MI 2009 ; Fontana RJ 2010 ; Xu HM 2012]** ; Elle était supérieure à celle de **Kere Sanghata M et al.** (**36.06** ans) et similaire à celle de l'étude **de Reuben A et al.** (**43,8** ans) **[Kere Sanghata M 2008 ; Reuben A 2010].** L'étude de **Lucena MI et al.** a montré que les sujets âgés de plus de **60** ans étaient les plus vulnérables à l'hépatotoxicité (**46%**) avec une prédominance masculine (**158** hommes, **118** femmes) et que le sexe féminin était prédominant chez les patients de moins de **60** ans (**175** femmes, **152** hommes) **[Lucena MI 2009]**. D'ailleurs, l'étude de **Bourhia M et al.** a confirmé ces résultats **[Bourhia M 2020]**.
Bien que plusieurs études aient démontré que le sujet pédiatrique pouvait développer un EIM de type hépatotoxicité **[Shen T 2019]**, cette population était presque non détectable (**1,6%**) dans notre étude. Ceci peut être expliqué par le fait que l'EHUO est réservé plutôt à la prise en charge de la population adulte.

En terme de diagnostic biologique, l'altération du taux d'ALAT et de PAL dans notre population a été enregistrée comme suit : un taux d'ALAT supérieur à **5N** chez **40,7%** des patients présentant une cytolyse et un taux de PAL supérieur ou égal à **5N** chez **14,3%** des patients présentant une cholestase. Ces résultats corroborent avec ceux de l'étude de **Shen T et al.** dans laquelle le taux d'ALAT était supérieur à **5N** chez la moitié de la population étudiée (**49.47%**) **[Shen T 2019]**.

Dans notre étude, la cause virale était exclue chez plus de **40%** des patients et était positive (hépatite C) chez seulement **3,2%**. Ce résultat était différent de celui de l'étude de **Chalasani N et al.** où **10%** des patients avaient une hépatopathie préexistante de type hépatite C **[Chalasani N 2015]**.

Bien que l'on pense que l'alcool soit un facteur de risque pour l'hépatotoxicité, son rôle exact est discutable. Dans notre série, l'alcoolisme était présent chez seulement **17%** des cas. Ce pourcentage était inférieur au résultat de l'étude menée par **[Chalasani N 2015]** dans laquelle **51%** des patients ont consommé de l'alcool. Cette différence peut être expliquée par la différence de religions des deux populations d'étude.

5. Limites de l'étude

Bien qu'elle ait suivi une méthodologie rigoureuse, notre étude reste monocentrique et ne permet pas une généralisation des résultats. Elle est de plus rétrospective, certaines données manquantes n'ont pu être récupérées, ce qui a pu la biaiser.

6. Conclusion

Cette étude destinée à évaluer l'état de notification des EIM, en milieu hospitalier, a montré qu'une sensibilisation régulière du personnel de santé augmenterait le nombre de déclarations d'EIM. Toutefois, le problème de la sous-notification restant important, il semblait indispensable de chercher d'autres pistes d'amélioration. Ce constat nous a poussés à nous interroger sur les déterminants de la sous-notification des EIM à l'hôpital et à réaliser la deuxième étude.

Etape 2 :

Facteurs influençant la notification des EIM à l'EHUO

1. Contexte de l'étude

La première étude rétrospective réalisée au niveau de l'EHUO a montré que les notifications d'EIM enregistrés ne dépassaient pas les centaines de cas, malgré l'instauration d'une démarche active. Cet état de fait pourrait s'expliquer par le cumul de plusieurs facteurs tels que les facteurs socio-professionnels, le niveau de connaissance en pharmacovigilance et les attitudes des professionnels de santé. En effet, selon **Thomas D et Zachariah S**, les connaissances et les attitudes pouvaient influencer la pratique de notification des EIM. De même, les connaissances et les attitudes pouvaient être renforcées par la pratique **[Thomas D 2018]**.

Partant de ce principe, l'identification de ces facteurs pourrait-elle aider à determiner des pistes de solutions afin de corriger la sous-notification ?

Pour répondre à cette question, il était pertinent de mener cette étude qui avait pour objectif de décrire et d'analyser les facteurs facilitant ou entravant la notification des EIM, ce qui permettrait la réactivité du système de pharmacovigilance.

2. Matériels et Méthodes

2.1.Type de l'étude

Une étude descriptive et transversale a été adoptée, pour évaluer les **C**onnaissances, les **A**ttitudes et les **P**ratiques (étude **CAP**) des professionnels de santé vis-à-vis de la pharmacovigilance.

2.2. Population de l'étude

L'étude a concerné le personnel de santé exerçant au niveau des différents services médicaux, chirurgicaux et plateaux techniques de l'EHUO.

Etaient éligibles pour notre étude, les médecins, les pharmaciens et les paramédicaux, personnel en contact du patient et pouvant déclarer les EIM.

Etaient exclues, les catégories de personnes suivantes :

- Le personnel ne faisant pas partie du domaine médical et paramédical comme les secrétaires et les agents de sécurité et de nettoyage.
- Les étudiants et les internes des hôpitaux en formation.
- Le personnel administratif.

2.3.Déroulement de l'étude

2.3.1. Elaboration du questionnaire

Pour la collecte des données, l'outil utilisé était un questionnaire papier de type CAP anonyme, structuré et prédéfini. Le questionnaire, fruit d'une synthèse d'études précédentes, a été élaboré par les pharmacologues et validé par les épidémiologues de l'EHUO.

Le questionnaire, organisé en 4 parties **(Annexe 10),** comprenait des items :

- Sur les caractéristiques socio- professionnelles des participants à l'enquête.
- Permettant l'évaluation de leur niveau de connaissance, par un score obtenu à partir de l'attribution d'un point à chaque réponse correcte.
- Déterminant leurs attitudes et actes réels vis-à-vis de la déclaration des EIM.
- Investiguant sur les freins éventuels à la déclaration des EIM et leurs attentes pour améliorer ces derniers.

La faisabilité, la pertinence et la compréhension du questionnaire ont été pré-testées sur un échantillon composé de 10 médecins et infirmiers. Le questionnaire a été finalisé en fonction du résultat du pré-test.

Le questionnaire a été distribué directement aux professionnels de santé et récupéré un jour après.

2.3.2. Analyse des données

Les informations collectées ont été saisies et analysées par le logiciel IBM SPSS Statistics 23.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type. La description des variables qualitatives est résumée en nombre et/ou pourcentage.

Le test du Chi-deux a été utilisé pour la recherche d'association statistique entre deux variables qualitatives et celui d'ANOVA pour les variables quantitatives. Les relations entre les variables étaient déterminées pour un seuil de signification de **5 %**.

3. Résultats

Sur **400** questionnaires distribués, **139** seulement ont été complétés, soit un taux de réponse de **34.75%**. Les résultats qui suivent sont basés sur l'analyse de ces **139** questionnaires. Ils concernent les données socio-professionnelles des participants ainsi que des données relatives à leurs connaissances, attitudes, pratiques et attentes vis-à-vis de la pharmacovigilance.

3.1.Caractéristiques socio-professionnelles du personnel de santé

3.1.1. Sexe

Près des **3/4** des participants étaient de sexe féminin **(Fig. 20)**.

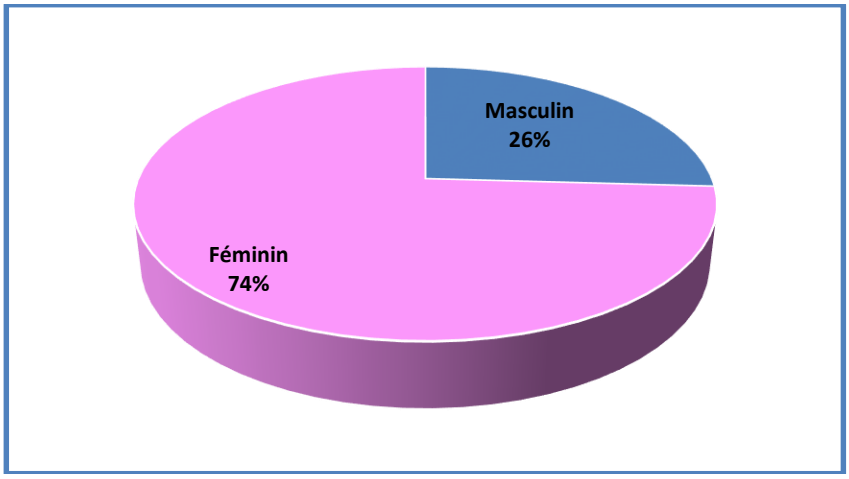


Figure 20. Répartition des participants selon le sexe (n=139)

3.1.2. Age

Les **139** participants avaient un âge entre **22** et **65** ans avec un âge moyen de **33,35±8,79** ans. La population étudiée était jeune, les deux tiers **(68,4%)** avaient entre **20** et **39 ans (Fig.21).**

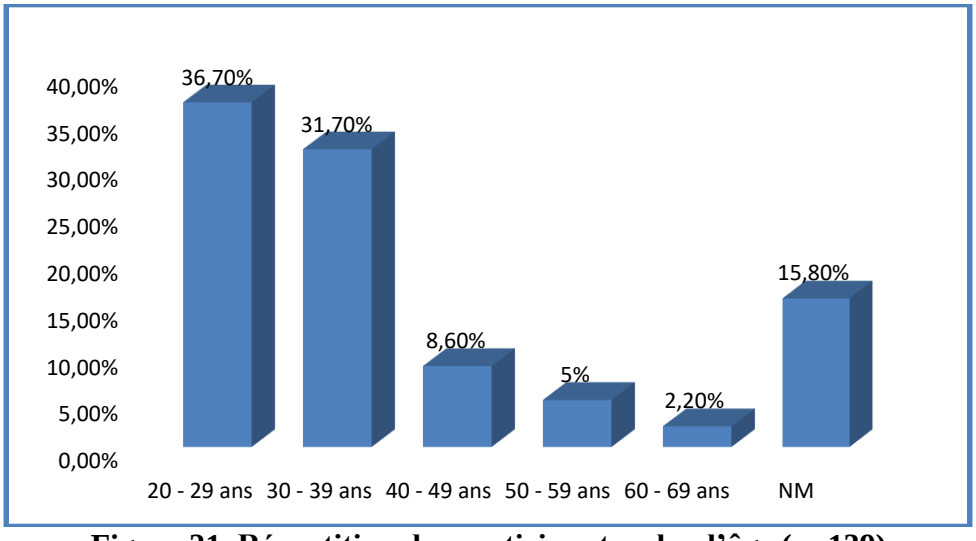


Figure 21. Répartition des participants selon l'âge (n=139)

3.1.3. Statut professionnel

Il ressort que **45%** des enquêtés étaient des médecins **(n=63)** dont la majorité était représentée par les résidents **(49/63)** et **44%** des paramédicaux **(n=61)**, avec un nombre élevé d'infirmiers brevetés **(49/61)** (**Fig. 22, Tab.XVI)**.

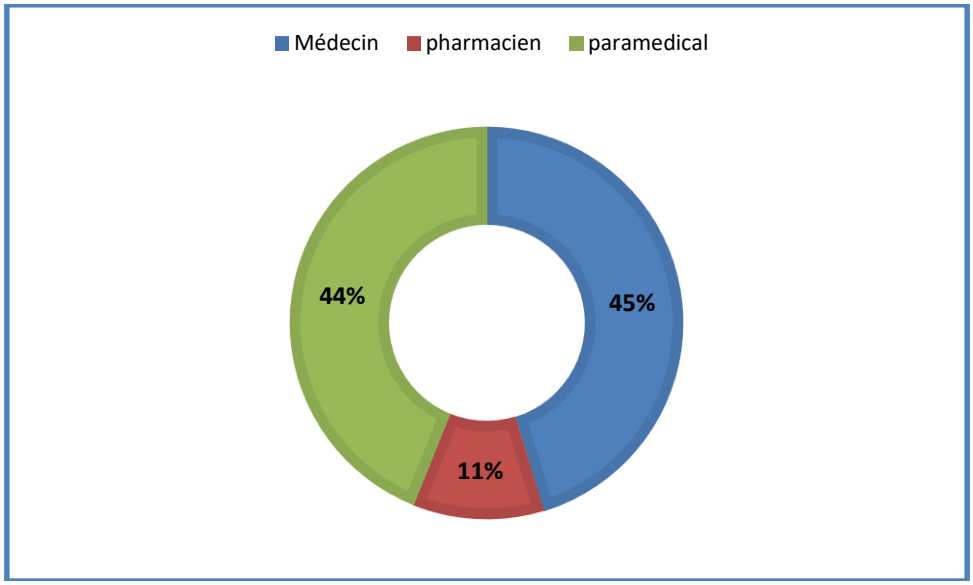


Figure 22. Répartition des participants selon leur fonction (n=139)

Tableau XVI. Répartition des participants selon leur fonction et grade (n=139)

Fonction / Grade	Médecins	Pharmaciens	Paramédicaux	Total
Généralistes	3	2	0	5 (3,6%)
Résidents	49	9	0	58 (41,70%)
Assistants	5	1	0	6 (4,30%)
Maitres-assistants	4	3	0	7 (5%)
Maitres de conférence/ professeurs	2	0	0	2 (1,40%)
Infirmiers brevetés	0	0	49	49 (35,30%)
Surveillants médicaux	0	0	7	7 (5%)
Préparateurs en pharmacie	0	0	2	2 (1,4%)
Autres	0	0	3	3 (2,2%)
Total	63	15	61	139 (100%)

3.1.4. Expérience professionnelle

Plus de la moitié des professionnels de santé **(56,8%)** avaient moins de **10 ans** d'exercice **(Fig.23)**.

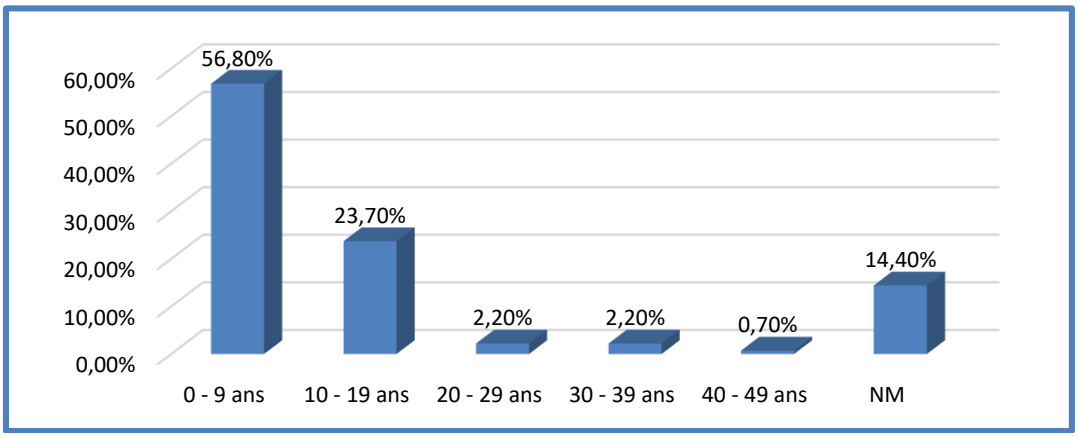


Figure 23. Répartition des participants selon le nombre d'années d'exercice (n=139)

3.1.5. Service d'exercice

Près des deux tiers des participants **(64,7%)** exerçaient dans un service médical **(Fig.24).**

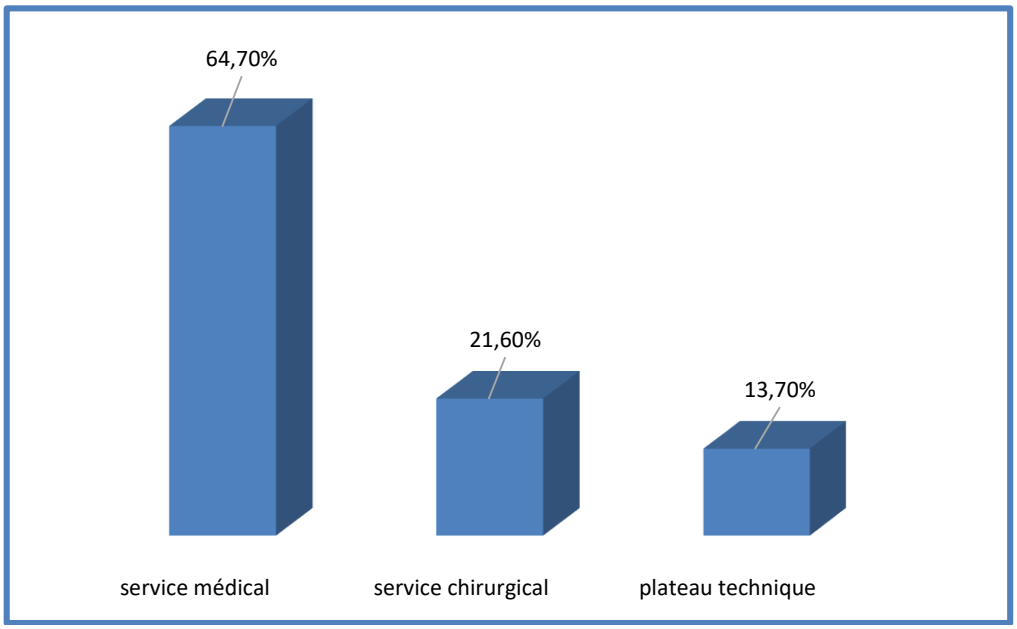


Figure 24. Répartition du type de service d'exercice des participants (n=139)

3.2. Connaissances en pharmacovigilance

3.2.1. Score des connaissances

Sur l'ensemble des répondants, seuls **6,5%** ont su répondre à toutes les questions et **44,6%** ont donné plus de **3** réponses adéquates **(Fig.25)**. Les connaissances des pharmaciens étaient meilleures que celles des médecins et des paramédicaux **(Tab.XVII)**.

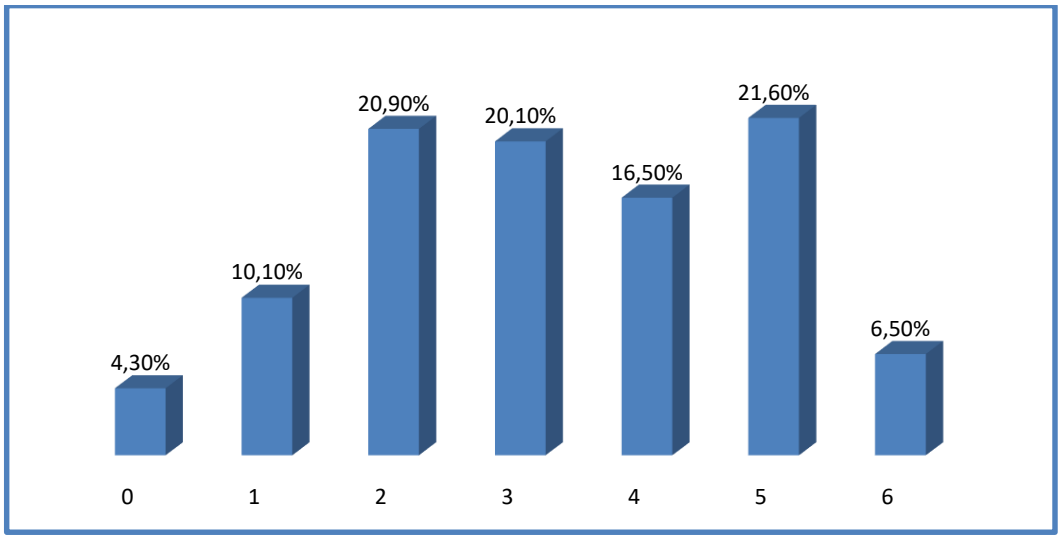


Figure 25. Répartition du nombre de réponses correctes des participants (n=139)

Tableau XVII. Connaissances du personnel de santé selon leur fonction

		Fonction			Total
		Médecin	Pharmacien	Paramédical	
Score des connaissances	0	2	0	4	6
	1	3	0	11	14
	2	9	0	20	29
	3	14	2	12	28
	4	12	2	9	23
	5	17	8	5	30
	6	6	3	0	9
Total		63	15	61	139

3.2.2. Connaissance des EIM

Bien que **90%** de l'échantillon prétendait connaitre la définition des EIM, seuls **22%** ont donné une définition exacte**. 74,8%** englobe les pourcentages de participants ayant donné uniquement la réponse juste **(68%)** et de ceux qui ont coché d'autres propositions en plus de celle qui était juste **(6,8%) (Fig.26 et 27)**.

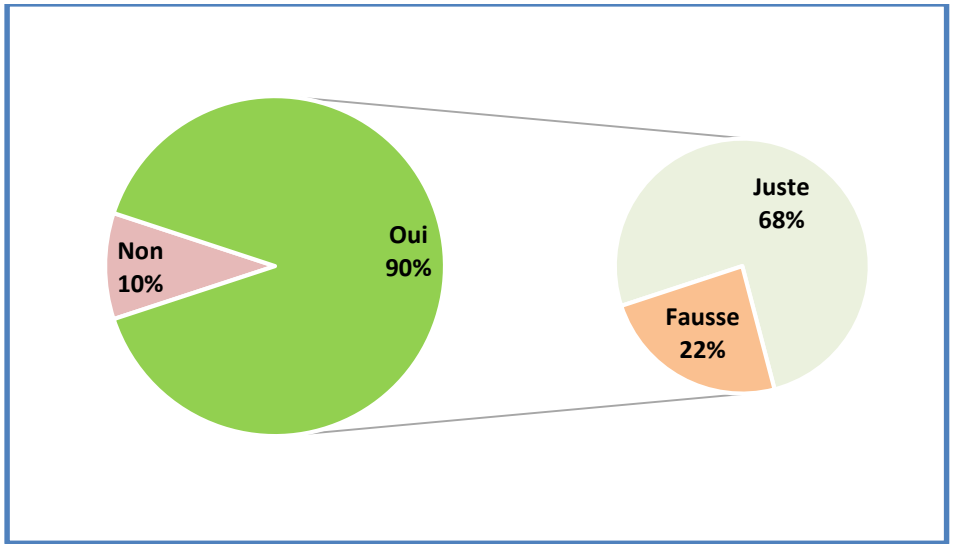


Figure 26. Répartition des participants selon leur connaissance sur les EIM (n=139)

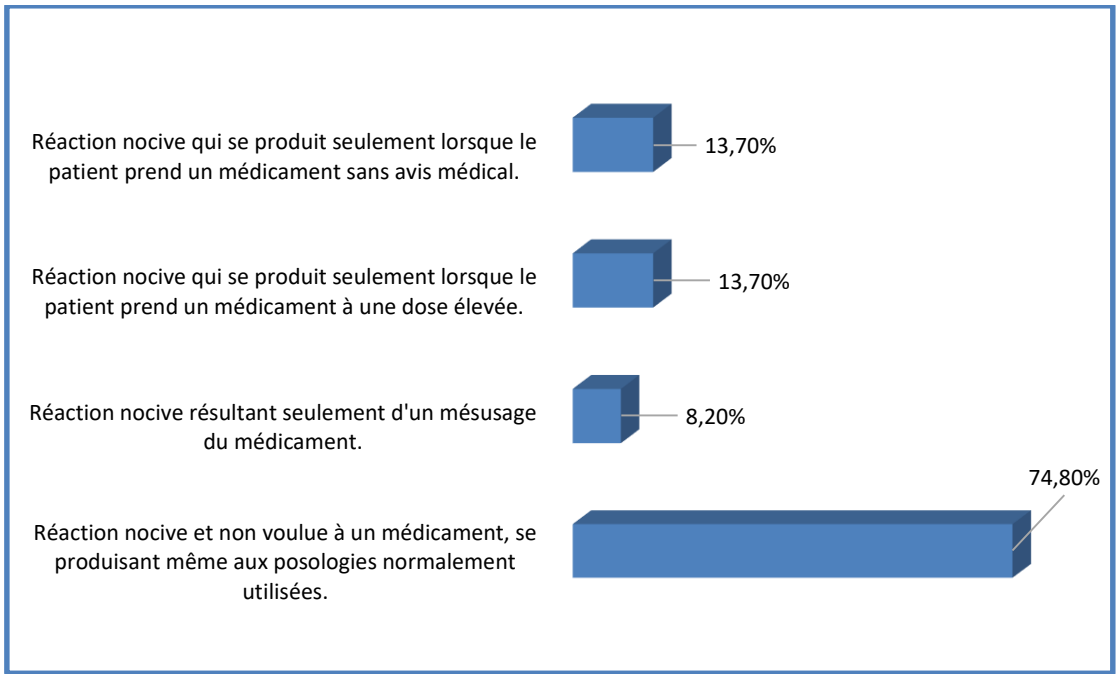


Figure 27. Répartition des réponses des participants sur la définition des EIM (n=139)

3.2.3. Connaissance de la pharmacovigilance

Sur **81%** du personnel ayant dit connaitre la définition de la pharmacovigilance, **58%** ont choisi la définition adéquate. Ce pourcentage diffère de celui donné par les participants ayant coché la proposition correcte **(61,9%)** vu qu'une personne pouvait cocher plus d'une proposition **(Fig.28 et 29).**

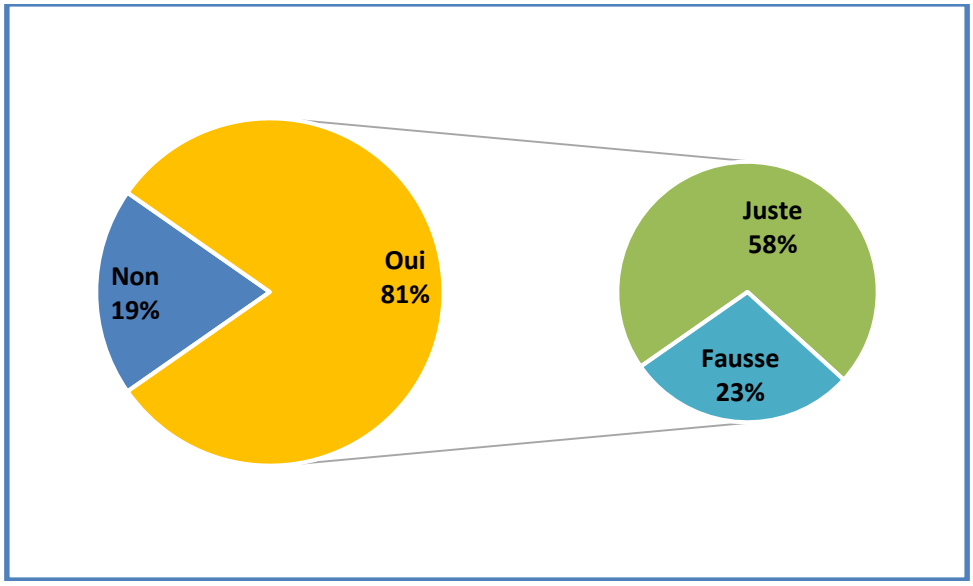


Figure 28. Répartition des participants selon leur réponse sur la définition de la pharmacovigilance (n=139)

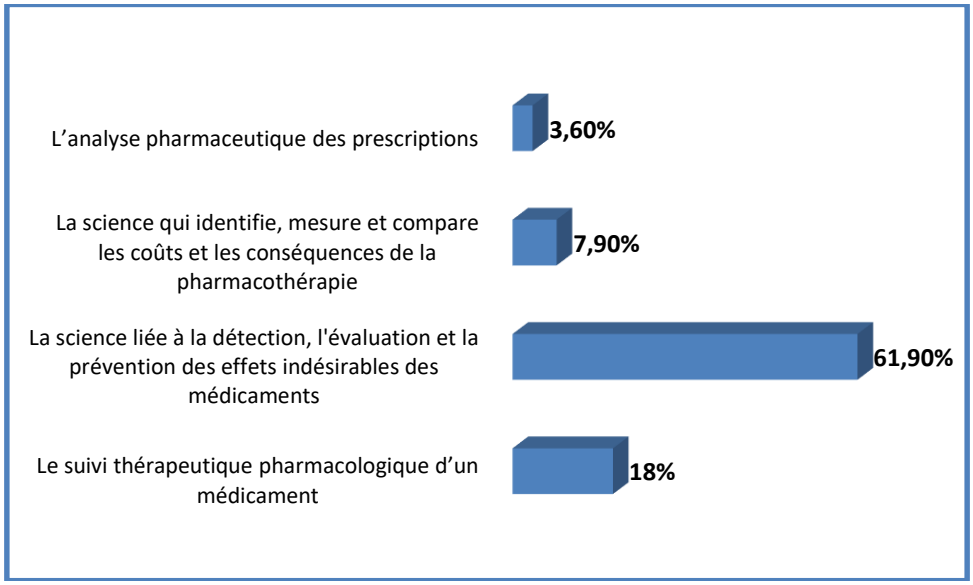


Figure 29. Répartition des réponses des participants sur la définition de la pharmacovigilance (n=139)

3.2.4. Médicaments à surveiller

Dans le cadre de la pharmacovigilance, près des deux tiers (**61,9%**) des professionnels de santé savaient que tous les médicaments devaient faire l'objet d'une surveillance de leur EIM **(Fig.30)**.

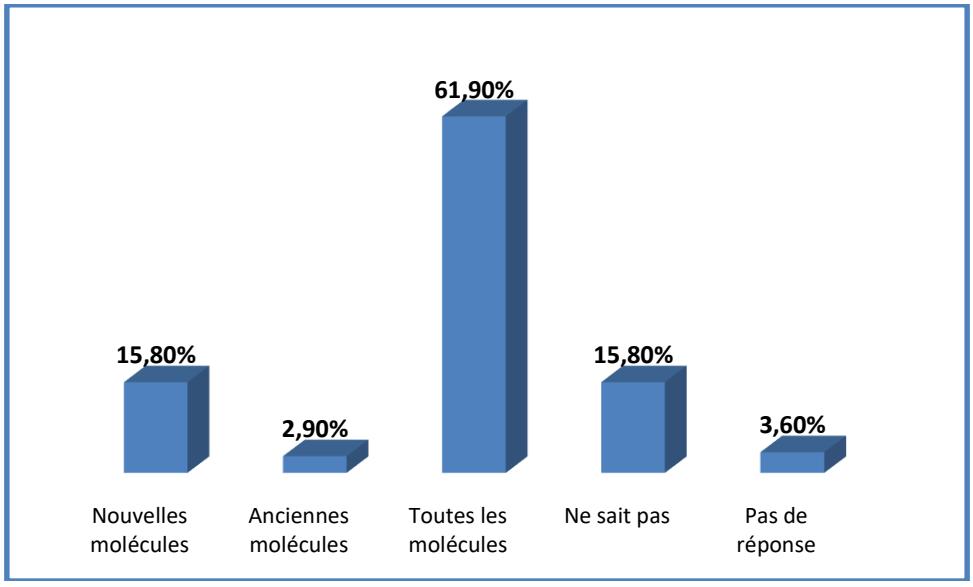


Figure 30. Répartition des réponses des participants sur les médicaments à surveiller dans le cadre de la pharmacovigilance (n=139)

3.2.5. Obligation de déclaration des EIM

La majorité des professionnels de santé (**74,8%**) savaient qu'ils avaient l'obligation de déclarer tout EIM suspecté d'être dû à un médicament **(Fig.31)**.

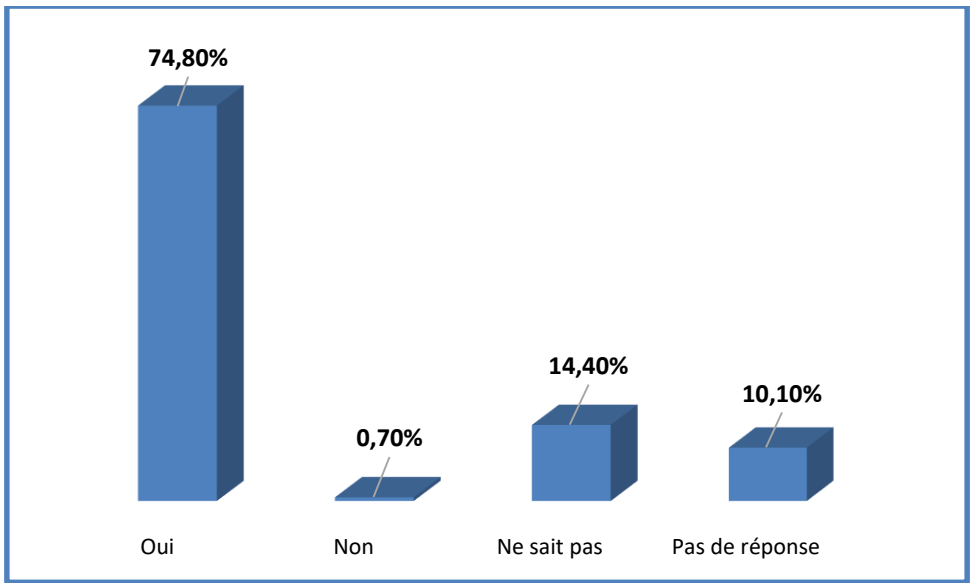


Figure 31. Répartition des réponses des participants sur l'obligation de déclaration des EIM (n=139)

3.2.6. Personnes déclarants

La plupart du personnel de santé (**83%**) n'étaient pas au courant que toute personne du domaine médical ou non pouvaient déclarer les EIM constatés **(Fig.32)**.

En revanche, **89,2%** savaient que les médecins étaient concernés par la notification des EIM et seulement **28,1%** que le patient pouvait le faire **(Fig.33)**.

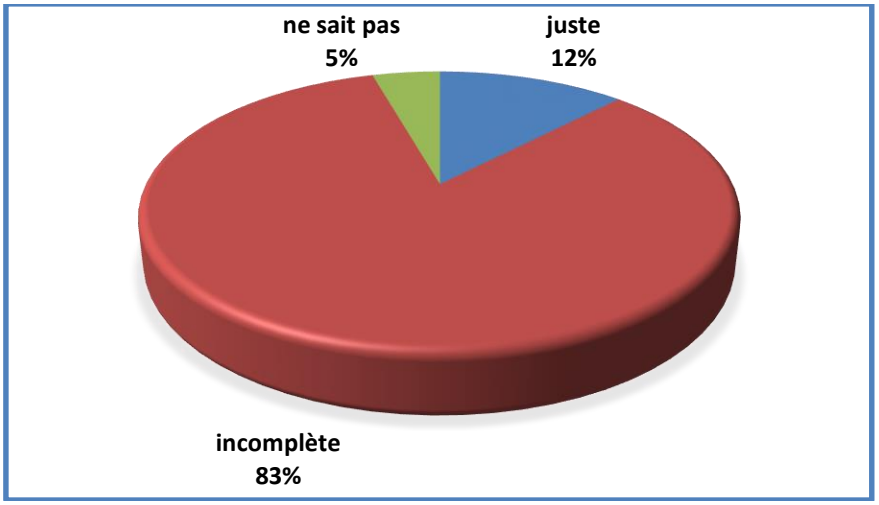


Figure 32. Répartition des participants selon leur réponse sur les personnes pouvant déclarer (n=139)

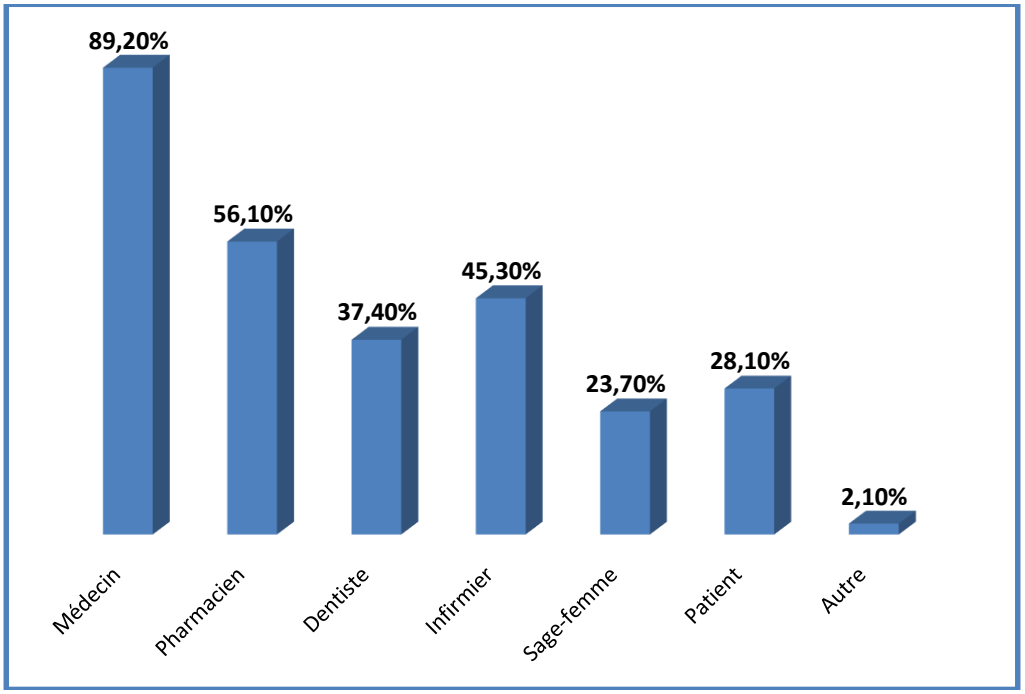


Figure 33. Répartition des réponses des participants sur les personnes pouvant déclarer (n=139)

Remarque : Le choix des réponses étant multiple, le pourcentage dépassait les **100%** dans ce graphe.

3.2.7. Type d'EIM à déclarer

50,4% du personnel de santé savaient que la déclaration englobait tous les EIM **(Fig.34 et 35)**.

Certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, ce qui a donné un pourcentage dépassant les **100% (Fig. 35)**.

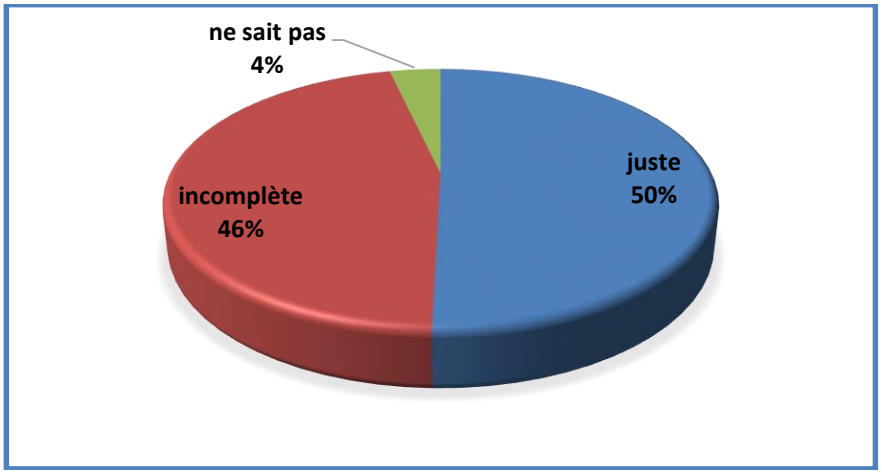


Figure 34. Répartition des participants selon leur réponse sur le type d'EIM à déclarer (n=139)

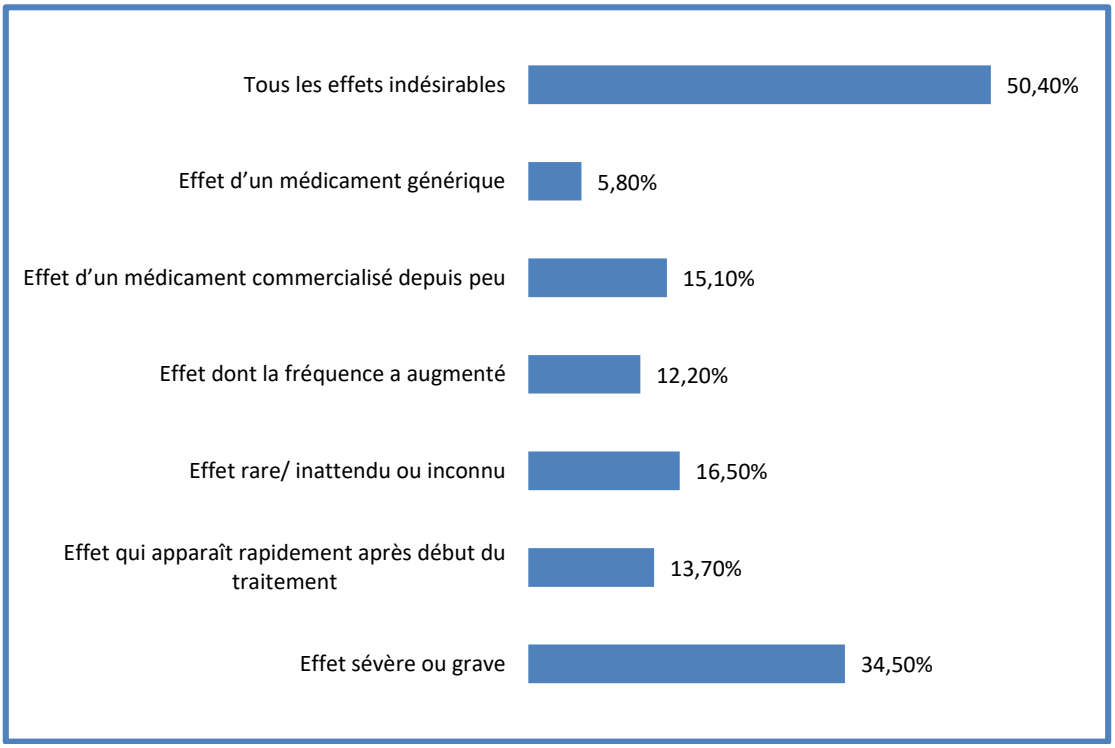


Figure 35. Répartition des réponses des participants sur le type d'EIM à déclarer (n=139)

3.2.8. Croisement entre les connaissances des professionnels de santé et leurs caractéristiques socio-professionnelles

Il existait une relation significative entre les connaissances des professionnels de santé et leur profil professionnel **(Tab.XVIII)**.

Tableau XVIII. Croisement entre les connaissances du personnel de santé et leurs caractéristiques socio-professionnelles (n=139)

Caractéristiques socio-professionnelles / Connaissances	Sexe	Age	Fonction	Grade	Expérience professionnelle
	Valeur de P				
Définition EIM	0,34	0,351	0	0	0,152
Définition Pharmacovigilance	0,245	0,524	0	0,004	0,153
Médicament à suivre	0,337	0,12	0	0,003	0,018
Obligation de la déclaration	0,213	0,314	0,313	0,012	0
Personnes déclarants	0,112	0,02	0,083	0,12	0,886
EIM à déclarer	0,614	0,507	0,859	0,407	0,055
Score des connaissances	0,247	0,594	0	0.021	0,412

3.3.Attitudes et Pratiques en pharmacovigilance

3.3.1. Intérêt de la déclaration

La majorité des participants **(84,9%)** pensait que la déclaration des EIM était nécessaire et augmenterait la sécurité des patients **(82,7%) (Fig.36)**.

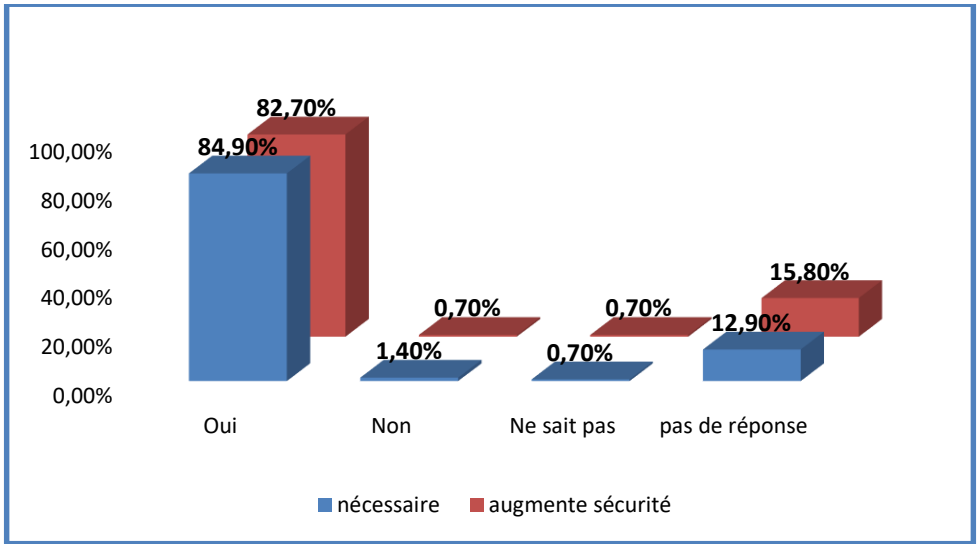


Figure 36. Avis des participants sur l'intérêt de la déclaration (n=139)

3.3.2. Connaissance du service de Pharmacovigilance à l'EHUO

73,6% savaient qu'un service de pharmacovigilance existait à l'EHUO **(Fig.37).**

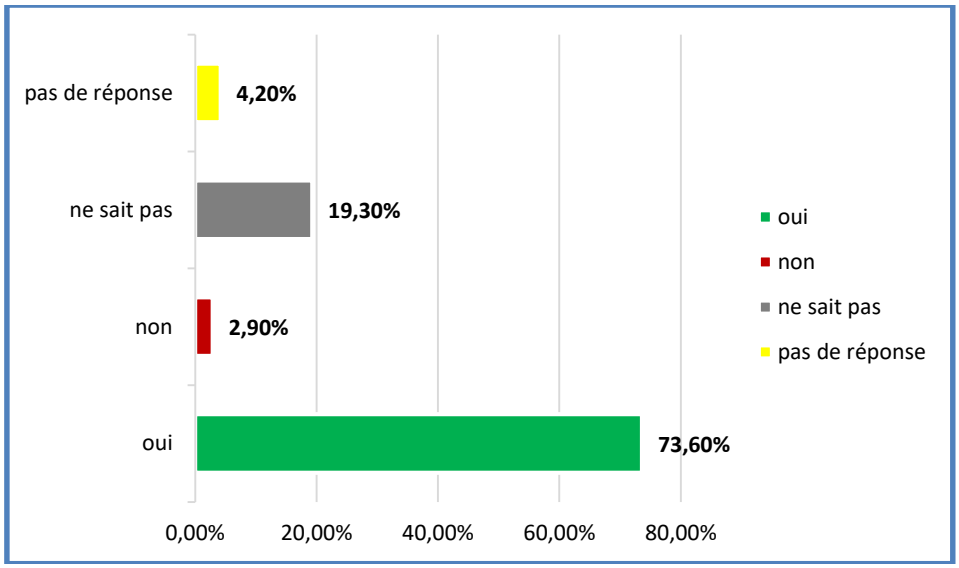


Figure 37. Répartition des participants selon leur connaissance de l'existence du service de Pharmacovigilance à l'EHUO (n=139)

3.3.3. Fréquence et nature des EIM

17,3% des interrogés ont déclaré n'avoir jamais rencontré d'EIM pendant l'exercice de leur fonction, mais la plupart des participants **(79,1%, n=110)** les ont constatés de façon rare à fréquente **(Fig. 38).** La fréquence des EIM était liée au service dans lequel exercice le personnel de santé **(P=0) (Tab.XIX).**

Les EIM les plus rencontrés étaient les toxidermies médicamenteuses **(68%)** et les troubles gastriques **(56.3%) (Fig.39).**

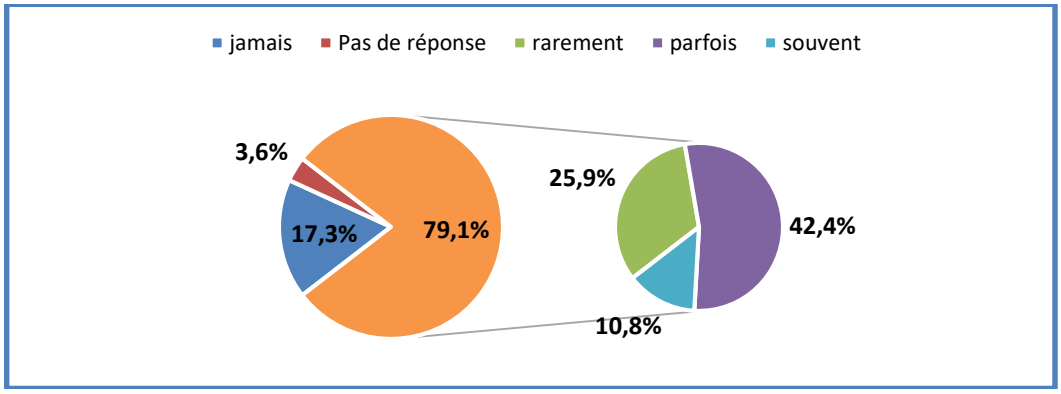


Figure 38. Fréquence des EIM(n=139)

Tableau XIX. Croisement entre la fréquence des EIM et le type de service d'exercice

Fréquence des EIM / Type de service d'exercice	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais	Total	Valeur de P
clinique	14	50	17	5	86	0
chirurgical	1	8	19	1	29	
plateau technique	0	1	0	18	19	
Total	15	59	36	24	134	

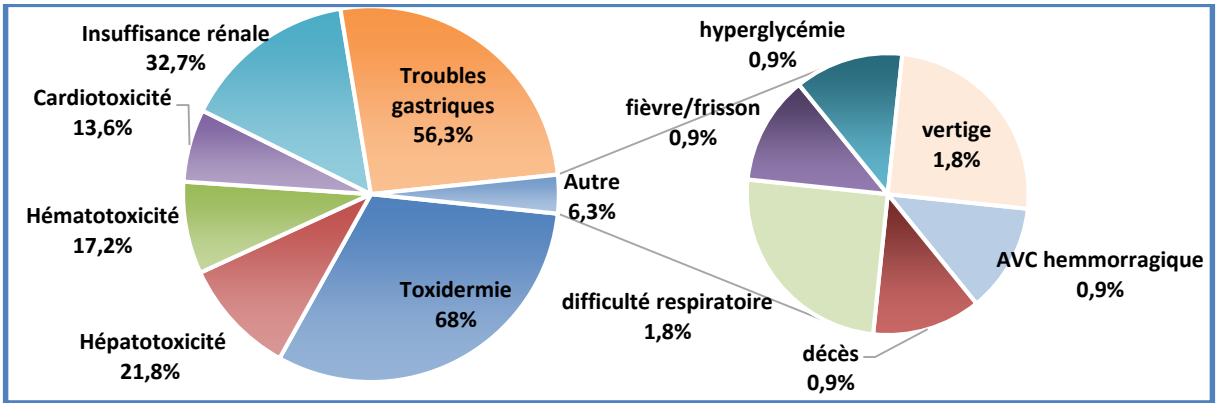


Figure 39. Nature des EIM rencontrés par les professionnels de santé (n=110)

Remarque : Certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, ce qui a donné un pourcentage dépassant les **100%.**

3.3.4. Décision prise devant un cas d'EIM

Sur les **110** participants ayant rencontré des EIM dans leur pratique, **102** les ont notifiés. Parmi eux, **21** les ont mentionnés dans le dossier médical du patient, **24** les ont déclarés et **57** ont fait les deux **(Tab. XX).**

N'excédant pas le chiffre **6,** la fréquence de déclaration est considérée comme faible **(Fig.40)**.

Tableau XX. Décision prise devant un cas d'EIM

Notification dans le dossier / Déclaration	Oui	Non	Pas de réponse	Total
Oui	57	8	16	81
Non	12	0	2	14
Pas de réponse	9	1	5	15
Total	78	9	23	110

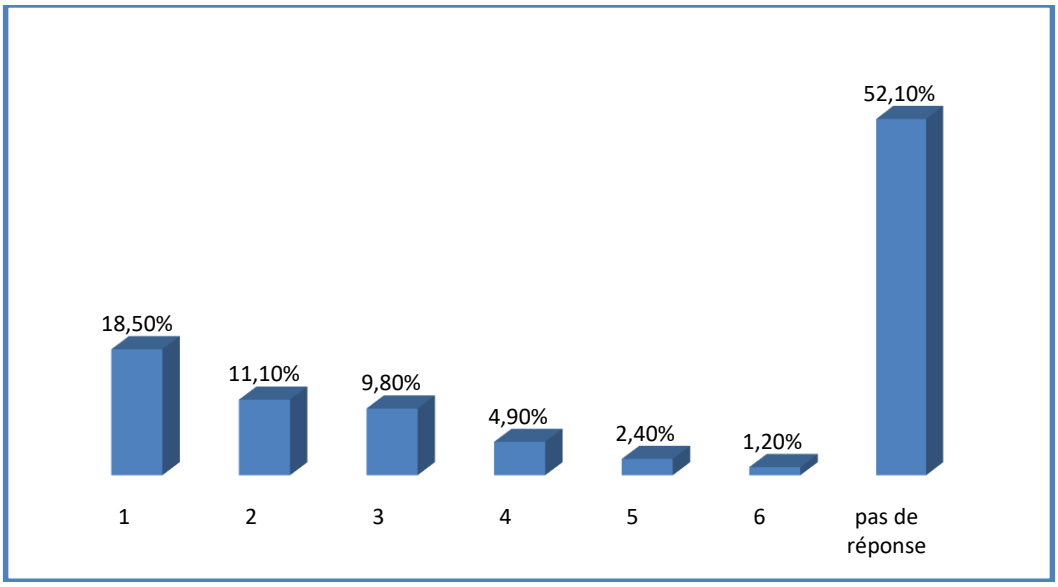


Figure 40. Fréquence de déclaration des EIM par les professionnels de santé (n=81)

3.3.5. Types d'EIM déclarés

Les résultats montraient que seulement **18,6%** des répondants ont déclaré tous les EIM rencontrés, alors que **71,6%** ne l'ont fait que pour certains dont **51,8%** étaient graves (**Fig.41**). Le croisement entre le type d'EIM déclaré et leur connaissance sur l'EIM à déclarer est représenté sur le tableau **XXI (p= 0,532).**

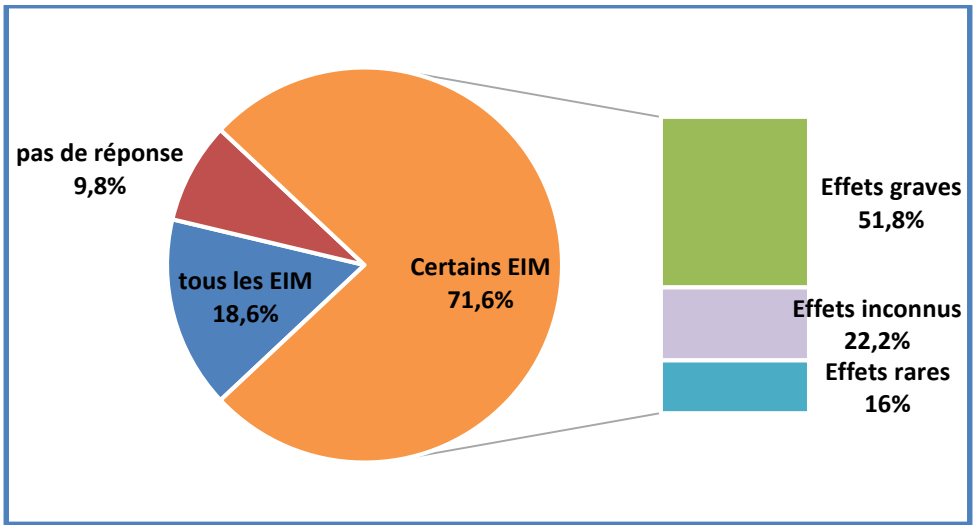


Figure 41. Types d'EIM déclarés selon les pratiques des professionnels de santé (n=81)

Remarque : Certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, c'est pourquoi la somme des pourcentages de certains EIM dépassait les **71,6%**

Tableau XXI. Croisement entre le type d'EIM déclaré et la connaissance sur l'EIM à déclarer

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-deux de Pearson	1,264	2	0,532
Rapport de vraisemblance	1,060	2	0,589
Association linéaire par linéaire	0,682	1	0,409
Nombre d'observations valides	73		

3.3.6. Documents de déclaration

Seulement **14,4%** des participants savaient que des documents relatifs à la déclaration étaient disponibles au niveau de leur service **(Fig.42).**

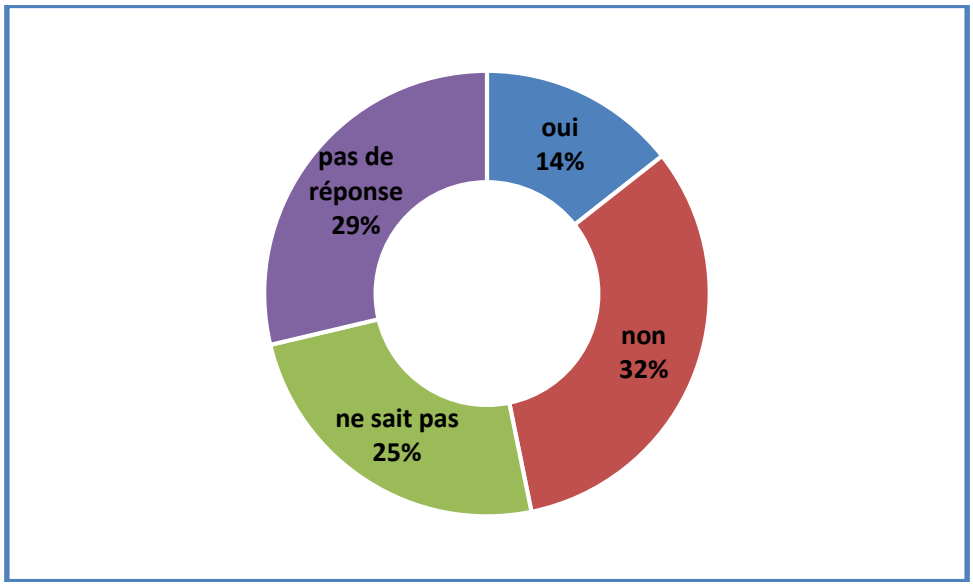


Figure 42. Répartition des réponses des participants sur l'existence de documents relatifs à la déclaration au niveau de leur service (n=139)

3.3.7. Instance de déclaration

Cité dans **88,9%** des cas, le service de Pharmacovigilance de l'EHUO était en tête des instances à contacter en cas d'EIM **(Fig.43)**.

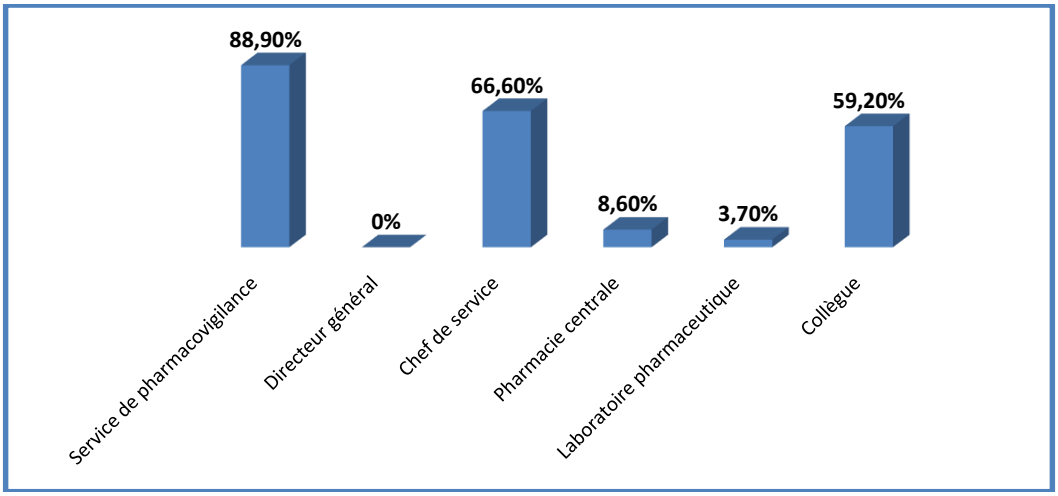


Figure 43. Répartition des instances à contacter en cas d'EIM (n=81)

Remarque : Le choix de plusieurs réponses à la fois a entrainé une somme de pourcentages dépassant les **100%.**

3.3.8. Raisons de non-déclaration

La raison la plus étroitement associée à la non déclaration des EIM était l'incertitude de la relation EI-médicament (**56,8%).** Venait en **2e** position la méconnaissance des modalités de déclaration avec un pourcentage de **41,7% (Fig.44).**

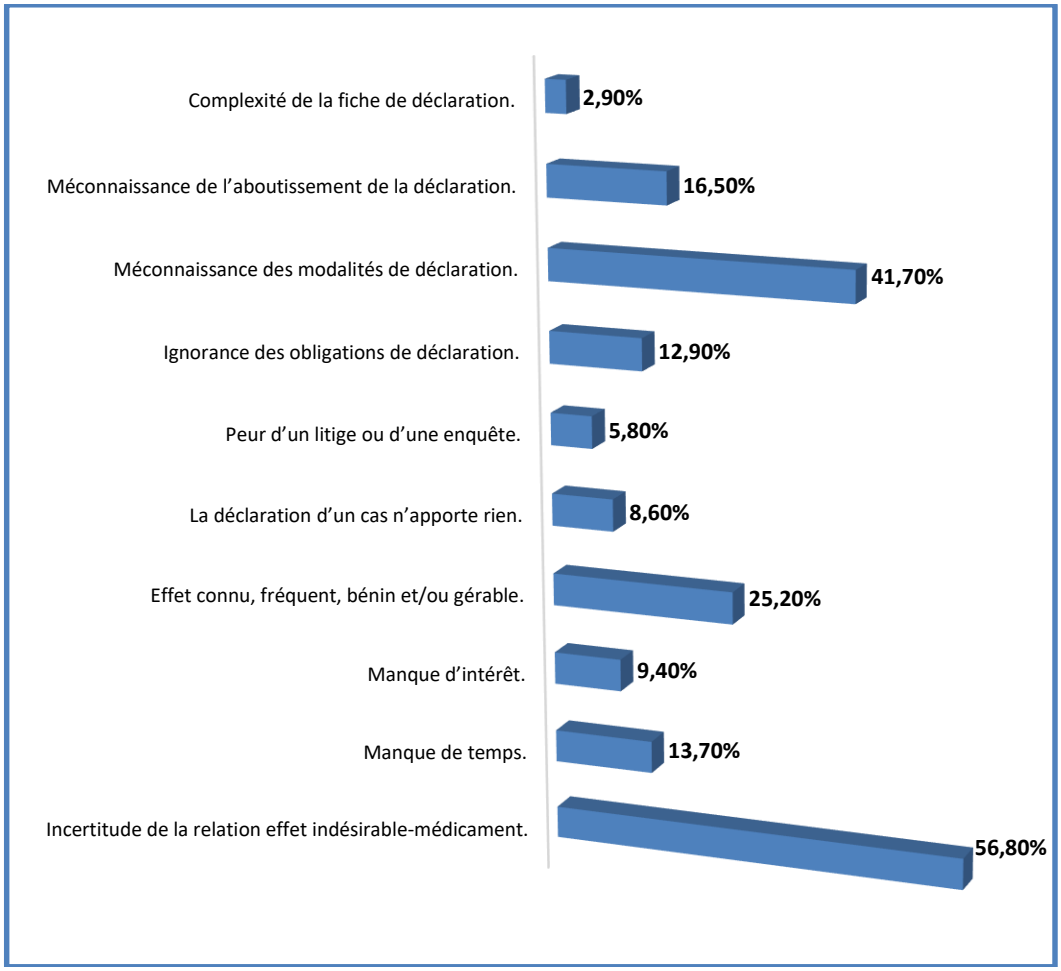


Figure 44. Raisons de non-déclaration des professionnels de santé (n=139)

Remarque : Certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, c'est pourquoi la somme des pourcentages dépassait les **100%.**

3.3.9. Facteurs associés à la pratique de déclaration

Le tableau **XXII** regroupe le croisement de la pratique de déclaration avec les caractéristiques socio-professionnelles des participants, leurs connaissances et attitudes vis-à-vis de la déclaration des EIM et la fréquence de ces derniers. Il n'existait de relation significative qu'entre la pratique de la déclaration et l'âge des participants **(Tab.XX).**

Tableau XXII. Croisement de la pratique de déclaration avec les caractéristiques socio-professionnelles du personnel de santé

Croisement de la pratique de déclaration		Valeur de P
Caractéristiques socio-professionnelles	**Sexe**	0,758
	Age	0,044
	Nombre d'années d'exercice	0,130
	Fonction	0,105
	Grade	0,316
	Type de service	0,916
Connaissances	**Obligation de déclaration**	0,834
	Personnes déclarants	0,343
	Documents relatifs à la déclaration au niveau du lieu d'exercice	0,478
Attitudes	**Déclaration nécessaire**	0,056
	Déclaration augmente la sécurité du patient	0,667
Fréquence d'EIM au niveau du lieu d'exercice		0,077

Il existait une relation significative entre la connaissance du service et la déclaration à celui-ci **(p=0,023) (Tab.XXIII).**

Tableau XXIII. Croisement entre la connaissance du service de Pharmacovigilance et la déclaration à celui-ci

Déclaration au service de Pharmacovigilance / Connaissance du service de Pharmacovigilance	Oui	Non	Total	Valeur de P
Oui	48	23	71	0,023
Non	0	3	3	
Ne sait pas	10	11	21	
Total	58	37	95	

3.4.Avis et attentes en pharmacovigilance

3.4.1. Moyens préférés de déclaration

Pour plus de la moitié des répondants **(56,8%)** ont préféré la déclaration informatisée **(Fig.45).** Le résultat du croisement du choix de l'outil informatique avec le sexe **(p=0,779)**, l'âge **(p=0,181)**, la fonction **(p=0,158)** et le grade **(p=0,105)** des professionnels de santé était non significatif.

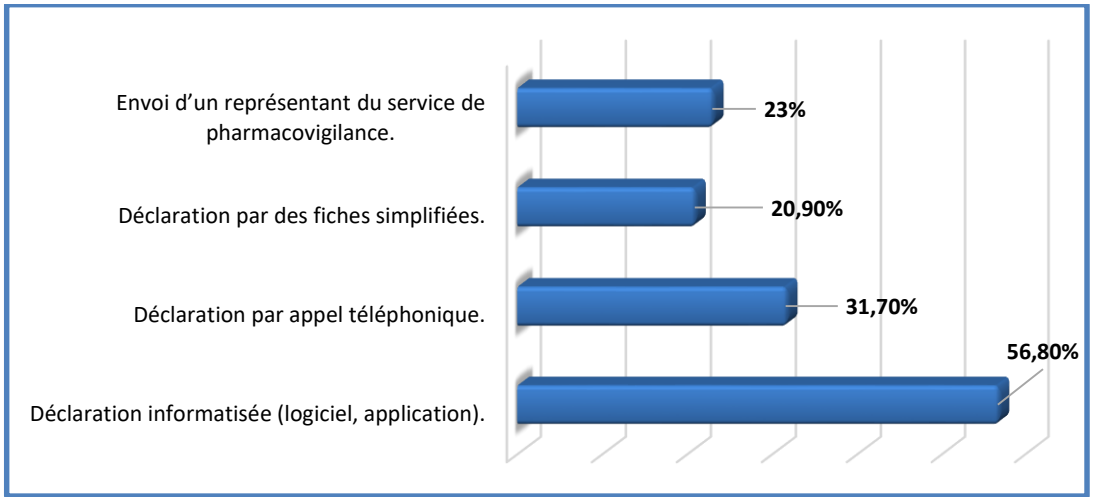


Figure 45. Moyens préférés par les professionnels de santé pour la déclaration des EIM (n=139)

Remarque : Certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, c'est pourquoi la somme des pourcentages dépassait les **100%.**

3.4.2. Attentes des professionnels de santé après déclaration des EIM

Suite à leurs éventuelles déclarations, **62,6%** des professionnels de santé questionnés espéraient l'identification du médicament en cause **(Fig.46)**.

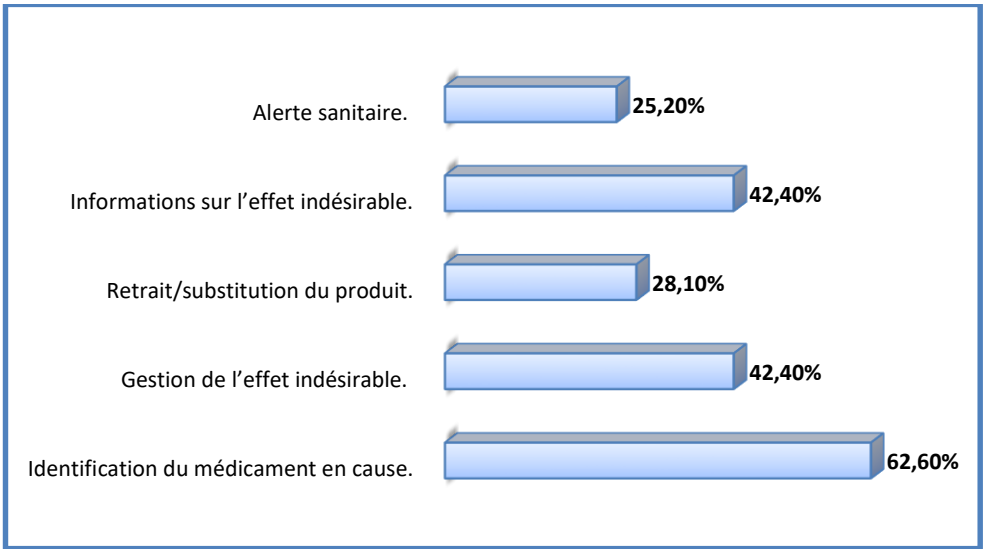


Figure 46. Attentes des professionnels de santé face à la déclaration des EIM (n=139)

Remarque : Comme certains participants ont coché plusieurs réponses à la fois, la somme des pourcentages dépasse les **100%.**

3.4.3. Evaluation du service de Pharmacovigilance de l'EHUO

Après déclaration des EIM, **12** personnes ont trouvé le feed-back du service de Pharmacovigilance répondant à leurs attentes **(Fig.47)** et **11** le délai de réponse rapide **(Fig.48)**.

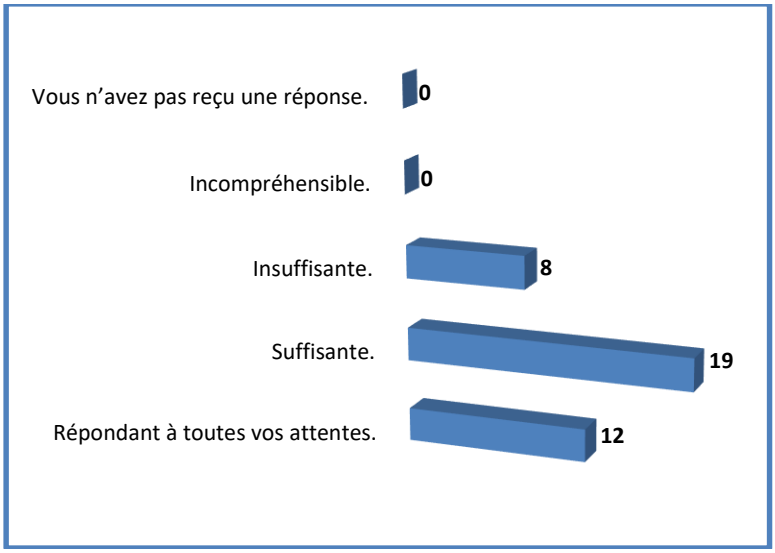


Figure 47. Répartition des participants selon leur évaluation de la qualité de réponse du service de Pharmacovigilance

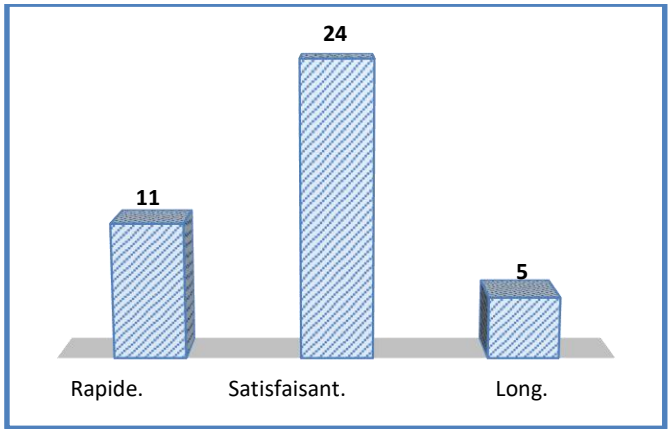


Figure 48. Répartition des participants selon leur évaluation du délai de réponse service de Pharmacovigilance

3.4.4. Formation en pharmacovigilance

Du point de vue des professionnels de santé, seulement **29,5%** ont trouvé la formation en pharmacovigilance durant le cursus suffisante **(Fig. 49)**. Il existait une relation significative entre l'avis des professionnels de santé sur leur formation et leur niveau de connaissances en pharmacovigilance **(Tab.XXIV)**.

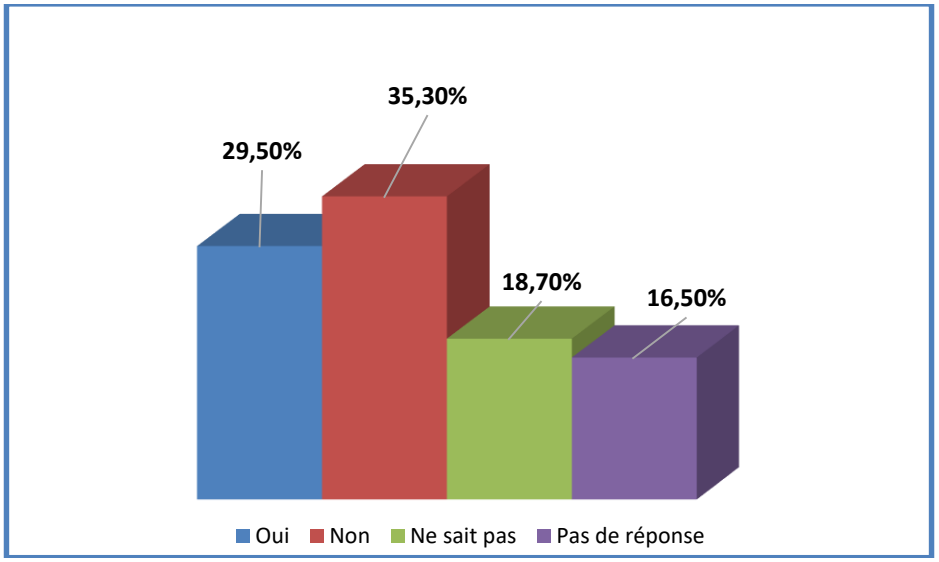


Figure 49. Avis des participants sur leur formation en Pharmacovigilance (n=139)

Tableau XXIV. Croisement entre l'avis des personnels de santé sur leur formation en pharmacovigilance et leurs connaissances en pharmacovigilance

Avis du personnel de santé sur leur formation / Connaissances	Valeur de P
EIM	0,210
Pharmacovigilance	0,218
Médicaments à surveiller	0,039
Obligation de la déclaration	0,021
Personnes déclarants les EIM	0,063
Type d'EIM à déclarer	0,323
Score des connaissances générales	0,01

La majorité des participants **(78,4%)** souhaitait participer à une formation sur la pharmacovigilance **(Fig.50)**. Il existait un lien entre le désir d'y participer et l'âge, le score de connaissances général en pharmacovigilance et l'avis sur leur formation dans cette spécialité **(Tab.XXV)**.

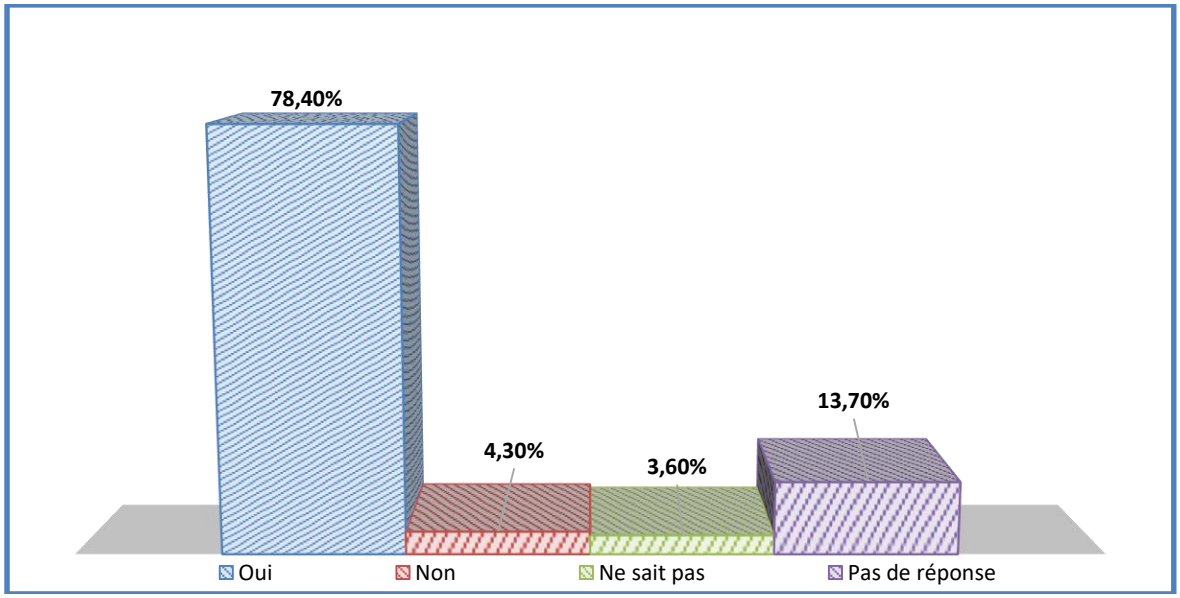


Figure 50. Désir de participation à une formation sur la Pharmacovigilance (n=139)

Tableau XXV. Facteurs associés au désir de participation à une formation sur la pharmacovigilance

Croisement du désir de participation à une formation avec	Valeur de P
Sexe	0,393
Age	0,016
Fonction	0,254
Grade	0,613
Score des connaissances	0
Avis sur la formation	0,01

4. Discussion

Les EIM sont extrêmement fréquents, leurs retentissements clinique, sociale et économique méritent une attention particulière. La mobilisation insuffisante des professionnels de santé en matière de notification spontanée des EIM est le premier obstacle auquel se heurte le système de pharmacovigilance. **Gupta SK et al**. ont révélé que la pratique de la déclaration des EIM pouvait être liée aux connaissances et attitudes des professionnels de la santé **[Gupta SK 2015].** Dans ce sens, notre étude de type CAP, visait à déterminer les facteurs influençant la déclaration des EIM par les professionnels de santé de l'EHUO.

Dans notre enquête, le taux de participation était de **34,75**%, un taux en deçà de celui retrouvé dans plusieurs études récentes réalisées dans divers pays. Cependant, le nombre de participants (**n=139)** dépassait celui donné par certaines études mentionnées dans le Tableau **XXVI**. Néanmoins, le taux de réponse était similaire au résultat d'une étude réalisée par **Nahar N et al. (34%) [Nahar N 2011]** et supérieur à celui de l'étude d'**Alshakka M et al. (18%) [Alshakka M 2013]**.

La principale raison du refus de participer à notre enquête était le manque de temps. Dans leur étude, **Alsaleh FM et al.** ont suggéré que, par manque de connaissances en pharmacovigilance, les participants se soient sentis mal à l'aise et n'aient pas donc répondu aux questions **[Alsaleh FM 2017]**.

Tableau XXVI. Nombre de participants et taux de participation de différentes études

Auteur, Année	Pays	Nombre de participants	Taux de participation
Adisa R, 2019	Niger	80	100%
Zerhouni M, 2017	Maroc	82	70,1%
Albadawi TE, 2019	Sudan	100	77%
Shroukh WA, 2018	Jordanie	106	/
Wangge G, 2016	Indonesie	109	92,3%
Aslan A, 2019	Turquie	158	98%
Yousef F, 2021	Libye	160	80%
Charles F, 2017	Cameroune	188	57%
Ghazala Z, 2019	Inde	200	62,5%
Haines HM, 2020	Afrique du sud	200	91,7%
Gidey K, 2020	Ethiopie	307	84,8%
AlShammari TM, 2018	Arabie Saoudite	336	70%
Hussain R, 2021	Pakistan	346	90,10%
Un Nisa, 2020	Kuwait	367	95,5%
Shakya-Gurung R, 2019	Népal	448	86,2%
Alshakka M, 2013	Malaisie	/	18%
Nahar N, 2011	Bangladech	/	34%

4.1.Caractéristiques socio-professionnelles du personnel de santé

Le profil démographique a montré une prédominance féminine (**74%)** dans notre population d'étude, résultat similaire dans plusieurs études traitant le même sujet **[Almandil NB 2016 ; Alsaleh FM 2016 ; Adisa R 2019 ; Albadawi TE 2019 ; Haines HM 2020 ; Gordhon Y 2020].** En effet, **Palaian S et al.** et **Iffat W et al.** ont constaté que les femmes étaient plus intéressées à participer à des enquêtes portant sur la sécurité des médicaments que les hommes **[Palaian S 2011 ; Iffat W 2014]**.

La population étudiée était jeune, avec plus des deux tiers **(68,4%)** dans la tranche d'âge de **20-39 ans**. La même catégorie d'âge a été retrouvée dans d'autres études **[Srinivasan V 2017 ; AlShammari TM 2018 ; Alemu BK 2019 ; Gidey K 2020 ; Melo JR 2020 ; Hussain R 2021].**

La durée d'exercice professionnel était de moins de 10 ans pour plus de la moitié des participants **(56.8%)**. Cela concordait avec l'étude de **Alsaleh FM et al**. et celle de **Alshamari TM et al.** où **84,7%** et **54%** de leurs participants étaient au début de leur carrière professionnelle **[Alsaleh FM 2017 ; AlShammari TM 2018].** Ceci est dû probablement au fait que parmi les médecins qui représentaient **45%** de nos participants **(n=63)**, la majorité était des résidents **(49** sur **63)**.

Parmi les paramédicaux qui ont participé à cette enquête **(n=61)**, la majorité **(49/61)** était des infirmiers. Ceci a rejoint l'étude de **Palaian S et al**. **(51,7%)**, de **Santosh et al. (40,5%)**, de **Kiguba R et al. (59%)**, de **Gupta SK et al. (43,6%)** et de **Gurmesa LT et Dedefo MG (52,6%) [Palaian S 2011 ; Santosh KC 2013 ; Kiguba R 2014 ; Gupta SK 2015 ; Gurmesa LT et Dedefo MG 2016].** Les pharmaciens quant à eux, représentaient seulement **11%** de l'échantillon étudié. Selon une méta-analyse réalisée par **Thomas D** et **Zachariah S** en **2018**, la majorité des professionnels de santé dans les hôpitaux étaient des infirmières et des médecins **[Thomas D 2018]**. Non affectés dans les services médicaux et chirurgicaux de l'hôpital, leur chance d'identifier les EIM des patients était donc réduite. Dans la plupart des hôpitaux, les fonctions des pharmaciens se limitaient à la gestion des médicaments. Pour cela, il existait peu d'études incluant des médecins, des pharmaciens et des infirmiers ensemble **[Un Nisa Z 2018 ; Thomas D 2018]**.

4.2.Connaissances en Pharmacovigilance

Les connaissances des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance étaient moyennes. Ce résultat était cohérent avec les études menées en Turquie, au Soudan, en Chine, en Inde, en Egypte, en Ethiopie et au Népal **[Toklu HZ 2008 ; Elnour AA 2009 ; Su C 2010 ; Khan S.A 2013 ; Kamal NN 2014 ; Gurmesa LT 2016 ; Jha N 2017].** Cependant, nos résultats ne correspondaient pas à ceux trouvés dans les études menées en Iran, en Inde, au Kuwait, au Yémen, au Liban, en Jordanie et en Malaisie où l'on a observé une connaissance adéquate de la pharmacovigilance **[Afifi S 2014 ; Gupta SK 2015 ; Alsaleh FM 2017 ; Al-Worafi YM 2017 ; Hajj A 2018 ; Shroukh WA 2018 ; Balan S 2021]**. Cette hétérogénéité pourrait être due à des variations sociodémographiques, interprofessionnelles et culturelles parmi les professionnels de la santé.

D'après nos résultats, les pharmaciens avaient une meilleure connaissance en pharmacovigilance, suivis par les médecins ; les paramédicaux ayant le niveau de connaissance le plus faible. Les résultats d'études menées au Bhoutan, en Arabie saoudite, en Éthiopie et au Niger ont également montré que les médecins et les infirmiers connaissaient moins bien la notification des EIM que les pharmaciens **[Dorji C 2016 ; Tadvi N 2018, Alemu BK 2019, Adegbuyi TA 2020].** Ces derniers ont une formation universitaire et une expérience professionnelle centrés sur les médicaments **[Abu Hammour K 2016]**. Le faible niveau de connaissance des EIM et de la pharmacovigilance du personnel paramédical a été également retrouvé dans une méta-analyse récente réalisée par **Salehi T et al.** sur les CAP des infirmiers **[Salehi T 2021]**. Ce constat est peut-être lié au fait que la pharmacovigilance ou les sujets liés aux EIM n'aient pas été inclus dans leur programme de formation **[Adisa R 2019]**.

Dans une étude réalisée par **Albadawi TE et al.,** les personnes ayant une courte expérience (moins de deux ans) avaient de meilleures connaissances en raison du peu de temps écoulé depuis qu'ils aient quitté les cours **[Albadawi TE 2019]**. Dans notre cas, en dehors du statut professionnel, il n'y avait pas de corrélation significative entre les connaissances générales et les caractéristiques socio-professionnelles des participants **(Tab.XVIII)**. L'état de connaissances des répondants observées dans notre étude correspondait d'ailleurs aux observations rapportées par **Datta S et Sengupta S [Datta S 2015]**. La majorité de nos participants **(89.2%)** savait que les médecins étaient concernés par la déclaration des EIM.

Dans l'étude de **Gordhon Y et Padayachee N**, **92 %** des personnes interrogées pensaient que les médecins devaient être responsables de la déclaration **[GordhonY 2020]**. **De Angelis et al.** ont conclu que "les infirmiers n'étaient pas pleinement conscients de leur rôle dans la déclaration des EIM" **[De Angelis A 2016]**. **Hanafi S et al.,** ont émis la même déduction **[Hanafi S 2013]**.

Actuellement, plusieurs pays, ont encouragé la déclaration des EIM par les patients. Cependant, **28.1%** de nos répondants savaient que le patient pouvait le faire. Dans ce sens, le rôle des professionnels de santé n'est pas négligeable et a fait l'objet de plusieurs publications **[Lefort A 2019]**.

4.3.Attitudes et pratiques en Pharmacovigilance

Malgré leurs connaissances inadéquates, la majorité de nos professionnels de santé avaient une attitude favorable à l'égard de la déclaration des EIM ; c'était le cas de la majorité des professionnels de santé à travers le monde **[Gupta P 2014 ; Kiguba R 2014 ; Gupta SK 2015 ; Meher BR 2015 ; Almandil NB 2016 ; Alsaleh FM 2017, Shamala B 2021].**

82,7% des répondants de la présente étude pensaient que la notification des EIM augmenterait la sécurité des patients. Un résultat similaire a été rapporté aux Pays-Bas **(90%)**, en Inde **(97,3%)** et au Pakistan **(92%) [Passier A 2009 ; Desai CK 2011 ; Un Nisa Z 2018].**
L'importance de la pharmacovigilance dans la pratique médicale est perçue par une majorité de nos répondants **(84,7%)** de manière similaire par la majorité des participants à l'étude de **Gupta P et al. (2011)** et à celle de **Katakheye VM et al. [Gupta P 2011 ; Katakheye VM 2017].**

En terme d'évaluation de la fréquence de survenue des EIM à l'EHUO, **17,3%** de nos participants n'ont jamais rencontré d'EIM. Ceci était en concordance avec le constat fait lors d'une étude Allemande basée sur un sondage téléphonique par questionnaire relevant un taux proche du notre **(10,8%) [Gahr M 2017].** Ceci pourrait être attribué au fait que certains de nos services participants étaient des laboratoires biologiques ou des services de chirurgie qui utilisent très peu de médicaments.
Les EIM fréquents, d'après nos répondants, étaient généralement des réactions allergiques cutanées et des malaises gastro-intestinaux. Cela ne devrait pas être surprenant puisque **86,3%** de nos répondants travaillaient au niveau des services médicaux. Une étude similaire a rapporté le même résultat **[Wangge G 2016]**.

Dans notre enquête, plus des deux tiers des professionnels de santé disaient avoir signalé des EIM rencontrés dans leur pratique. Ce chiffre était supérieur à celui mentionné au Nigéria **[Okezie O 2008]**, au Népal **[Santosh KC 2013]**, en Malaisie **[Elkalmi RM 2014],** en Indonésie **[Wangge G 2016]**, en Inde **[Bhagavathula AS 2016]** et en Arabie Saoudite **[Bakhsh TMA 2016]** où, respectivement, **32%, 20.1%, 20,3%, 25%, 10% et 21,7%,** d'entre eux prétendaient notifier les EIM observés. Cependant, la fréquence de déclaration de nos participants était faible (**1** à **6** fois) par rapport à leur expérience professionnelle.

Quant à la nature des EIM déclarés, **18,6%** des répondants ont dévoilé avoir déclaré tous les EIM et **51,8%** les EIM jugés graves. La notification de tous les EIM demeure un vœu pieux dans beaucoup de systèmes de pharmacovigilance. Une attention particulière doit être accordée aux EIM des nouveaux médicaments, aux réactions indésirables graves, aux réactions inattendues et aux interactions médicamenteuses qui sont potentiellement graves ou cliniquement significatives **[Alemu BK 2019]**.

Durant l'enquête, nous avons constaté des notifications inappropriées, des notifications à des destinataires autres que ceux déterminés par la réglementation nationale en vigueur (**59,2%** à des collègues). Ce constat, en accord avec celui d'une étude qui a été menée auprès des médecins en Bulgarie, pourrait expliquer en partie la sous-notification des EIM **[Stoynova V 2013]**.

Parmi l'échantillon ayant participé à l'enquête, **73,6%** connaissaient l'existence du service de pharmacovigilance à l'EHUO. Ce taux était proche de celui mentionné dans l'étude de **[Gurmesa LT 2016] (91%)** et de **[Katekheye VM 2017] (92%).** En revanche, le taux de méconnaissance de ce système dépassait les **60%** dans d'autres études **[Palaian S 2011 ; Kiguba R 2014 ; Almandil NB 2016 ; Bhagavathula AS 2016 ; Zerhouni M 2017, Alsaleh FM 2017 ; AlShammari TM 2018].** Ces résultats démontrent que la méconnaissance du centre de pharmacovigilance était variable à travers le monde malgré ses différentes activités et pouvait avoir un impact non négligeable sur le taux de notification des EIM et constituer un frein majeur de la déclaration. Dans notre cas, l'existence d'une relation significative entre la connaissance du service et la déclaration à celui-ci **(p=0,023)**), n'était pas suffisante pour surmonter la sous-notification.

L'étude réalisée par **Zerhouni M** a montré que la notification des EIM a été fortement impactée par d'autres facteurs organisationnels tels que l'inexistence de procédures de notification des EIM et l'indisponibilité des fiches de notification des EIM dans les unités de soins et services **[Zerhouni M 2017]**. De même, une étude en Chine a conclu que l'absence de procédures de notification à l'hôpital et le manque de formulaire de notification décourageaient les travailleurs de santé hospitaliers à notifier les EIM **[Zhongliang JL 2015]**. Dans notre cas, seulement **14,4%** des participants avaient connaissance de la présence de documents relatifs à la déclaration au niveau de leur service.

Parmi les raisons de la non-déclaration des EIM, les propositions 'incertitude de la relation EI-médicament' (**56,8%)**, 'méconnaissance des modalités de déclaration' **(41,7%),** 'Effet gérable, effet connu, bénin ou fréquent' **(25,2%)** étaient les plus choisies dans notre étude. Cette attitude a été retrouvée dans la littérature avec des causes semblables entre autres le manque de temps, la banalisation de l'effet détecté, la complexité de la méthode de déclaration, le manque de connaissances sur quoi, quand et à qui signaler, l'absence de rémunération, et l'estimation que la déclaration des EIM ne faisait pas partie du travail du personnel médical hospitalier **[Palaian S 2011 ; Gendron M 2013 ; Santosh KC 2013 ; Gupta P 2014 ; Kiguba R 2014 ; Gupta SK 2015 ; Gurmesa LT 2016 ; Alsaleh FM 2017]**. Toutes ces variables peuvent, si elles sont prises en compte, contribuer au lancement effectif de la notification spontanée.

La pratique de déclaration peut être influencée par plusieurs facteurs. Concernant les caractéristiques socio-professionnelles, notre étude a révélé l'existence d'une relation significative entre la pratique de déclaration et l'âge seulement. Dans une revue systématique de la littérature, il est indiqué que la pratique de déclaration des EIM était commune à toutes les catégories de professionnel de santé **[Lopez-Gonzalez E 2009 ; Zerhouni M 2017].**

Plusieurs de nos participants prétendaient avoir des connaissances sur le thème proposé, mais les réponses données n'étaient pas forcément correctes ou complètes. Comme suggéré par **Salehi T et al.,** ceci peut retentir malheureusement sur leur pratique et entrainer une sous-notification des EIM. Par conséquent, il semblerait nécessaire d'accroître les connaissances des professionnels de santé sur le système de pharmacovigilance **[Salehi T 2021]**.

L'évaluation des attitudes des professionnels de santé vis-à-vis de la notification des EIM était importante. En effet, les attitudes peuvent influencer directement la pratique de notification des EIM. Dans notre étude, bien qu'il n'existait pas de relation entre l'intérêt des professionnels de santé pour la déclaration et leurs habitudes de notifications des EIM, leur attitude était plutôt encourageante. Selon **Un Nisa Z et al.**, l'attitude positive des professionnels de santé devraient les aider à surmonter les obstacles à la déclaration des EIM et la considérer comme une obligation professionnelle **[Un Nisa Z 2018]**.

4.4.Avis et attentes des participants

Interrogés sur la méthode de notification qui serait la plus appropriée, un peu plus de la moitié des participants **(56,8%)** préféraient la déclaration via un moyen informatique avec simplification de la fiche de déclaration. Cette stratégie a été la plus fréquemment citée par les professionnels de santé dans plusieurs études réalisées à travers le monde **[Kiguba R 2014 ; Gupta SK 2015 ; Gurmesa LT 2016 ; Bhagavathula AS 2016 ; Alsaleh FM 2017 ; Zerhouni M 2017].**

Dans notre étude, le résultat du croisement du choix de l'outil informatique avec le sexe **(p=0.779)**, l'âge **(p=0.181)**, la fonction **(p=0.158)** et le grade **(p=0.105)** des professionnels de santé était non significatif. Les résultats rejoignent les données d'une étude Koweïtienne qui a montré l'adhésion au signalement en ligne (e-mail, site web) **[Alsaleh FM 2017].**

Concernant leurs attentes suite à d'éventuelles déclarations, **62,6%** des professionnels de santé questionnés espéraient l'identification du médicament en cause. Cette détermination peut être effectuée à l'aide d'outils d'évaluation adaptés **[Datta S 2015]**.

Parmi nos participants, **42.4%** souhaitaient des informations supplémentaires sur les EIM déclarés ; cette recherche ne peut être que bénéfique pour le patient **[Katekheye VM 2017]**.

Pour évaluer l'activité du service de Pharmacovigilance**,** nous nous sommes intéressés à l'opinion des participants sur l'aspect de la réponse à leur déclaration. **12** personnes sur **39** ont trouvé le feed-back répondant à leurs attentes et **11** sur **40** le délai de réponse rapide. Ces résultats étaient loin de ce qui est décrit dans la littérature. A titre d'exemple, le système Marocain de pharmacovigilance a pu satisfaire **72,5%** de ses déclarants **[Zerhouni M 2017]**. Cette différence pourrait s'expliquer par la pauvreté en renseignements cliniques constatée dans la première étude, informations indispensables au calcul d'imputabilité médicamenteuse.

Il est intéressant de noter que seulement **29,5%** des travailleurs de la santé trouvaient leur formation suffisante en pharmacovigilance durant leur cursus et que **78,4%** ont manifesté leur intérêt à la suivre. Ces résultats renforçaient la nécessité d'accorder, une plus grande attention au domaine de la pharmacovigilance, au niveau de l'enseignement universitaire et de lancer par exemple un programme de formation continue pour l'ensemble des professionnels de santé dans tout le pays **[Fadare JO 2011 ; Melo JR 2020]**.

Une relation significative entre le désir d'y participer et l'âge, l'état de connaissances général en pharmacovigilance et leur avis sur leur formation a été retrouvée **(Tab. XXV).** Ceci peut probablement se justifier par l'enthousiasme des jeunes à l'égard des systèmes de déclaration des EIM **[AlShammari TM 2018].**

4.5. Limites de l'étude

Limitée à un seul hôpital, l'étude a porté sur un petit échantillon.

A cause de l'anonymat, il était impossible de communiquer avec les répondants en cas de réponses manquantes.

5. Conclusion

Notre étude a permis de recueillir les avis des professionnels de santé de l'EHUO qui se sentaient impliqués dans les activités de pharmacovigilance. Grâce au questionnaire, nous avons pu déterminer les différents obstacles à la notification des EIM et mettre en place des interventions ciblées.

L'identification du médicament en cause et son degré de responsabilité dans la survenue de l'EI, ont suscité l'attention d'une partie non négligeable du personnel de l'étude. Cet aspect a constitué l'objectif de la prochaine étude.

Etape 3:

Choix de la méthode d'imputabilité

1. Contexte de l'étude

Toute substance active en thérapeutique est susceptible d'induire des EI, de gravité variable, connus ou non, définitifs ou transitoires, prévisibles ou non. La pharmacovigilance est donc nécessaire pour gérer ces pathologies et réduire leurs conséquences cliniques et économiques. La difficulté de rattacher à un ou plusieurs médicaments les EI observés a conduit au développement de plusieurs méthodes qui facilitent les calculs de l'imputabilité médicamenteuse. Parmi ces méthodes, il existe des algorithmes spécifiques à certains EIM comme l'hépatotoxicité et certaines toxidermies médicamenteuses et d'autres généraux c'est-à-dire applicables à tous les EIM. Malheureusement, aucune méthode n'a été universellement acceptée. Néanmoins, elles sont couramment utilisées dans plusieurs pays et certains cas d'utilisation obligatoire. En Algérie, aucune réglementation ne régit l'utilisation de ces méthodes.

Partant de ce constat, nous avons entrepris ce travail avec comme objectif principal le traitement de la problématique du calcul d'imputabilité des EIM. Le service de Pharmacovigilance de l'EHUO nous fournissait un lieu propice à ces investigations.

Pour ce faire, nous avons étudié et comparé les différentes méthodes utilisées pour :

- L'imputabilité des différents EIM.
- L'imputabilité des toxidermies médicamenteuses.
- L'imputabilité de l'hépatotoxicité médicamenteuse.

2. Matériels et méthodes

2.1.Lieu et type de l'étude

L'étude a été réalisée au niveau de l'unité de Pharmacosurveillance du service de Pharmacovigilance de l'EHUO. C'est une étude descriptive à visée rétrospective, portant sur les dossiers traités dans l'étape 1 de la partie pratique (état des lieux).

2.2.Population de l'étude

Dans cette étude nous avons inclus tous les patients ayant présenté un ou plusieurs EIM. Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

2.3.Déroulement de l'étude

L'analyse du lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'un EI prend appui sur les étapes suivantes :

- Sélection des notifications : tout cas d'EIM insuffisamment complet n'a pas été pris en considération.
- Etude bibliographique : Recherche de la chronologie de l'EIM, ses facteurs favorisants, ses causes non médicamenteuses, le mécanisme pathogénique par lequel le médicament peut induire cet EI, s'il est décrit ou jamais publié dans la littérature.
- Analyse de la prescription : Permet la détection des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse avec évaluation de leur pertinence clinique dans l'apparition de l'EIM (interactions médicamenteuses, posologie non conforme…).
- Évaluation de l'imputabilité : Selon les cas d'EIM, nous avons utilisé des méthodes non spécifiques pour tous les EIM (la méthode de Naranjo **(Annexe 4)** et la méthode Française **(Annexe 5))** et des méthodes spécifiques (la méthode CIOMS pour l'hépatotoxicité, la méthode d'ALDEN **(Annexe 6)** pour le NET).

Comme la méthode CIOMS n'existe que dans sa version anglaise, nous avons traduit ses deux algorithmes en français pour faciliter son usage (**Annexe 11 et 12**).

Les cas les plus complexes ont donné lieu à des discussions de la part des pharmacovigilants aboutissant à une décision collégiale concernant l'imputabilité.

2.4. Analyse des données

Les informations recueillies et les résultats du calcul d'imputabilité ont été saisies sur une fiche récapitulative sur Microsoft Excel 2016.

Afin de faciliter l'analyse, les médicaments pris par les patients et impliqués dans la survenue de l'EI ont été regroupés en classes ATC (anatomique, thérapeutique et chimique).

Une analyse statistique descriptive des différentes variables a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 23).

Dans le but d'unifier les degrés de causalité des différentes méthodes utilisées, nous nous sommes inspirés des travaux de **Théophile H et al.** (Combinaison de l'ancienne et de la nouvelle méthode Française) **(Théophile H 2011),** ce qui a permis de définir 4 niveaux d'imputabilité (exclu, possible, probable ou certain) **(Tab.XXVII).**

Tableau XXVII. Correspondance des niveaux de causalité des différentes méthodes d'imputabilité

Imputabilité proposéé	Ancienne Française	Française réactualisée	Naranjo	ALDEN	CIOMS
Exclu	exclu	I0	Douteux	Très peu probable	exclu
	douteux	I1		Peu probable	improbable
		I2			
Possible	possible	I3	possible	possible	possible
		I4			
Probable	probable	I5	probable	vraisemblable	probable
Certain	Très probable	I6	certain	Très vraisemblable	Très probable

La catégorie « exclu » a été considérée en défaveur de la responsabilité du médicament alors que celle correspondant à « possible », « probable » et « certain » en faveur de la responsabilité du médicament, avec incrimination du médicament dont le niveau de causalité est le plus élevé **(Théophile H 2011).**

La concordance entre les différentes méthodes d'imputabilité a été réalisée par le test de kappa à l'aide du logiciel SPSS. Le barème utilisé pour son interprétation est détaillé sur le Tableau **XXVIII**.

Tableau XXVIII. Interprétation du coefficient kappa [Santos F 2017]

< 0	Très mauvais
0.00 -0.20	Mauvais
0.21 – 0.40	Médiocre
0.41 – 0.60	Modéré
0.61 – 0.80	Bon
0.81 – 1.00	Excellent

3. Résultats

3.1.Nombre de cas calculés

Au total, l'imputabilité a été calculée pour **59,1%** des cas **(n=212/359)**, soit **52,6%** de cas de toxidermies médicamenteuses **(n=100/190)** et **92,1%** de cas d'hépatotoxicité médicamenteuse **(n=58/63)**. Le nombre de médicaments étudiés est donné dans le tableau **XXIX**.

Tableau XXIX. Répartition des cas selon le calcul ou non de l'imputabilité

Type d'EIM	Nombre de cas collectés	Nombre de cas calculés	Nombre de médicaments étudiés
Toxidermie médicamenteuse	190	100 (52,6%)	283
Hépatotoxicité médicamenteuse	63	58 (92,1%)	135
Autres EIM	106	54 (50,9%)	150
Tous les EIM	359	212 (59,1%)	568

3.2.Imputabilité des médicaments dans l'apparition des différents EIM

3.2.1. Score d'imputabilité

27,5 % des médicaments étudiés avaient un score intrinsèque **I2** et **55,8%** un score extrinsèque **B4** selon la méthode d'imputabilité Française, et **61 %** des médicaments avaient un score possible selon celle de Naranjo **(Tab. XXX).**

Tableau XXX. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des différents EIM

Imputabilité intrinsèque selon la méthode Française								
	I0	**I1**	**I2**	**I3**	**I4**	**I5**	**I6**	**Total**
Nombre de cas	30	112	156	73	76	83	38	568
%	5,20%	19,70%	27,50%	12,90%	13,40%	14,60%	6,70%	100%
Imputabilité extrinsèque selon la méthode Française								
	B1		**B2**		**B3**		**B4**	**Total**
Nombre de cas	94		133		24		317	568
%	16,50%		23,40%		4,30%		55,80%	100%
Imputabilité selon la méthode de Naranjo								
	Douteux		**Possible**		**Probable**		**Certain**	**Total**
Nombre de cas	7		347		208		6	568
%	1,30%		61,10%		36,70%		1%	100%

La concordance entre les deux méthodes sur l'imputabilité était mauvaise **(K=0,024) (Tab.XXXI).**

Tableau XXXI. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des différents EIM

Imputabilité selon la méthode de Naranjo / **Imputabilité selon la méthode Française**	**Exclu**	**Possible**	**Probable**	**Certain**	**Total**	**Test kappa**
Exclu	7	237	54	0	298	K=0,024
Possible	0	78	71	0	149	
Probable	0	30	49	4	83	
Certain	0	2	34	2	38	
Total	7	347	208	6	568	

3.2.2. Nombre de médicaments incriminés

Selon la **Figure 51**, on remarque que le calcul de l'imputabilité par les deux méthodes (Française et Naranjo) a incriminé **1** médicament dans plus de la moitié des cas (**129/212, 119/212** respectivement). La concordance entre les deux méthodes était médiocre **(K=0,251) (Tab.XXXII).**

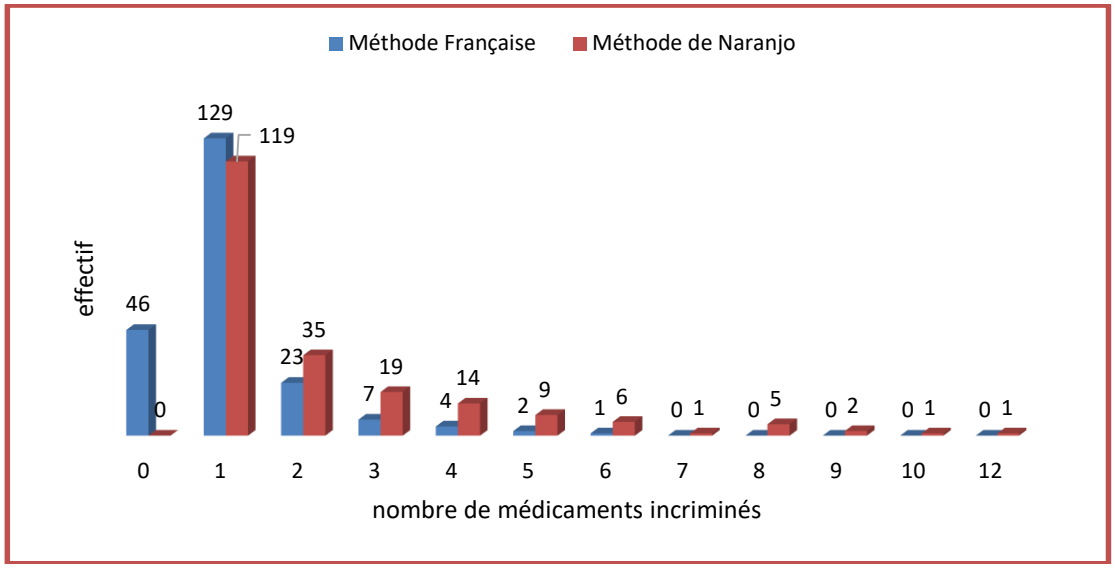


Figure 51. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des EIM selon la méthode Française et de Naranjo (n=212)

Tableau XXXII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des EIM

Nombre de médicaments incriminés		Méthode de Naranjo											Total	Test kappa
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12		
Méthode Française	**0**	18	11	5	3	5	2	0	2	0	0	0	46	K=0,251
	1	98	13	5	6	2	1	0	2	2	0	0	129	
	2	3	10	6	1	1	2	0	0	0	0	0	23	
	3	0	0	2	3	1	0	0	0	0	0	1	7	
	4	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	4	
	5	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
Total		119	35	19	14	9	6	1	5	2	1	1	212	

3.2.3. Degré de causalité des médicaments incriminés

Il existait une discordance entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés **(K=0,095) (Fig. 52, Tab. XXXIII).**

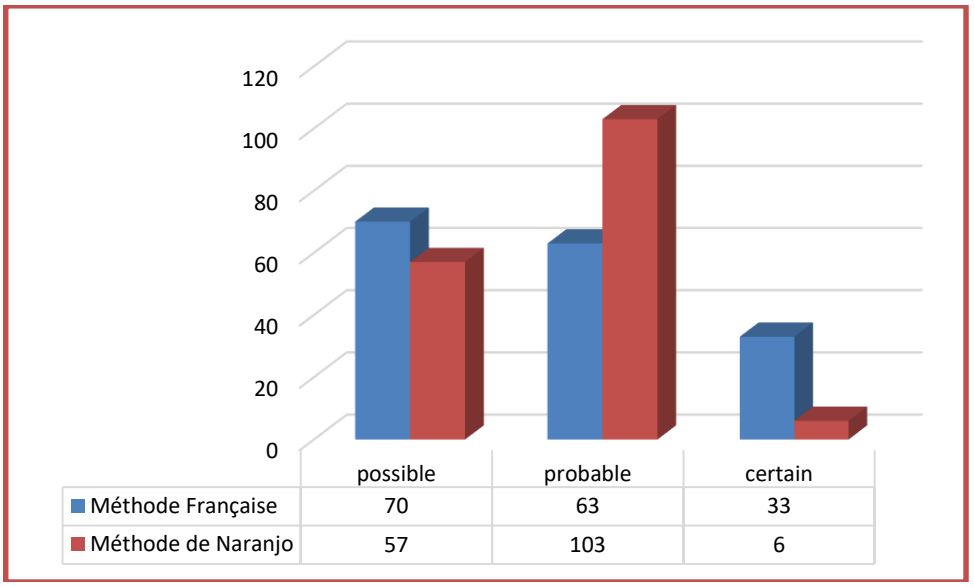


Figure 52. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition des EIM selon la méthode Française et la méthode de Naranjo (n=166)

Tableau XXXIII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM

Degré de causalité des médicaments incriminés		Méthode de Naranjo			Total	Test kappa
		Possible	Probable	Certain		
Méthode Française	Possible	34	36	0	70	K=0,095
	Probable	21	38	4	63	
	Certain	2	29	2	33	
Total		57	103	6	166	

3.2.4. Nature des médicaments incriminés

Les anti-infectieux généraux à usage systémique constituaient la classe ATC la plus incriminée par les deux méthodes d'imputabilité dans l'apparition des EIM **(Tab. XXXIV)**. La concordance entre les deux méthodes était modérée **(K=0,635) (Tab.XXXV)**.

Tableau XXXIV. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM selon la classification ATC

Classification ATC	Méthode Française	Méthode de Naranjo
Anti - infectieux généraux à usage systémique	108	206
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	30	55
Système nerveux	28	51
Muscle et squelette	21	35
Sang et organes hématopoïétiques	15	32
Voies digestives et métabolisme	10	34
Hormones systémiques , à l'exclusion des hormones sexuelles et insulines	5	17
Système cardiovasculaire	4	29
Système respiratoire	3	5
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	3	3
Divers	1	2
Total	228	469

Tableau XXXV. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des EIM

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,635	0,037	52,843	0,000
Nombre d'observations valides	166			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

3.2.5. Nombre de médicaments exclus

Dans la majorité des cas, les deux méthodes Française et Naranjo n'ont exclu aucun médicament. Dans ce qui reste, la méthode Française a exclu jusqu'à **9** médicaments, alors que celle de Naranjo n'a exclu que rarement **1** ou **2** médicaments **(Fig.53)**. La concordance entre les deux méthodes était mauvaise **(K=0,008) (Tab.XXVI).**

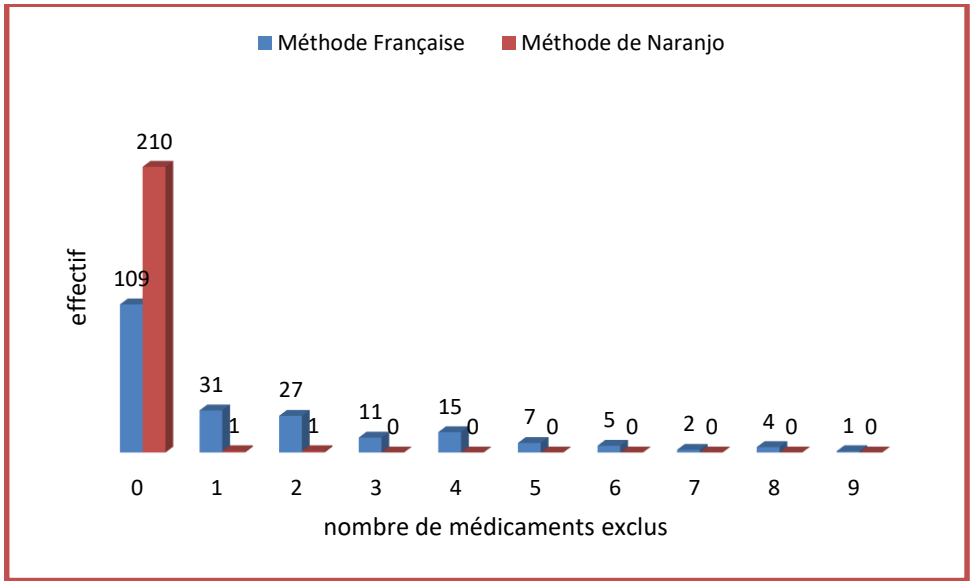


Figure 53. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des EIM selon la méthode Française et de Naranjo (n=212)

Tableau XXXVI. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des EIM

Nombre de médicament exclu		Méthode de Naranjo			Total	Test Kappa
		0	2	5		
Méthode Française	0	109	0	0	109	K=0,008
	1	31	0	0	31	
	2	27	0	0	27	
	3	11	0	0	11	
	4	15	0	0	15	
	5	6	1	0	7	
	6	4	0	1	5	
	7	2	0	0	2	
	8	4	0	0	4	
	9	1	0	0	1	
Total		210	1	1	212	

3.3.Imputabilité des médicaments dans l'apparition des toxidermies médicamenteuses

3.3.1. Imputabilité dans toutes les toxidermies médicamenteuses

3.3.1.1.Score d'imputabilité

L'imputabilité des **283** médicaments suspects responsables de la toxidermie est résumée sur le tableau **XXXVII**.

Tableau XXXVII. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des toxidermies médicamenteuses

Imputabilité intrinsèque selon la méthode Française								
	I0	**I1**	**I2**	**I3**	**I4**	**I5**	**I6**	**Total**
Nombre de cas	21	27	84	38	48	51	14	283
%	7,4%	9,5%	29,8%	13,5%	16,8%	18%	5%	100%
Imputabilité extrinsèque selon la méthode Française								
	B1		**B2**		**B3**		**B4**	**Total**
Nombre de cas	57		107		17		102	283
%	20,2%		37,8%		6%		36%	100%
Imputabilité selon la méthode de Naranjo								
	Douteux		**Possible**		**Probable**		**Certain**	**Total**
Nombre de cas	6		7		125		145	283
%	2,5%		44,2%		51,2%		2,1%	100%

Le test de Kappa a montré une mauvaise concordance entre les deux méthodes d'imputabilité **(K=0,034) (Tab.XXXVIII)**

Tableau XXXVIII. Comparaison entre la méthode Française et de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des toxidermies

Score d'imputabilité		**Méthode de Naranjo**				**Total**	**Test kappa**
		Exclu	**Possible**	**Probable**	**Certain**		
Méthode Française	**Exclu**	7	78	47	0	132	K=0,034
	Possible	0	33	53	0	86	
	Probable	0	14	33	4	51	
	Certain	0	0	12	2	14	
Total		7	125	145	6	283	

3.3.1.2.Nombre de médicaments incriminés

La **Figure 54** montre l'incrimination d'un médicament dans la moitié des cas (**56/100, 53/100** respectivement) par les deux méthodes d'imputabilité (Française et Naranjo). La concordance entre les deux méthodes était médiocre **(K=0,210) (Tab.XXXIX).**

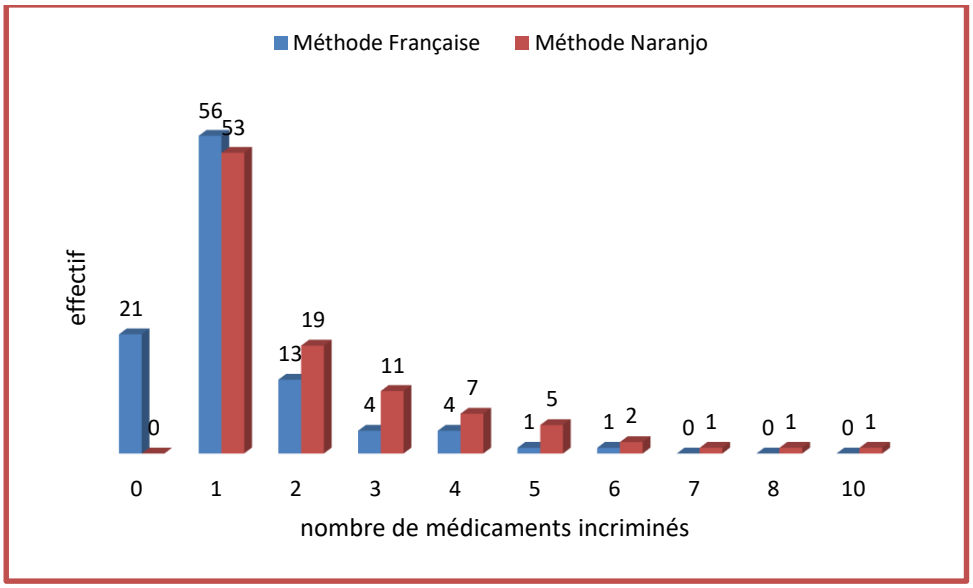


Figure 54. Répartition du nombre des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies selon la méthode Française et de Naranjo (n=100)

Tableau XXXIX. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies

Nombre de médicaments incriminés		Méthode de Naranjo									Total	Test kappa
		1	2	3	4	5	6	7	8	10		
Méthode Française	**0**	11	4	3	1	2	0	0	0	0	21	K=0,210
	1	39	8	4	3	1	1	0	0	0	56	
	2	3	6	2	0	1	1	0	0	0	13	
	3	0	0	1	2	1	0	0	0	0	4	
	4	0	1	0	1	0	0	1	0	1	4	
	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
Total		53	19	11	7	5	2	1	1	1	100	

3.3.1.3.Degré de causalité des médicaments incriminés

Il existait une discordance entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés **(K=0,08) (Fig. 55, Tab. XL).**

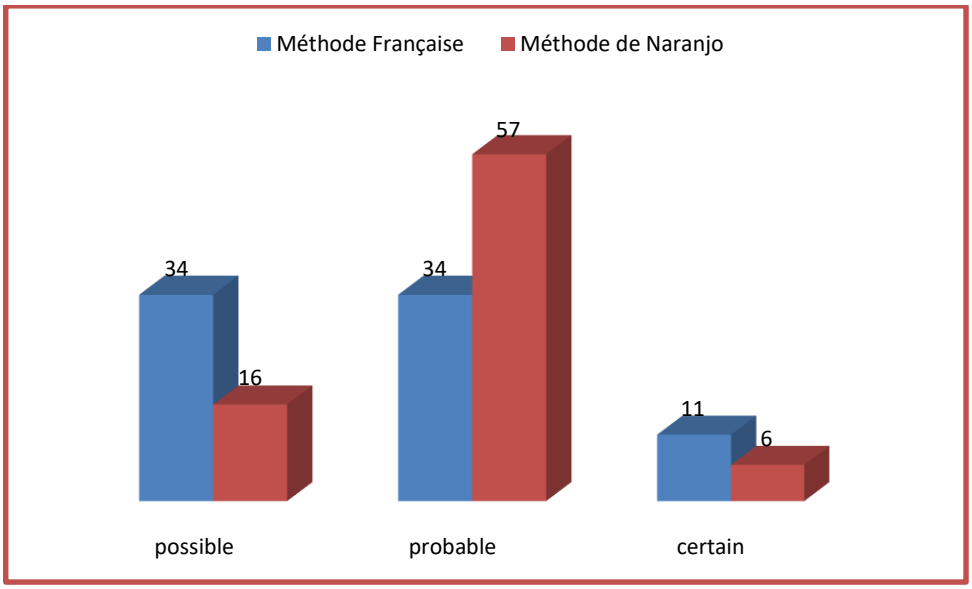


Figure 55. Répartition du degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies selon la méthode Française et la méthode de Naranjo (n=79)

Tableau XL. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies

Degré de causalité des médicaments incriminés		Méthode de Naranjo			Total	Test kappa
		Possible	Probable	Certain		
Méthode Française	**Possible**	10	24	0	34	K=0,08
	Probable	6	24	4	34	
	Certain	0	9	2	11	
Total		16	57	6	79	

3.3.1.4.Nature des médicaments incriminés

Les médicaments les plus incriminés par les deux méthodes d'imputabilité dans l'apparition des toxidermies médicamenteuses étaient les anti-infectieux généraux à usage systémique, suivis par ceux du système nerveux **(Tab. XLI)**. La concordance entre les deux méthodes était modérée **(K=0,548) (Tab.XLII)**.

Tableau XLI. Répartition des médicaments incriminés dans l'appariton des toxidermies selon la classification ATC

Classification ATC	Méthode Française	Méthode de Naranjo
Anti-infectieux généraux à usage systémique	55	94
Système nerveux	24	44
Anti-néoplasiques et immunomodulateurs	12	15
Muscle et squelette	8	12
Voies digestives et métabolisme	7	13
Sang et organes hématopoïétiques	4	9
Hormones systémiques	3	6
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	3	3
Système respiratoire	3	4
Système cardiovasculaire	1	12
Divers	1	2
Total	121	214

Tableau XLII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des toxidermies

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,548	0,056	35,160	0,000
Nombre d'observations valides	79			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

3.3.1.5.Nombre de médicaments exclus

La méthode Française a exclu jusqu'à **6** médicaments, tandis que dans presque la totalité des cas celle de Naranjo n'en a exclu aucun **(Fig.56)**. La concordance entre les deux méthodes était mauvaise **(K=0,014) (Tab.XLIII).**

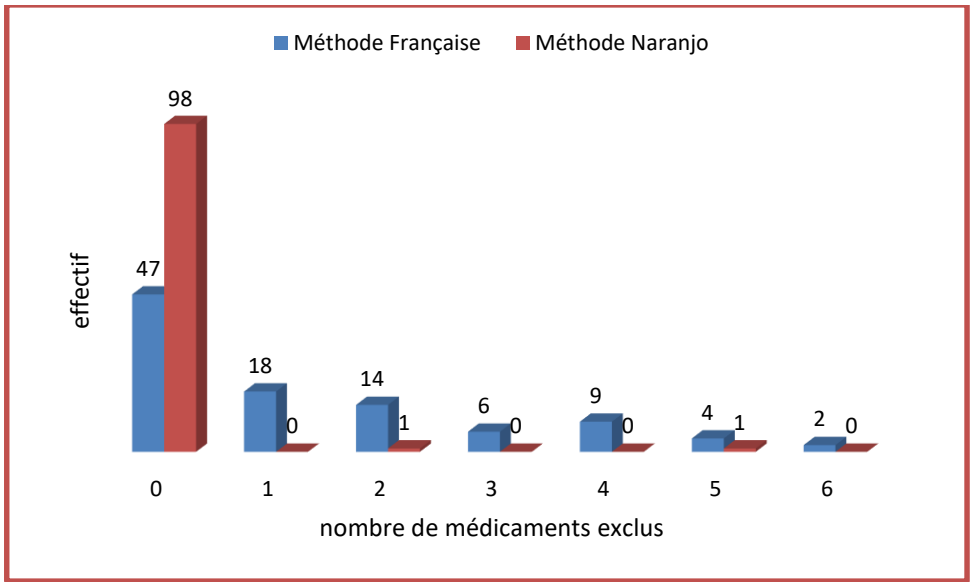


Figure 56. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des toxidermies médicamenteuses selon la méthode Française et de Naranjo (n=100)

Tableau XLIII. Comparaison entre la méthode Française et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des toxidermies

Nombre de médicaments exclus		Méthode de Naranjo			Total	Test kappa
		0	2	5		
Méthode Française	0	47	0	0	47	K=0,014
	1	18	0	0	18	
	2	14	0	0	14	
	3	6	0	0	6	
	4	9	0	0	9	
	5	3	1	0	4	
	6	1	0	1	2	
Total		98	1	1	100	

3.3.2. Imputabilité des médicaments dans l'apparition du Net

3.3.2.1.Score d'imputabilité

Selon le tableau **XLIV** :

- **36,4 %** des médicaments avaient une imputabilité intrinsèque **I2** et **44,6%** une imputabilité extrinsèque **B4** selon la méthode d'imputabilité Française.
- **61 %** des médicaments avaient un score probable et **39%** un score possible selon la méthode d'imputabilité de Naranjo.
- **23 %** des médicaments avaient un score possible et **33,8 %** un score très peu probable selon la méthode d'imputabilité ALDEN.

Tableau XLIV. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET

Imputabilité intrinsèque selon la méthode Française								
	I0	**I1**	**I2**	**I3**	**I4**	**I5**	**I6**	**Total**
Nombre de cas	6	3	27	11	3	19	5	74
%	8,1%	4,1%	36,4%	14,9%	4,1%	25,7%	6,70%	100%
Imputabilité extrinsèque selon la méthode Française								
	B1		**B2**		**B3**		**B4**	**Total**
Nombre de cas	21		16		4		33	74
%	28,3%		21,7%		5,4%		44,6%	100%
Imputabilité selon la méthode de Naranjo								
	Douteux		**Possible**		**Probable**		**Certain**	**Total**
Nombre de cas	0		29		45		0	74
%	0%		39%		61%		0%	100%
Imputabilité selon la méthode ALDEN								
	Très peu probable	**Peu probable**	**Possible**	**Vraisemblable**			**Très vraisemblable**	**Total**
Nombre de cas	25	8	17	13			11	74
%	33,8%	10,8%	23%	17,5%			14,9%	100%

La concordance entre la méthode d'imputabilité ALDEN et les deux autres (Française et Naranjo) était mauvaise **(K=0,138 ; K=0,126** respectivement**) (Tab.XLV, Tab.XLVI).**

Tableau XLV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET

Score d'imputabilité		Méthode ALDEN				Total	Test Kappa
		Exclu	Possible	Probable	Certain		
Méthode Française	Exclu	20	10	5	1	36	K=0,138
	Possible	7	5	0	2	14	
	Probable	6	2	3	8	19	
	Certain	0	0	3	2	5	
Total		33	17	11	13	74	

Tableau XLVI. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition du NET

Score d'imputabilité		Méthode ALDEN				Total	Test Kappa
		Exclu	Possible	Probable	Certain		
Méthode de Naranjo	Possible	15	12	2	0	29	K=0,126
	Probable	18	5	9	13	45	
Total		33	17	11	13	74	

3.3.2.2.Nombre de médicaments incriminés

Le calcul d'imputabilité a incriminé **1** médicament dans la moitié des cas par la méthode Française (**10/20)** et celle de Naranjo (**12/20)** et dans la majorité des cas **(18/20)** par la méthode ALDEN **(Fig.57)**. La concordance entre la méthode ALDEN et Française était mauvaise **(K=0,083) (Tab.XLVII)** et entre la méthode ALDEN et Naranjo était très mauvaise **(K=-0,006) (Tab.XLVIII).**

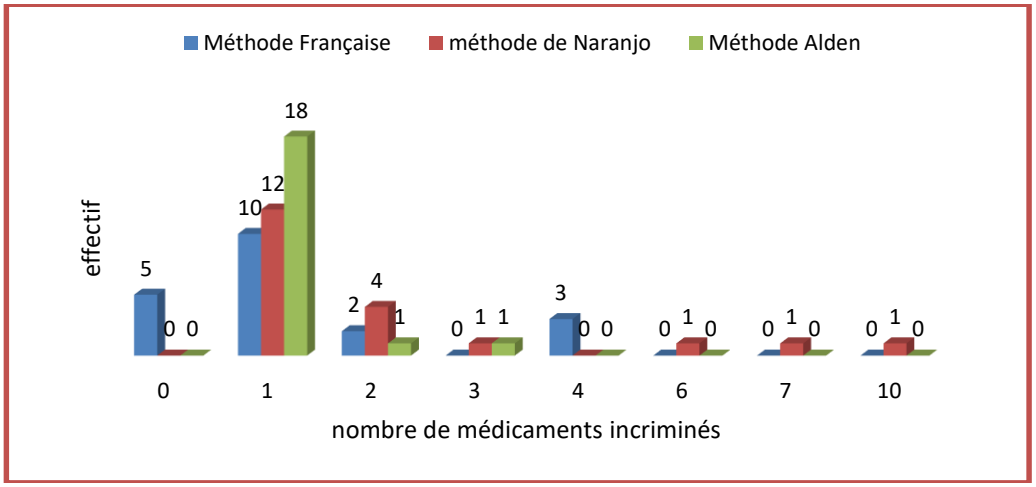


Figure 57. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET selon la méthode Française et de Naranjo (n=20)

Tableau XLVII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET

Nombre de médicaments incriminés		Méthode Française				Total	Test Kappa
		0	**1**	**2**	**4**		
Méthode ALDEN	**1**	3	10	2	3	18	K=0,083
	2	1	0	0	0	1	
	3	1	0	0	0	1	
Total		5	10	2	3	20	

Tableau XLVIII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition du NET

Nombre de médicaments incriminés		Méthode de Naranjo						Total	Test Kappa
		1	**2**	**3**	**6**	**7**	**10**		
Méthode ALDEN	**1**	11	4	0	1	1	1	18	K= -0,006
	2	0	0	1	0	0	0	1	
	3	1	0	0	0	0	0	1	
Total		12	4	1	1	1	1	20	

3.3.2.3.Degré de causalité des médicaments incriminés

Le degré de causalité des médicaments incriminés était discordant entre la méthode ALDEN et les méthodes non spécifiques (Française et Naranjo) **(Fig. 58, Tab.XLIX, Tab. L).**

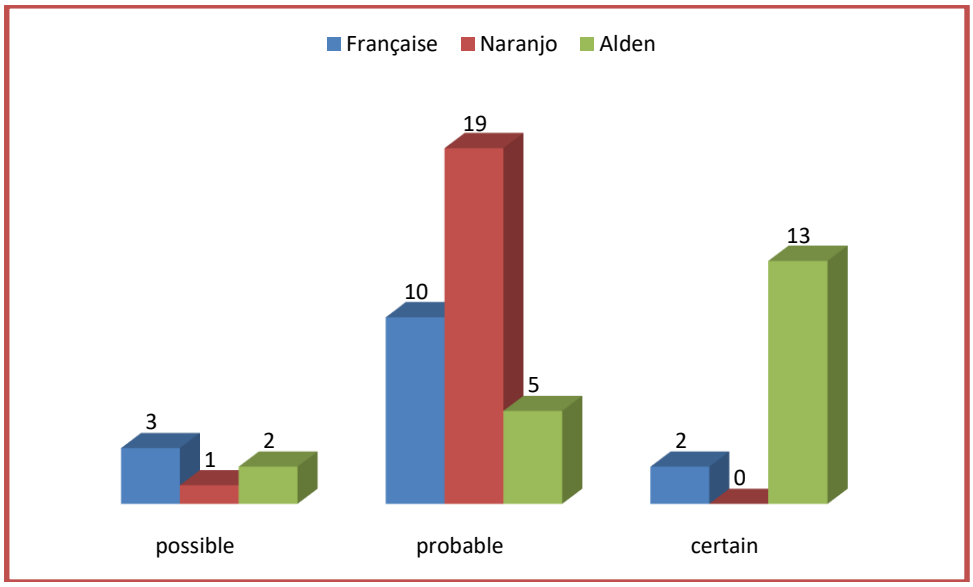


Figure 58. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition du NET selon la méthode Française et la méthode de Naranjo

Tableau XLIX. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition du NET

Degré de causalité des médicaments incriminés		Méthode Française			Total	Test kappa
		Possible	Probable	Certain		
Méthode ALDEN	**Possible**	0	1	0	1	K=0,032
	Probable	0	1	0	1	
	Certain	3	8	2	13	
Total		3	10	2	15	

Tableau L. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition du NET

Degré de causalité des médicaments incriminés		Méthode de Naranjo		Total	Test kappa
		Possible	Probable		
Méthode ALDEN	**Possible**	0	2	2	K=-0,056
	Probable	1	4	5	
	Certain	0	13	13	
Total		1	19	20	

3.3.2.4.Nature des médicaments incriminés

Les médicaments du système nerveux étaient les médicaments les plus incriminés par les trois méthodes d'imputabilité dans l'apparition du Net, suivis par les anti-infectieux généraux à usage systémique **(Tab.LI)**. La concordance entre les différentes méthodes était modérée **(Tab.LII, Tab. LIII)**.

Tableau LI. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition du NET selon la classification ATC

Classification ATC	Méthode Française	Méthode de Naranjo	Méthode ALDEN
Système nerveux	10	18	15
Anti infectieux généraux à usage systémique	5	16	7
Anti néoplasiques et immunomodulateurs	2	2	0
Hormones systémiques	2	1	0
Muscle et squelette	2	3	1
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	1	1	0
Système cardiovasculaire	0	3	0
Système respiratoire	1	1	0
Sang et organes hématopoïétiques	0	1	0
Total	23	46	23

Tableau LII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition du NET

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,603	0,135	5,988	0,000
Nombre d'observations valides	15			

Tableau LIII. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition du NET

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,478	0,110	6,258	0,000
Nombre d'observations valides	20			

3.3.2.5.Nombre de médicaments exclus

La méthode Française a exclu jusqu'à **6** médicaments, la méthode ALDEN jusqu'à **9** alors que celle de Naranjo jusqu'à **2 (Fig.59)**. La concordance entre les méthodes ALDEN et Française était médiocre **(K=0,283) (Tab.LIV)** et entre celles d'ALDEN et de Naranjo était très mauvaise **(K=-1,116) (Tab.LV).**

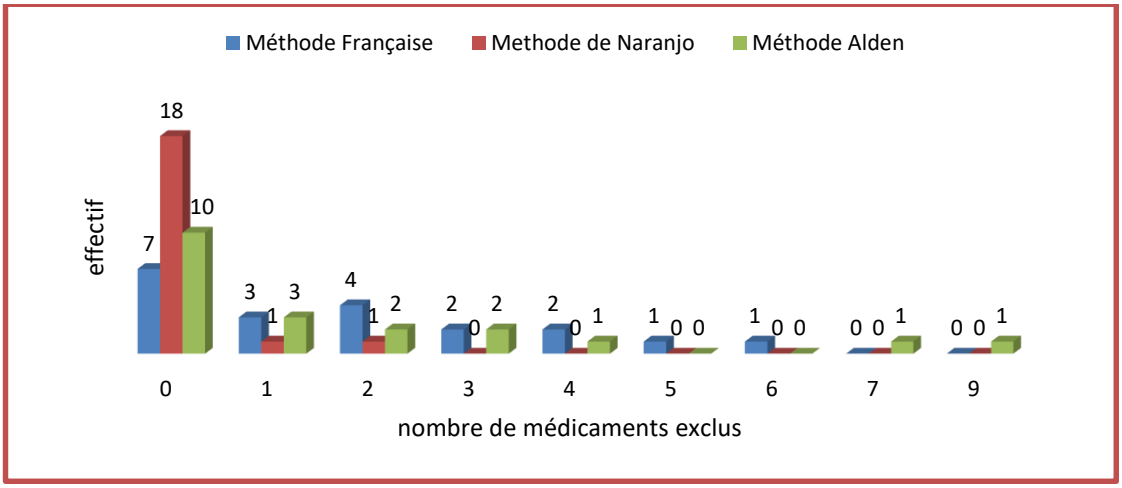


Figure 59. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET selon la méthode Française, Naranjo et ALDEN (n=20)

Tableau LIV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode Française sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET

Nombre de médicaments exclus		Méthode Française							Total	Test Kappa
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**		
Méthode ALDEN	**0**	6	2	1	1	0	0	0	10	K=0,283
	1	0	0	1	0	1	1	0	3	
	2	0	1	1	0	0	0	0	2	
	3	1	0	0	1	0	0	0	2	
	4	0	0	0	0	1	0	0	1	
	7	0	0	1	0	0	0	0	1	
	9	0	0	0	0	0	0	1	1	
Total		7	3	4	2	2	1	1	20	

Tableau LV. Comparaison entre la méthode ALDEN et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition du NET

Nombre de médicaments exclus		Méthode ALDEN							Total	Test Kappa
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**7**	**9**		
Méthode de Naranjo	**0**	8	3	2	2	1	1	1	18	K= -1,116
	1	1	0	0	0	0	0	0	1	
	2	1	0	0	0	0	0	0	1	
Total		10	3	2	2	1	1	1	20	

3.4.Imputabilité des hépatotoxicités médicamenteuses

3.4.1. Score d'imputabilité

Selon la méthode d'imputabilité Française, **31,8 %** des médicaments avaient un score intrinsèque **I2** et **31,1%** un score **I1** et **88,9%** un score extrinsèque **B4.**

Le score d'imputabilité était **possible** dans **79,2%** des cas selon la méthode de Naranjo et dans **36,3%** selon celle de CIOMS **(Tab.LVI)**.

Tableau LVI. Score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses

Imputabilité intrinsèque selon la méthode Française								
	I0	**I1**	**I2**	**I3**	**I4**	**I5**	**I6**	**Total**
Nombre de cas	0	42	43	14	7	17	12	135
%	0%	31,10%	31,80%	10,40%	5,20%	12,60%	8,90%	100%
Imputabilité extrinsèque selon la méthode Française								
	B1		**B2**		**B3**		**B4**	**Total**
Nombre de cas	11		0		4		120	135
%	8,20%		0%		2,90%		88,90%	100%
Imputabilité selon la méthode de Naranjo								
	Douteux		**Possible**		**Probable**		**Certain**	**Total**
Nombre de cas	0		107		28		0	135
%	0%		79,20%		20,80%		0%	100%
Imputabilité selon la méthode CIOMS								
	exclue	**improbable**		**possible**		**probable**	**Très probable**	**Total**
Nombre de cas	19	45		49		22	0	135
%	14,10%	33,30%		36,30%		16,30%	0%	100%

La concordance entre la méthode CIOMS et les deux autres méthodes d'imputabilité (Française et Naranjo) était mauvaise **(K=0,205 ; K=0,072** respectivement**) (Tab.LVII, LVIII).**

Tableau LVII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités

Score d'imputabilité		Méthode Française				Total	Test Kappa
		Exclu	Possible	Probable	Certain		
Méthode CIOMS	Exclu	55	6	3	0	64	K= 0,205
	Possible	27	7	8	7	49	
	probable	3	8	6	5	22	
Total		85	21	17	12	135	

Tableau LVIII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le score d'imputabilité des médicaments suspectés dans l'apparition des hépatotoxicités

Score d'imputabilité		Méthode de Naranjo		Total	Test Kappa
		Possible	Probable		
Méthode CIOMS	Exclu	63	1	64	K= 0,072
	Possible	36	13	49	
	probable	8	14	22	
Total		107	28	135	

3.4.2. Nombre de médicaments incriminés

Les deux méthodes d'imputabilité (Française et CIOMS) ont incriminé **1** médicament dans plus de la moitié des cas (**40/58, 34/58** respectivement), alors que la méthode de Naranjo l'a incriminé dans seulement **7/58** cas **(Fig.60)**. La concordance entre la méthode CIOMS et Française était médiocre **(K=0,384) (Tab.LIX)** et entre CIOMS et Naranjo était modérée **(K=0,443) (Tab.LX).**

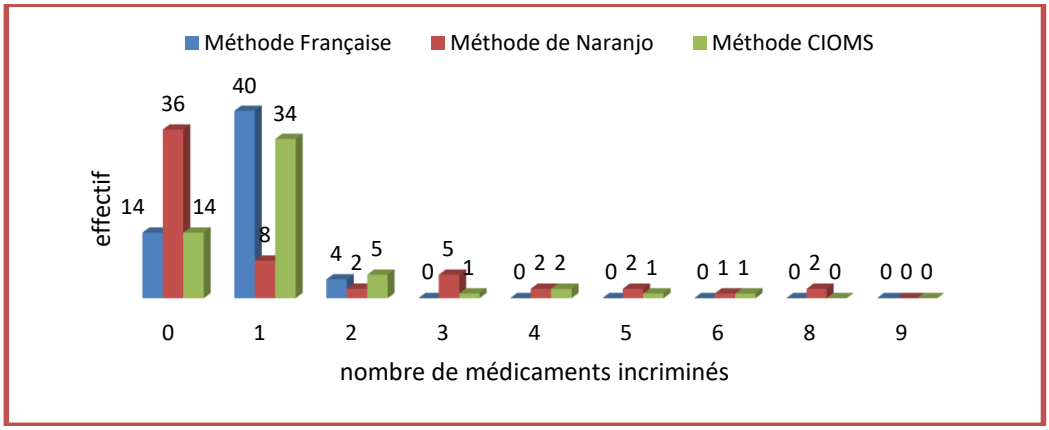


Figure 60. Répartition du nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon les différentes méthodes d'imputabilité (n=58)

Tableau LIX. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

Nombre de médicaments incriminés		Méthode Française			Total	Test Kappa
		0	**1**	**2**		
Méthode CIOMS	**0**	6	7	1	14	K=0,384
	1	3	31	0	34	
	2	2	1	2	5	
	3	0	0	1	1	
	4	1	1	0	2	
	5	1	0	0	1	
	6	1	0	0	1	
Total		14	40	4	58	

Tableau LX. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le nombre de médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

Nombre de médicaments incriminés		Méthode de Naranjo								Total	Test kapaa
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**8**	**9**		
Méthode CIOMS	**0**	4	4	0	2	1	0	1	2	14	K=0,443
	1	32	2	0	0	0	0	0	0	34	
	2	0	2	1	2	0	0	0	0	5	
	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	4	0	0	0	1	0	1	0	0	2	
	5	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	6	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
Total		36	8	2	5	2	2	1	2	58	

3.4.3. Degré de causalité des médicaments incriminés

Concernant le degré de causalité des médicaments incriminés **(Fig. 61)**, il y avait :

- Une discordance entre la méthode CIOMS et la méthode Française **(K= -0,039) (Tab.LXI).**
- Une concordance médiocre entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo **(K=0,227) (Tab. LXII).**

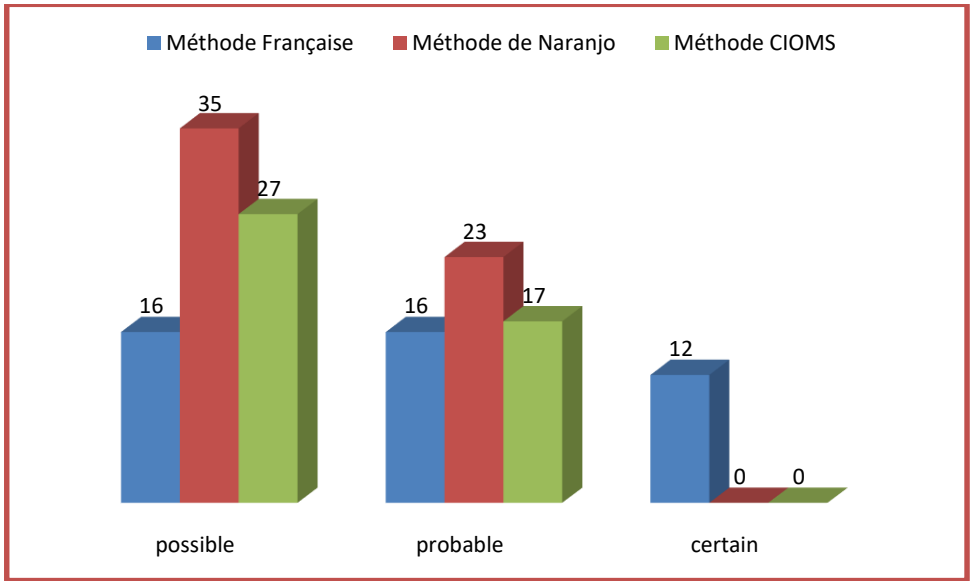


Figure 61. Répartition du degré de causalité des médicaments dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses

Tableau LXI. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

Degré de causalité		Méthode Française			Total	Test kappa
		Possible	Probable	Certain		
Méthode CIOMS	Possible	5	7	7	19	K=-0,039
	probable	6	6	5	17	
Total		11	13	12	36	

Tableau LXII. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur le degré de causalité des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

		Méthode de Naranjo		Total	Test kappa
		Possible	Probable		
Méthode CIOMS	Possible	16	11	27	K=0,227
	Probable	6	11	17	
Total		22	22	44	

3.4.4. Nature des médicaments incriminés

Les médicaments les plus incriminés par les trois méthodes d'imputabilité dans l'apparition de l'hépatotoxicité médicamenteuse étaient les anti-infectieux généraux à usage systémique **(Tab.LXIII)**. La concordance était excellente entre les méthodes Française et CIOMS **(Tab.LXIV)** et bonne entre les méthodes de Naranjo et CIOMS **(Tab.LXV)**.

Tableau LXIII. Répartition des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon la classification ATC

Classification ATC	Méthode Française	Méthode de Naranjo	Méthode CIOMS
Anti-infectieux généraux à usage systémique	37	73	45
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	1	6	2
Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	0	5	4
Muscle et squelette	1	1	1
Sang et organes hématopoïétiques	1	12	6
Système cardiovasculaire	2	11	2
Système nerveux	4	7	5
Voies digestives et métabolisme	2	10	1
Total	48	125	66

Tableau LXIV. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,879	0,064	12,346	0,000
Nombre d'observations valides	36			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

Tableau LXV. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode de Naranjo sur la nature des médicaments incriminés dans l'apparition des hépatotoxicités

	Valeur	Erreur asymptotique standard[a]	T approximatif[b]	Signification approximative
Mesure d'accord Kappa	0,808	0,063	15,994	0,000
Nombre d'observations valides	44			

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

3.4.5. Nombre de médicaments exclus

La méthode Française a exclu jusqu'à **8** médicaments et la méthode CIOMS jusqu'à **9**, alors que celle de Naranjo n'en a exclu aucun dans la totalité des cas **(Fig.62)**. La concordance entre les deux méthodes Française et CIOMS étaient mauvaise **(K=0,427) (Tab.LXVI).**

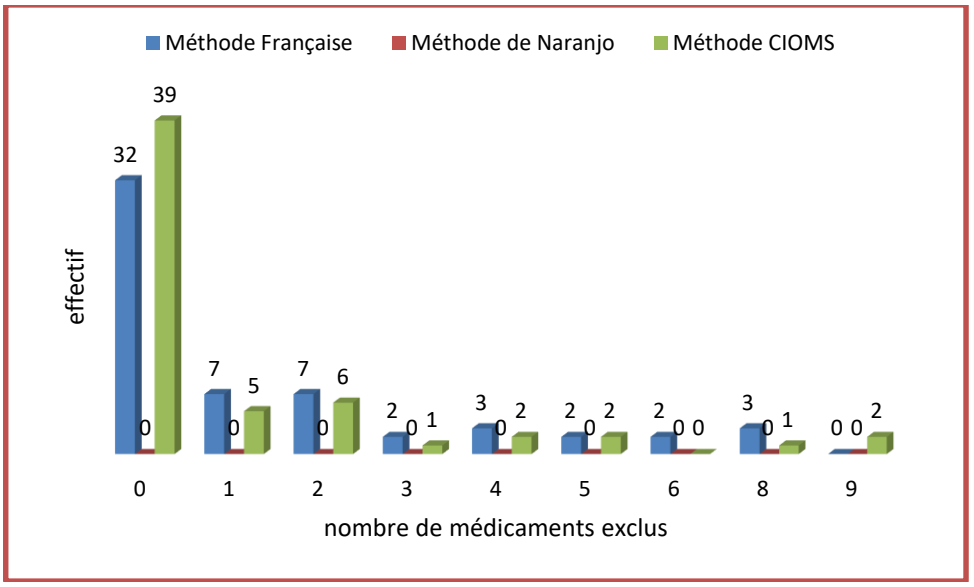


Figure 62. Répartition du nombre de médicaments exclus de l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses selon les différentes méthodes d'imputabilité(n=58)

Tableau LXVI. Comparaison entre la méthode CIOMS et la méthode Française sur le nombre de médicaments exclus de l'apparition des hépatotoxicités médicamenteuses

Nombre de médicaments exclus		Méthode Française								Total	Test Kappa
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**8**		
Méthode CIOMS	**0**	29	3	4	1	0	1	1	0	39	K=0,427
	1	2	3	0	0	0	0	0	0	5	
	2	1	1	3	0	0	0	1	0	6	
	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	4	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
	5	0	0	0	0	1	1	0	0	2	
	8	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	9	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
Total		32	7	7	2	3	2	2	3	58	

4. Discussion

Chaque médicament est susceptible de provoquer un ou plusieurs EI. La pharmacovigilance est d'une aide précieuse pour établir son imputabilité. Afin de relier les EI observés à un ou plusieurs médicaments, plusieurs méthodes ont été proposées. Certaines sont applicables à tous les EIM et d'autres spécifiques à certains d'entre eux. Actuellement, aucune méthode n'est considérée comme l'étalon-or, et n'a été adoptée officiellement par notre pays. Dès lors, la réalisation d'une étude comparative des différentes méthodes d'imputabilité s'est imposée pour choisir la méthode la plus adaptée.

En raison des variations de la terminologie utilisée pour la causalité, les termes d'imputation équivalents ont été regroupés en quatre catégories : *exclu, possible, probable et certain*.

Par manque de données cliniques, cette étude d'imputabilité a été réalisée sur un échantillon de **212** cas d'EIM sur un total de **359** cas collectés (**59,1%**) soit **52,2%** de cas de toxidermies médicamenteuses **(n=100/190)** et **92,1%** de cas d'hépatotoxicités médicamenteuses **(n=58/63)**. Les **212** patients étudiés s'étaient vus prescrire un total de **568** médicaments.

4.1. Imputabilité médicamenteuse dans tous les EIM

Pour l'ensemble des cas d'EIM sélectionnés, l'imputabilité a été évaluée par deux méthodes : la méthode Française, méthode utilisée en Algérie par le CNPM et celle de Naranjo, fréquemment utilisée au niveau international et réputée pour sa simplicité.

La distribution du score d'imputabilité intrinsèque de la méthode Française variait de *I0* à *I6* avec le plus grand pourcentage pour *I2* **(27,5%)**. L'imputabilité extrinsèque a été estimée à *B4* dans **55,8%** des cas. L'imputabilité selon la méthode de Naranjo était *possible* dans **61%** des cas et *probable* dans **37%** et seulement **1%** des médicaments avaient un score *certain* ou *douteux.*

Dans une étude réalisée par **Rajeshreddy V et Lokesh PV**, l'évaluation des EIM à l'aide de l'échelle de Naranjo a montré que **62 %** des EIM étaient *probables*, **37 %** étaient classés comme *possibles* et **1 %** comme *douteux* **[Rajeshreddy V 2017]**.

Comparé à la méthode Française, l'algorithme de Naranjo n'a pas réussi, dans notre échantillon, à générer les catégories les plus élevées et les plus basses (c'est-à-dire « douteux » et « presque certain »). Cela a été constaté dans d'autres études **[Théophile H 2013]. Grévy A** a observé la même différence entre les deux méthodes et a conclu que la réactualisation de la méthode d'imputabilité française a permis une cotation plus discriminante de l'imputabilité **[Grévy A 2017]**.

L'hypothèse selon laquelle un médicament est ou était la cause d'une maladie peut avoir des conséquences considérables sur le traitement actuel ou futur du patient. La décision d'arrêter un médicament efficace, ou la conclusion qu'un médicament ou un groupe de médicaments est contre-indiqué pour une utilisation future, peut désavantager et même mettre en danger les patients **[Belhekar MN 2014].** Dans notre cas, le calcul de l'imputabilité par les deux méthodes d'imputabilité (Française et Naranjo) a incriminé **1** seul médicament dans plus de la moitié des cas (**129/212, 119/212** respectivement). Cependant, l'échelle de Naranjo a incriminé jusqu'à **12** médicaments. La méthode Française a exclu jusqu'à **9** médicaments, alors que celle de Naranjo n'a exclu que rarement **1** ou **2**. Ces résultats sont confirmés par l'analyse de sensibilité/spécificité de **Théophile H** qui a montré une nette amélioration de la sensibilité et de la valeur prédictive négative de la méthode Française, sans altération majeure de sa spécificité et valeur prédictive positive **[Théophile H 2011]**.

La majorité de nos EIM était imputable à des anti-infectieux. Plusieurs travaux ont exposé le même résultat **[Sidibé M 2005 ; Huet E 2011 ; Dang A 2012 ; Swamy S 2013 ; Patel N 2015 ; Tandon VR 2015].** D'autres ont donné une répartition différente des classes médicamenteuses suspectées **[Soukho- Kaya A 2010 ; Khabbal Y 2012 ; Jacquot J 2012 ; Jacquot J 2014 ; Kim B 2017].** Cette divergence peut être expliquée par la diversité des EIM observés. La causalité médicamenteuse était différemment appréciée selon les méthodologies employées et le lieu d'exploration.

Concernant le degré de causalité des médicaments incriminés, la catégorie « *certain* » était retrouvée dans **33** cas selon la méthode Française et dans seulement **6** pour la méthode de Naranjo. Ce constat était décrit par d'autres auteurs qui ont suggéré, pour augmenter le pouvoir discriminant de l'algorithme de Naranjo, de limiter le score à **7** au lieu de **9** pour la catégorie « *certain* » **[Théophile H 2013].** Nous avons ainsi observé une mauvaise concordance entre les deux méthodes Française et Naranjo. La présente étude corrobore les conclusions de l'étude **Eiden C et al.**, dans laquelle une mauvaise concordance, entre les algorithmes d'imputabilité Français et Naranjo, a été constatée lors de leur comparaison sur des EI du voriconazole notifiés dans la BNPV **[Eiden C 2009]**. Dans d'autres études, la concordance était médiocre **[Agbabiaka T 2008 ; Parikh CD 2020].** La polymédication, la gravité des EIM, la non-disponibilité des données de laboratoire se sont avérés être associés à ce désaccord entre les méthodes d'imputabilité **[Parikh CD 2020].**

L'avantage de la méthode Française est qu'elle permet aux médicaments pris de manière concomitante avec le médicament « suspect » d'être pris en compte, la relation de cause à effet de chaque prise de médicament étant évaluée séparément. Cependant, cette méthode nécessite plus de temps que la plupart des autres algorithmes **[Eiden C 2009].** L'échelle de Naranjo présente l'avantage de la simplicité, de la reproductibilité et d'une applicabilité généralisée. Cependant, des études antérieures ont démontré qu'elle n'était pas fiable. Cela pourrait être lié à l'utilisation d'un jugement clinique plus subjectif dans l'évaluation des explications étiologiques alternatives. De plus, les facteurs de risque associés ne sont pas pris en compte et une grande part est laissée à l'interprétation individuelle. Par conséquent, la plupart des cas ont été classés dans la catégorie « possible » dans notre étude. Les questions, telles qu'un nouveau test de provocation positif, une exposition antérieure ou une réactivité croisée et la confirmation de preuves objectives sont sujettes à différentes interprétations et réponses. De plus, les réponses aux questions telles que les concentrations de médicaments dans les liquides organiques, la relation avec la dose, la réponse au placebo et les antécédents de réactions antérieures au même médicament étaient absentes dans la plupart de nos cas **[Das S 2018].**

4.2.Imputabilité des toxidermies médicamenteuses

Concernant la détermination du lien de causalité entre un médicament et la survenue de l'EI cutané, nous avons choisi également la méthode française d'imputabilité et l'algorithme de Naranjo.

D'après le calcul d'imputabilité des toxidermies médicamenteuses par la méthode Française, le score de l'imputabilité intrinsèque *I2* était le plus élevé (**29,8%**) tandis que les scores les plus fréquents de l'imputabilité extrinsèque étaient *B2* (**37,8%**) et *B4* (**36%**). Selon une étude rétrospective portant sur les dossiers des malades hospitalisés au service de Dermatologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI au Maroc, l'imputabilité était *I4* chez **3%** des patients, *I3* chez **19%** et *I2* chez **78% [Mrini LH 2008].** Dans une autre étude de cohorte prospective incluant tous les patients hospitalisés qui présentaient des réactions cutanées indésirables aux médicaments, le degré de causalité était *très probable* dans **4,87%**, probable **41,46%** et *possible* dans **53,65%** selon les critères d'imputabilité de Bégaud **[Hernández-Salazar A 2006].** Ces résultats et les nôtres convergeaient sur le fait que la méthode Française tendait à sous coter la responsabilité du médicament dans la survenue de la toxidermie. Ceci peut s'expliquer par l'absence d'outils d'exploration considérés comme des paramètres de calcul sémiologique dans la méthode Française. En effet, deux études très importantes ont montré l'apport de la réalisation de ces tests cutanés dans l'augmentation des scores d'imputabilité des

médicaments. Cependant, ces tests nécessitent la disponibilité de personnels qualifiés et spécialisés et de moyens d'analyse **[Baud'huin L 2013].** Les tests de confirmation tels que la provocation/rechallenge, les tests épicutanés et les tests intradermiques constituent actuellement l'étalon-or de l'identification correcte des médicaments mais leur efficacité et leurs risques sont variables et principalement applicables **4** à **6** semaines après la fin de l'éruption **[Bose R 2021].**

Pour la méthode de Naranjo, les scores *probable* (**51%**) ou *possible* (**44%**) étaient les plus fréquents dans notre cas. Cette même échelle a montré dans l'étude de **Beniwal R et al.** que **13%** des cas étaient *certains*, **69%** *probables*, et **18%** comme *possibles* **[Beniwal R 2019]**. Dans l'étude de **Patel N et al**., les toxidermies étaient causées par le médicament en question avec un les scores « *certain* » (**20 %)**, « *probable* » (**55 %)** et « *possible* » (**25%) [Patel N 2015 b]**.

Le pilier de la gestion des éruptions médicamenteuses consiste à identifier et à arrêter le médicament en cause, ce qui peut s'avérer difficile **[Bose R 2021]**. Dans notre étude, **1** seul médicament a été retenu comme étant la cause probable de la survenue de l'EIM dans la moitié des cas collectés **(56/100** pour la méthode Française**, 53/100** pour la méthode de Naranjo**)**. Dans certains cas, cette dernière a incriminé jusqu'à **10** médicaments. La concordance entre les deux méthodes était médiocre pour le nombre de médicaments incriminés (**K=0,210**). La méthode Française a exclu jusqu'à **6** médicaments, alors que celle de Naranjo n'a exclu aucun dans la majorité des cas. Cette discordance a été confirmé par le résultat de test kappa (**K=0,014**).

Dans notre série de cas, les médicaments anti-infectieux étaient les médicaments les plus incriminés par les deux méthodes d'imputabilité. Ces résultats étaient concordants avec ceux des études publiées tendant à incriminer les classes ATC des antibiotiques dans la survenue des toxidermies **[Choon SE 2012 ; Gassama AH 2014 ; Daadaa, N 2017 ; Anant K 2020].**

Nos résultats statistiques ont montré une mauvaise concordance entre la méthode Française et celle de Naranjo aussi bien pour l'imputabilité médicamenteuse (**K=0,034**) que pour le degré de causalité des médicaments incriminés dans la toxidermie médicamenteuse (**K=0,08**). Aucune concordance n'a été constatée dans l'étude de **Benahmed S et al. (K=0,12) [Benahmed S 2005].**

Selon **Teschke R. et al.,** l'utilisation de l'échelle de Naranjo est problématique. Cette échelle met en relation les réactions toxiques aux médicaments avec les actions pharmacologiques générales, et a donc une sensibilité moindre pour les réactions rares et idiosyncrasiques. L'échelle tient compte des concentrations et de la surveillance des médicaments, de la relation avec la dose, y compris la dose décroissante, de la réponse au placebo, de la réactivité croisée et de la confirmation des EIM à l'aide de preuves objectives non identifiées **[Teschke R 2013].** En substance, l'échelle de Naranjo est obsolète dans l'évaluation de la causalité de ces cas.

Concernant le syndrome du Net, l'imputabilité a été déterminée pour chaque médicament avec les trois méthodes (Française, Naranjo et ALDEN). Nous avons observé une mauvaise concordance entre la méthode ALDEN et les deux autres. Le score « *très peu probable*» était le résultat le plus élevé (**34%**) selon la méthode ALDEN, tandis que le score *I2* était le plus fréquent dans la méthode Française (**36,4%)** suivi par le score *I5* en deuxième position (**25,7%)**. Pour la méthode de Naranjo, le score « *probable* » était majoritaire (**61%**). Dans l'étude de **Lerch M et al.,** en comparant la méthode Française avec celle d'ALDEN, plus de médicaments ayant une causalité « *probable* » ou « *très probable* » d'induire un NET ont été identifiés en utilisant le score ALDEN **(69/100 vs 23/100) [Lerch M 2017].**

Dans notre étude, les médicaments du système nerveux étaient les médicaments les plus incriminés par les trois méthodes d'imputabilité, avec les anti-infectieux généraux à usage systémique. Dans la littérature, les médicaments les plus fréquemment en cause sont les antibiotiques, l'allopurinol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antiépileptiques **[Chantaphakul H 2015 ; Lin CC 2020 ; Hasegawa A 2020].**

Malheureusement, très peu d'études ont comparé ces différentes méthodes ensemble. Selon l'étude de **Sassolas B et al.**, aucune concordance n'a été constatée entre la méthode ALDEN et les méthodes de Naranjo et Française. La sensibilité plutôt faible de la méthode Française était surprenante. L'intégration de la " notoriété" des médicaments dans l'algorithme d'ALDEN n'a pas empêché la détection de la causalité pour plusieurs médicaments qui avaient une notoriété "suspect" et qui auraient échappé à la méthode Française **[Sassolas B 2010]**. Récemment, il a été montré encore une fois une discordance entre ALDEN et Naranjo pour évaluer le NET induit par les médicaments **[Goldman JL 2019 ; Lin CC 2020].**

Puisque la méthode ALDEN est bien corrélée avec les résultats des analyses cas-témoins, elle peut être considérée comme un outil de référence dans le NET **[Sassolas B 2010 ; Gupta LK 2016 ; Lin CC 2020].**

Comme pour le cas du Net, il s'avère nécessaire le développement de nouveaux algorithmes d'évaluation de la causalité des EIM dédiés aux autres toxidermies, telles que DRESS, PEAG et érythème pigmenté fixe (EPF) **[CIOMS 2020].** En effet, un algorithme nommé Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (ALDAGEP) a été proposé, sur la base de l'algorithme ALDEN dans le cadre de la thèse de **GAULTIER M**, pour améliorer l'évaluation individuelle de l'imputabilité du médicament dans cette toxidermie.

Elle a conclu que l'utilité de cet algorithme semble être plus probante dans des cas moins documentés de pharmacovigilance. Néanmoins, ses résultats sont à asseoir sur un plus grand nombre de cas de pharmacovigilance, provenant de différentes sources, comme l'a été l'algorithme ALDEN par ses auteurs **[Gualtier M 2014].**

4.3.Imputabilité des hépatotoxicités médicamenteuses

En ce qui concerne l'hépatotoxicité médicamenteuse, nous avons constaté selon la méthode française, que plus de **30%** des cas avaient un score d'imputabilité intrinsèque *I1* ou *I2* et plus de **80%** avaient un score extrinsèque *B4*. Selon la méthode d'imputabilité de Naranjo, **79 %** des médicaments avaient un score « *possible* » et **21%** un score « *probable* ». Ces résultats étaient incohérents avec ceux de l'étude de **García-Cortés M** et **al** qui ont jugé **44.7%** des cas « *probable* » et **51,4%** « *possible* » **[García-Cortés M 2008].**

Selon la méthode d'imputabilité de CIOMS, **36 %** des médicaments avaient un score « *possible* » et **16%** un score « *probable* ». L'étude de **Andrade RJ** et **al** a évalué le degré de causalité selon cette méthode comme « *très probable* » (**58,1%**), « *probable* » (**37,7%**) et «*possible* » (**4,12%**). **[Andrade RJ 2005].** Dans une autre étude, le lien de causalité était « *probable* » **(70 %)**, « *très probable* » **(18 %)**, « *possible* » **(5 %)** et « *improbable et/ou exclu* » **(9 %) [Teschke R 2017].**

Dans notre étude, les méthodes CIOMS et Française ont incriminé **1** seul médicament dans la survenue de l'hépatotoxicité dans plus de la moitié des cas (**40/58 ; 34/58** respectivement**).** Ces résultats étaient compatibles avec ceux de **Chalasani NP** et **al. (73%** des cas d'hépatotoxicité étaient causés par **1** seul médicament) **[Chalasani NP 2021]**. D'autre part, la méthode Française a exclu jusqu'à **8** médicaments et la méthode CIOMS jusqu'à **9**, alors que celle de Naranjo n'en a exclu aucun dans la totalité des cas. Cela peut s'expliquer par la spécificité hépatique de la méthode de CIOMS et la bonne évolution de la méthode Française et la non spécificité de la méthode de Naranjo.

Selon les trois méthodes « Française, Naranjo et CIOMS », la classe ATC des médicaments anti-infectieux généraux à usage systémique était la classe la plus incriminée dans notre étude. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études **[Andrade RJ 2005 ; De Valle MB 2006 ; Bjornsson ES 2013 ; Leise MD 2014 ; Shen T 2019 ; Chalasani NP 2021].**

En comparant la méthode CIOMS aux méthodes non spécifiques (Française et Naranjo) par le test Kappa, nous avons trouvé qu'il n'y avait pas d'accord total entre les différentes échelles d'évaluation de la causalité. Ces résultats rejoignent ceux trouvés par **Rana DA et al.** où la comparaison de la méthode CIOMS avec la méthode Française a montré que l'accord entre les

deux méthodes était "pauvre" **(K=0,067) [Rana DA 2015].** D'autres études ont également observé une mauvaise concordance entre l'échelle CIOMS et celle de Naranjo (**K= 0,15 [García-Cortés M 2008] ; K=0,062 [Das S 2017] ; K=0,12 [Berradia A 2020 b]).**

Au final, ces résultats ont rejoint les critiques décrites dans la littérature considérant la méthode Française et celle de Naranjo comme non spécifiques et déficientes **[Teschke R 2017]**. L'échelle de Naranjo a été développée pour tout EIM mais son utilisation dans les cas suspects d'hépatotoxicité est problématique. Même en l'absence de données essentielles, cette échelle peut aboutir, à une causalité « possible », en se basant, simplement, sur le fait que le patient ait pris ou non l'agent suspect. Les problèmes liés à l'échelle de Naranjo n'ont pas non plus été résolus lorsque la Pharmacopée des États-Unis a utilisé sa propre version de Naranjo modifiée, raccourcie et non validée, avec seulement cinq items au lieu des dix originaux. N'étant pas validée et n'ayant pas fait l'objet de tests de reproductibilité, l'utilisation de l'échelle de Naranjo pour les cas d'hépatotoxocité n'est pas recommandée **[García-Cortés M 2011 ; Teschke R 2018].**

L'utilisation à l'échelle mondiale de cette méthode structurée et validée par des hépatologues, des épidémiologistes et des cliniciens travaillant dans la recherche ou dans la pratique quotidienne montre sa robustesse et la confiance dans ses résultats. Malgré les critiques, la méthode CIOMS reste la principale référence pour les méthodes d'évaluation de la causalité lorsqu'une lésion hépatique induite par un médicament est suspectée **[Teschke R 2017 ; Danan G 2018 ; Schubert C 2019].**

5. Limites de l'étude

Bien qu'elle ait suivi une méthodologie rigoureuse, notre étude présente certaines limites :

- Il s'agit d'une étude rétrospective. Le manque de données a rendu impossible ou imprécis le calcul de l'imputabilité.
- Pour certaines pathologies, le nombre insuffisant de cas a empêché la comparaison séparée entre les méthodes d'imputabilité.

6. Conclusion

L'évaluation de la causalité des événements indésirables est importante non seulement dans la prise en charge des patients, mais également dans la surveillance des médicaments en post-commercialisation. Compte tenu des limites décrites dans notre étude, le développement d'outils informatiques pourrait surmonter les problèmes rencontrés lors du calcul d'imputabilité.

Etape 4:
Conception et implémentation de l'outil informatique

1. Contexte de l'étude

A l'ère du numérique, la pharmacovigilance a connu des changements majeurs. Les outils utilisés dans ce domaine sont en constante évolution. Outre la détection des signaux, les systèmes informatiques peuvent également être utilisés pour encourager et faciliter la déclaration des EIM suspectés, comme la création de formulaires de déclaration en ligne, le développement d'outils permettant de collecter des données à partir des dossiers médicaux électroniques, ...

Dans ce contexte, face aux difficultés de recueil des EIM et en réponse aux besoins des professionnels de santé, nous avons développé un outil informatique facilitant la notification des EIM et par la même l'évaluation de la causalité pour une meilleure gestion des EIM en milieu hospitalier.

2. Matériels et méthodes

2.1.Type de l'étude

Il s'agit d'une étude de type interventionnelle avec conception d'un outil informatique de gestion en pharmacovigilance sur la base d'un cahier de charges établi à partir des résultats de l'étape 1, 2 et 3. Très utile, le cahier de charges a permis d'établir les priorités du projet.

2.2.Technologies utilisées

Base de données : Relationnelle en MySql 5.7+

Backend : PHP7 en Laravel 6

Front End : V ueJs 3 et Vuetify 2+

2.3.Outils d'évaluation des EIM

En se basant sur les résultats trouvés précédemment (étape 3), le calcul de la causalité des EIM a été effectué en utilisant la méthode CIOMS pour l'hépatotoxicité **(Annexe 11 et 12)**, la méthode d'ALDEN **(Annexe 6)** pour le NET et la méthode Française **(Annexe 5)** pour les autres EIM.

La détermination de la gravité des EIM a été réalisée sur la base de l'**échelle d'évaluation de la gravité de Hartwig (Tab.I)** et l'évitabilité des EIM à l'aide de **l'échelle de prévention modifiée de Schumock et Thornton (Tab.III)**, outils les plus couramment utilisés dans les études sur les EIM.

2.4.Analyse statistique

La comparaison entre l'évaluation de la causalité par la méthode manuelle et le logiciel a été réalisée par le test kappa à l'aide du logiciel SPPS. Le Tableau **XXVIII** détaille le barème utilisé pour son interprétation.

3. Processus de développement de l'outil informatique

Cette partie décrit les différentes phases par lesquelles est passé le développement de l'outil informatique à savoir l'analyse de l'existant, le choix de l'outil, la spécification des besoins, la conception et l'implémentation. Les résultats de l'expérimentation donnés à la fin de cette partie, étaient le fruit d'une étroite collaboration entre le pharmacologue et le développeur.

3.1. Analyse de l'existant

Le service de Pharmacovigilance adopte actuellement la déclaration des EIM par documents manuels. Ce système de travail, est trop classique et fatigant aussi bien pour le pharmacovigilant que pour le notificateur : « Déplacement des notificateurs pour la déclaration et des pharmacovigilants pour compléter les informations, Communication du résultat d'analyse, ». Il peut aussi engendrer plusieurs problèmes tels que :

- Une manipulation manuelle de toutes les informations provoquant une énorme perte de temps et un ralentissement des procédures de travail.
- Un stockage d'informations non sécurisé (archivage dans des boites) avec risque de perte de données.
- Des difficultés de recherche et de mise à jour des données.
- Une possibilité d'erreur dans les calculs d'imputabilité.

3.2.Choix de l'outil

Après les différents échanges exploratoires entre pharmacologue et développeur, l'application web a été choisi comme l'outil à développer pour diverses raisons :

- Accès universel et direct depuis n'importe quel type de poste : Ordinateur, téléphone mobile, tablette….
- Aucune incompatibilité de système d'exploitation.
- Accès depuis n'importe quel endroit (même en dehors de l'hôpital).
- Centralisation des données.
- Disponibilité continuelle des données.
- Aucun risque de perte de données.

L'application pourra être déployable dans un serveur d'hôpital et accessible à partir des différents services de cet établissement.

3.2.1. Spécification des besoins

En plus de l'identification des acteurs, la spécification des besoins a permis de décrire sans ambiguïté l'application à développer et fournir un ensemble d'exigences exprimant les fonctionnalités à accomplir et les contraintes à respecter. On distingue alors deux types de besoins : fonctionnels et non fonctionnels.

3.2.1.1.Identification des acteurs

Dans notre cas, un acteur est une personne qui interagit directement avec l'application.

Les acteurs de notre application sont :

- L'administrateur : c'est l'ensemble des pharmacovigilants. Il a accès à toutes les fonctionnalités de l'application.
- Le déclarant : c'est l'ensemble des professionnels de santé. Il a un accès limité à l'application.

3.2.1.2.Besoins fonctionnels

La détermination des besoins fonctionnels est une étape cruciale dans n'importe quel projet.

De manière non exhaustive, les besoins de notre application étaient :

- L'authentification et l'accès.
- La manipulation de la base de données (ajout, suppression, modification…).
- La consultation de l'historique des déclarations.
- L'impression de données.
- Le calcul de statistiques.

3.2.1.3.Besoins non fonctionnels

Ils spécifient les contraintes auxquelles l'application devrait répondre. Nous citons :

- L'ergonomie : Interfaces concises, faciles à manipuler et conviviales.
- La performance : Temps de réponse optimal.
- La fiabilité : Echange de données sans perte, résultats fournis par l'application fiables et correctes.
- La sécurité : Accès sécurisé au système.
- La validité : Correction, justesse, conformité, réalisation exacte des tâches définies dans la spécification et signalement des erreurs par des messages d'erreur.

3.3.Conception de l'application

La phase conceptuelle était une phase fondamentale dans l'élaboration de l'outil. Elle a aidé à mieux visualiser les actions futures du système d'une part et à faciliter l'implémentation d'autre part.

Une représentation abstraite du fonctionnement de l'application est donnée sur la **Figure 63.** Elle montre les principales fonctionnalités fournies par le système et les utilisateurs qui interagissent avec le système.

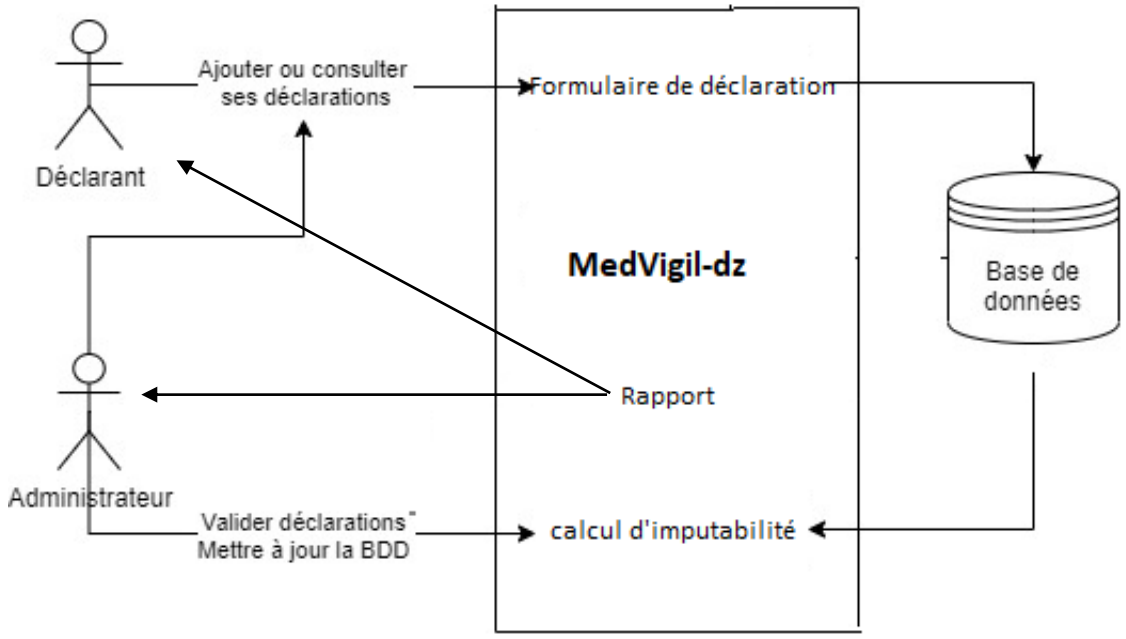


Figure 63. Architecture du système « MedVigil-dz »

Nous donnons dans ce qui suit quelques diagrammes d'activité de l'application.

- Ajout/Modification d'une déclaration : pour le déclarant et/ou l'administrateur **(Fig.64).**

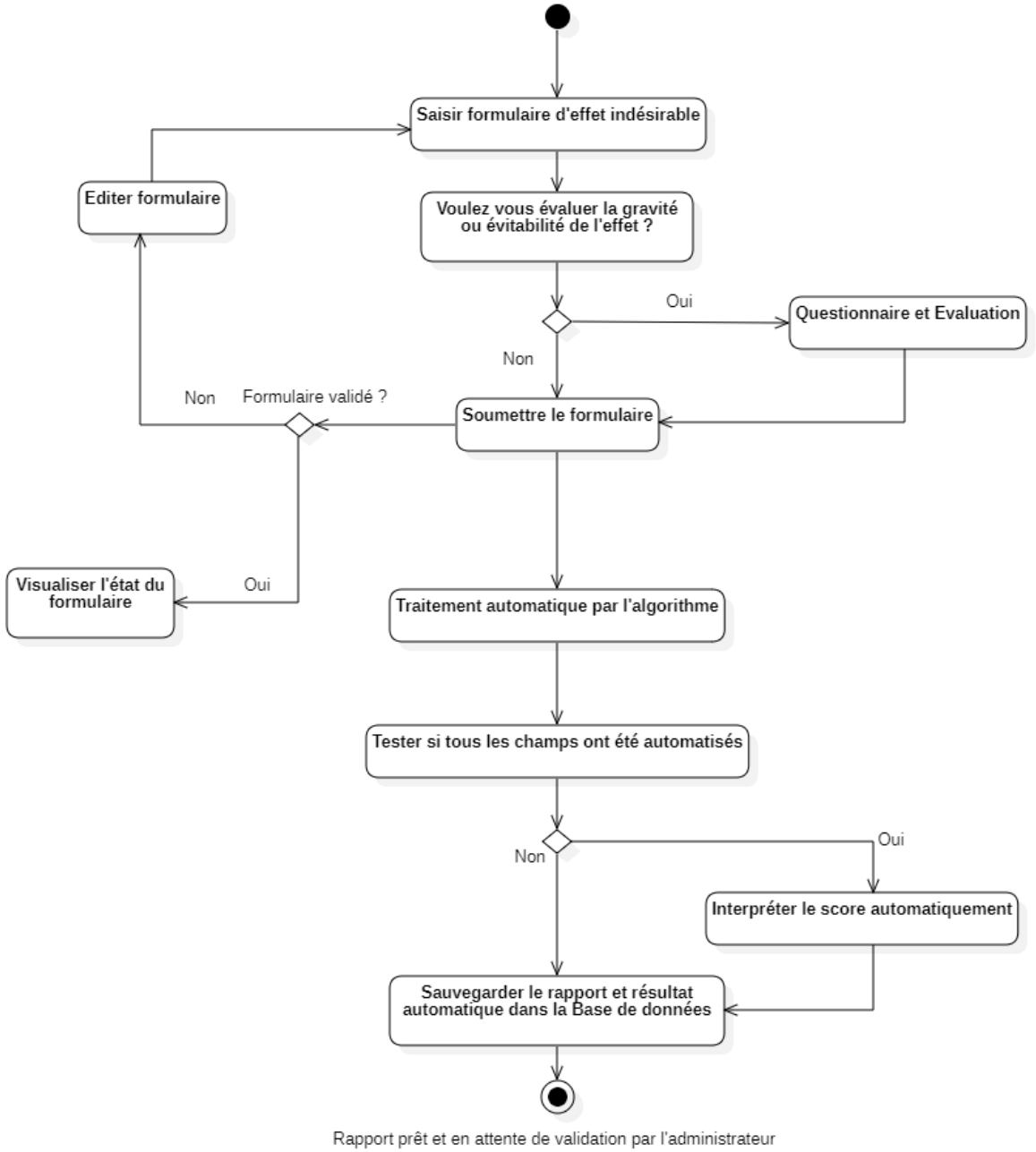


Figure 64. Diagramme de déclaration d'EIM

- Calcul de l'imputabilité par le système en fonction du type d'EIM déclaré **(Fig.65).**

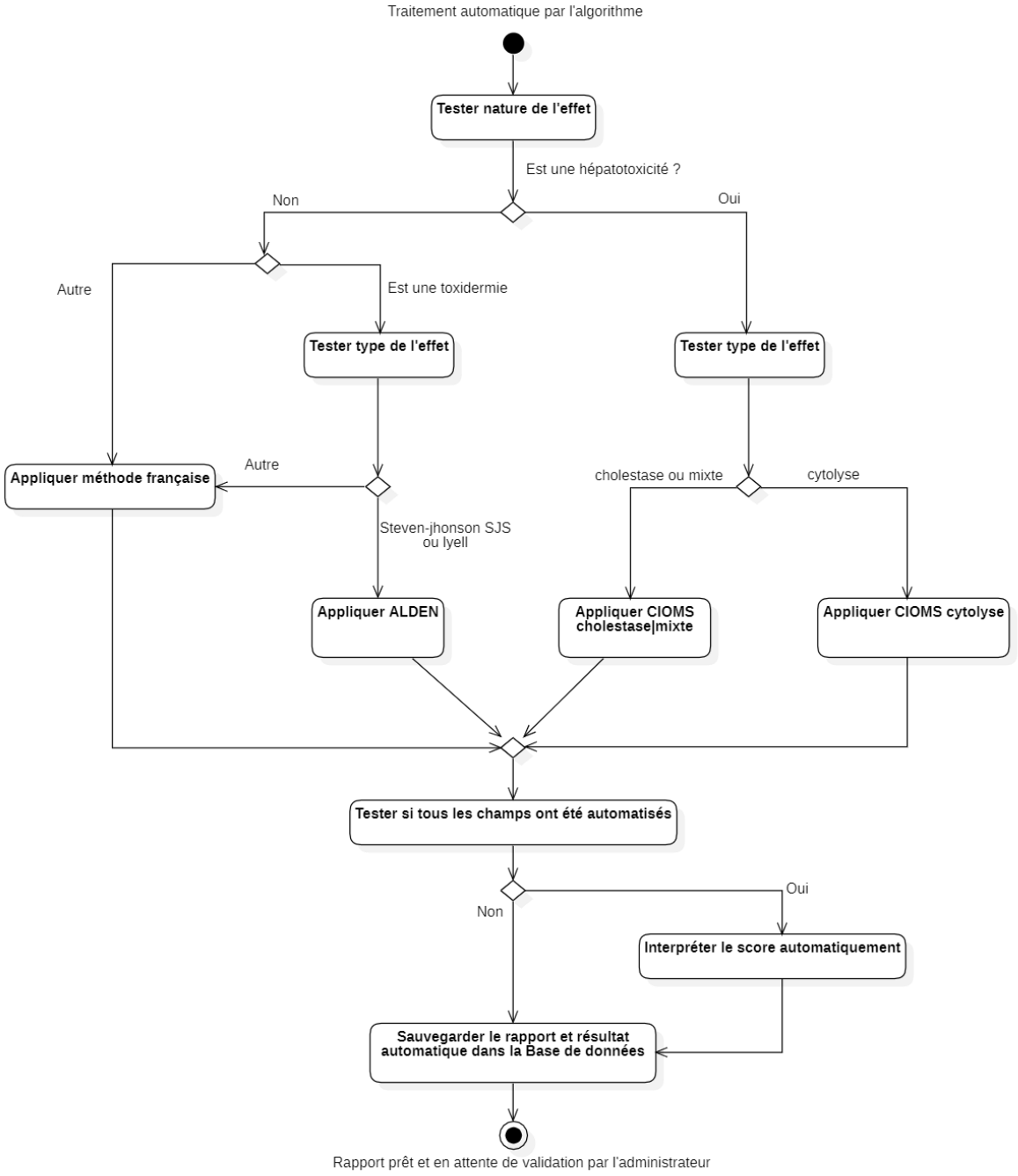


Figure 65. Diagramme de calcul d'imputabilité

- Mise à jour de la base de données (création, modification et suppression) et validation du rapport par l'administrateur **(Fig.66).**

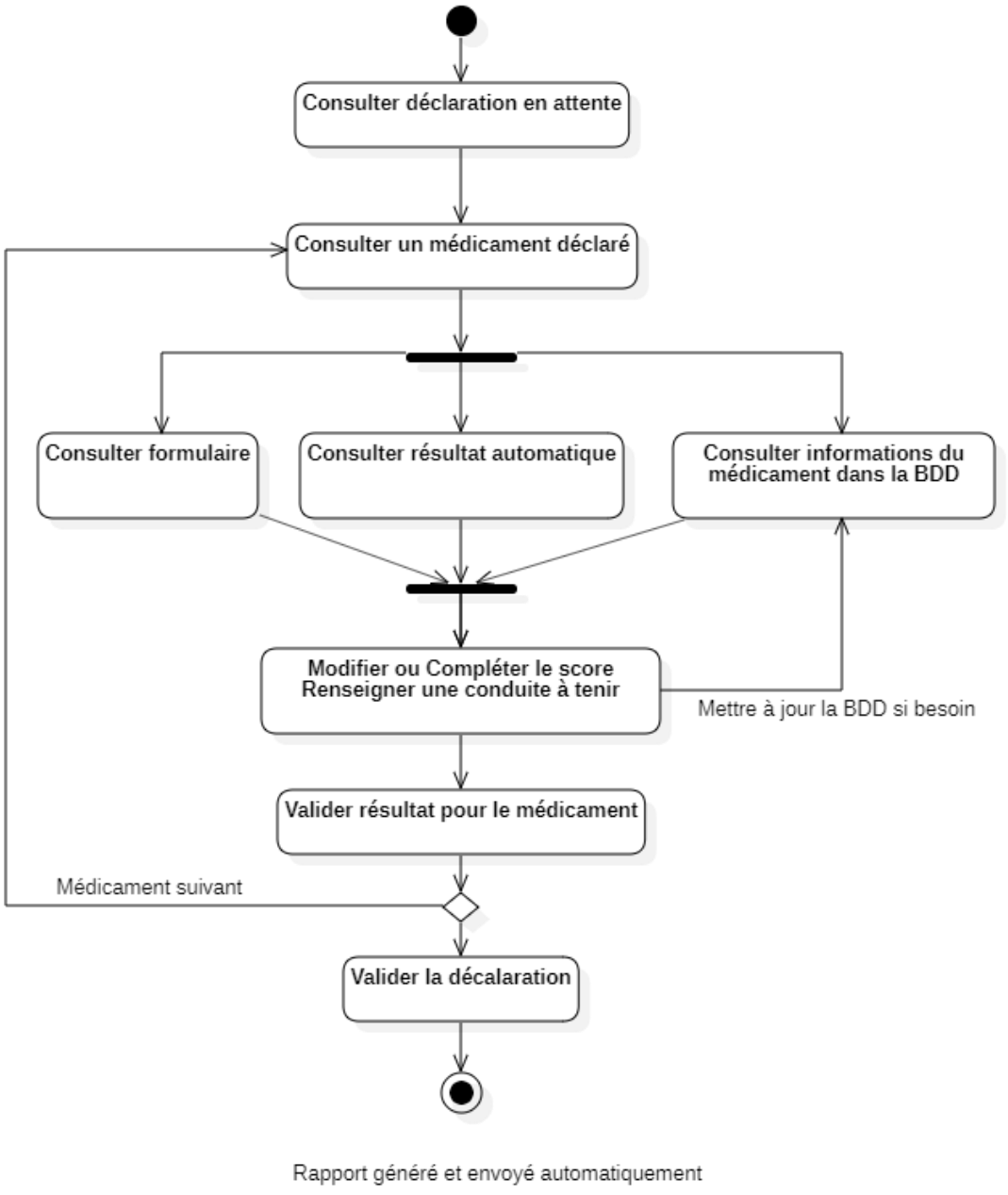


Figure 66. Diagramme de mise à jour de la base de données et validation par l'administrateur

3.4.Implémentation du logiciel

Cette phase a consisté à transformer le modèle conceptuel établi précédemment en des composants logiciels formant notre système.

Les interfaces suivantes illustrent quelques exemples de fonctionnalités de l'application développée « **MedVigil-dz** ».

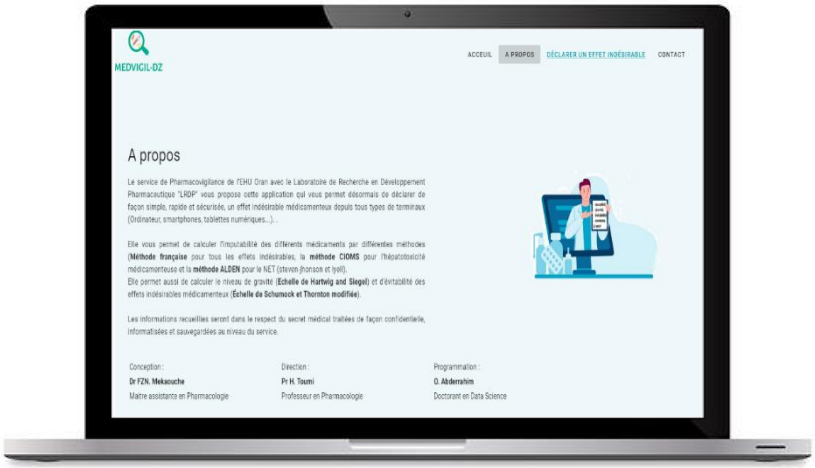
3.4.1. Interfaces d'entrée

Elles sont constituées des rubriques suivantes :

- Accueil : explique les différentes modalités des déclarations.
- A propos : mentionne les outils utilisés pour l'évaluation de la causalité, de l'évitabilité et de la gravité des EIM.
- Déclarer un effet indésirable : permet la soumission d'une déclaration.
- Contact : spécifie les moyens de réception des messages, des feeds backs et des suggestions **(interface 1 et 2)**.



Interface 1. Page d'accueil

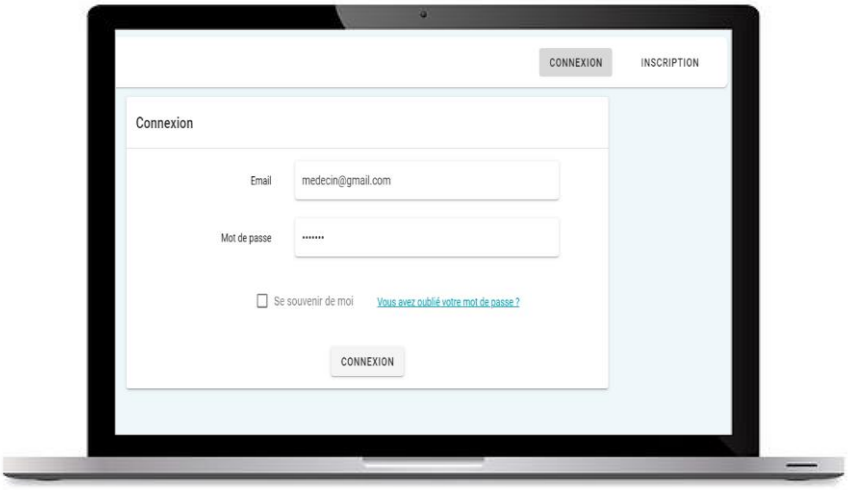


Interface 2. A propos

3.4.2. Interface d'authentification et d'inscription

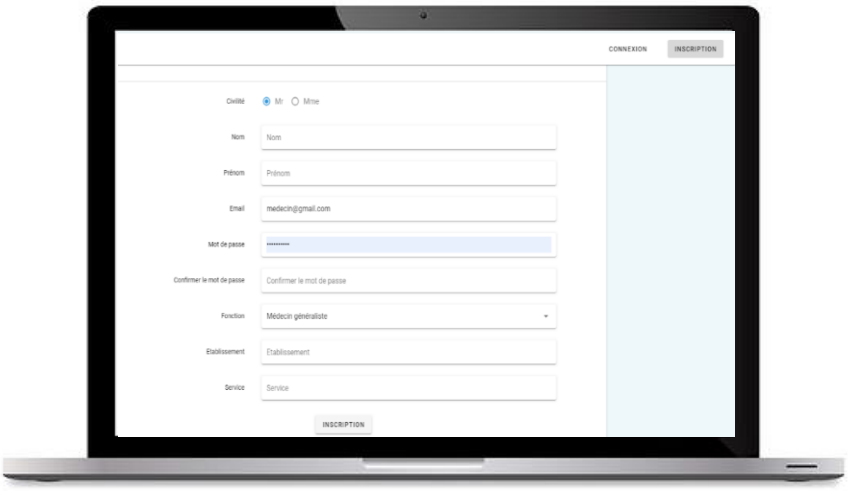
Cette interface permet aux différents acteurs l'accès au contenu de l'application et ce selon la fonction occupée.

- Pour se connecter, l'utilisateur doit saisir les deux champs d'authentification (email et mot de passe) afin qu'il puisse accéder à la page de déclaration **(Interface 3).**



Interface 3. Authentification de l'utilisateur

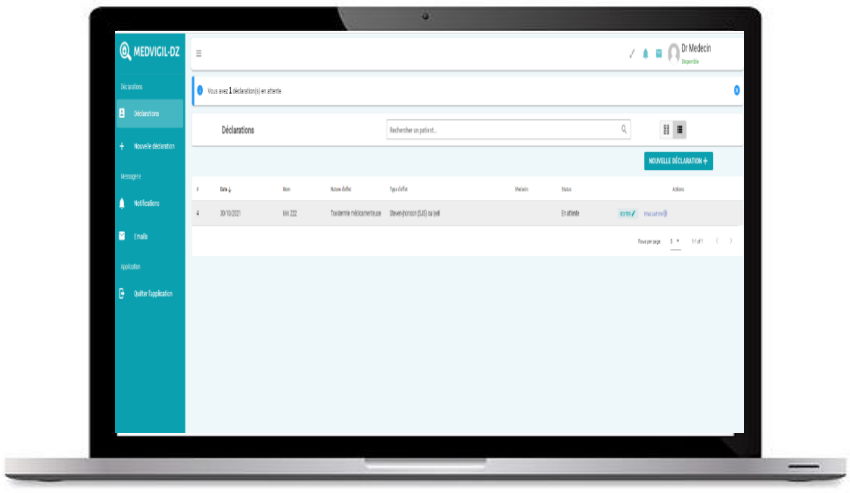
- Au cours de la première utilisation, le déclarant doit remplir le formulaire d'inscription. Si certains champs ne le sont pas, un message d'erreur s'affiche **(interface 4).**



Interface 4. Inscription de l'utilisateur

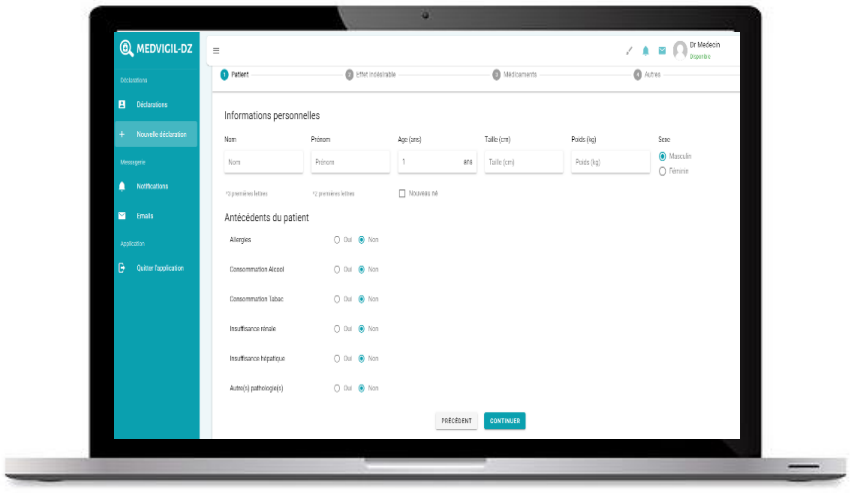
3.4.3. Interfaces déclarant

- Après l'authentification, une fenêtre d'accueil apparait à l'utilisateur. Il peut consulter l'historique des déclarations, compléter une déclaration enregistrée temporairement ou effectuer une nouvelle déclaration **(interface 5).**



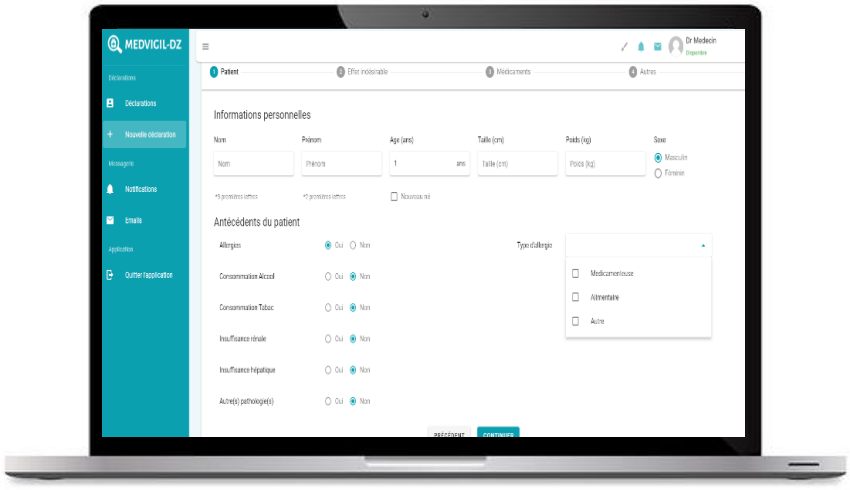
Interface 5. Page d'accueil du déclarant

- Pour effectuer une déclaration, quatre rubriques sont à remplir :
  - Informations sur le patient (partie commune à tous les EIM).
  - Informations sur l'EIM (adaptées à chaque type d'EIM).
  - Historique médicamenteux (adapté à chaque type d'EIM)
  - Autres traitements non médicamenteux ou remarques (partie commune à tous les EIM) **(interface 6).**



Interface 6. Interface de déclaration

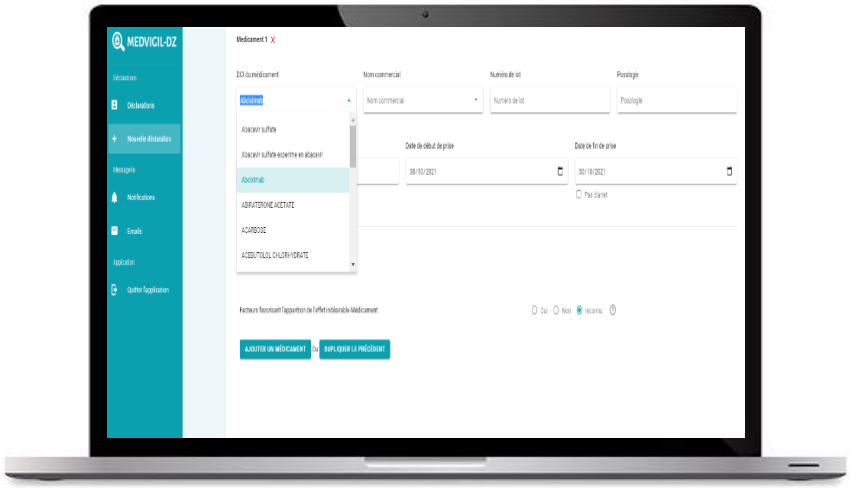
- Pour faciliter la saisie, certaines informations ont été masquées et ne s'affichent que si nécessaire. Comme montré dans l'**interface 7**, le type d'allergie ne s'affiche que si le déclarant coche oui pour allergie comme antécédents du patient.



Interface 7. Interface de déclaration (suite)

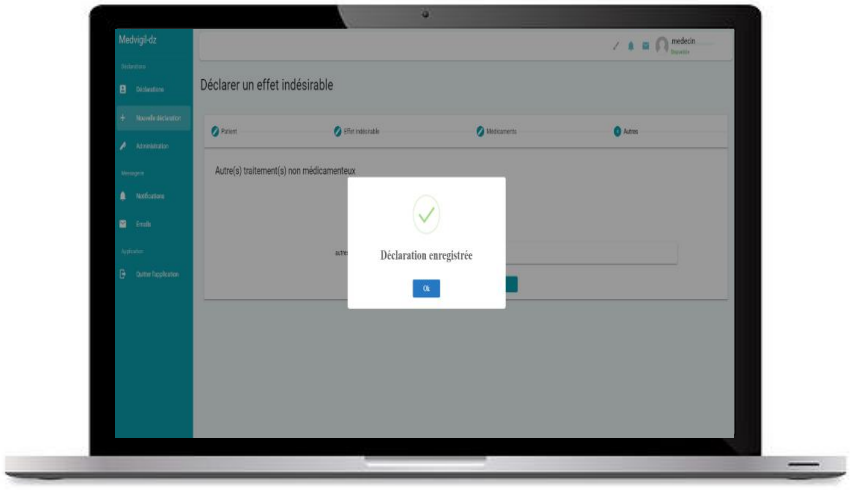
- Pour introduire correctement les informations, des masques de saisie pour certains champs ont été représentés par des formes particulières (calendrier pour la date de début et de fin de prise de médicament...). Une base de données a été intégrée pour faciliter la saisie de certaines données comme la dénomination commune internationale (DCI) et le nom commercial du médicament.

  Pour certains champs, des explications ont été ajoutées pour éclairer le déclarant en cas de confusion **(interface 8).**



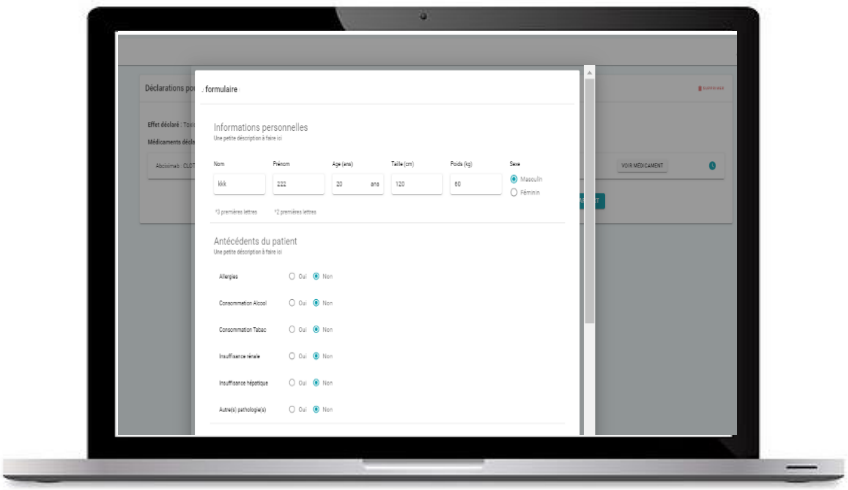
Interface 8. Interface de déclaration (champs médicament)

- La déclaration est enregistrée dans le système de manière temporaire (brouillon) ou définitive **(Interface 9).** Le déclarant peut modifier la version brouillon avant son enregistrement définitif.



Interface 9. Enregistrement de la déclaration des EIM

- Le déclarant peut consulter le formulaire de déclaration ou imprimer son récapitulatif **(Interface 10).**

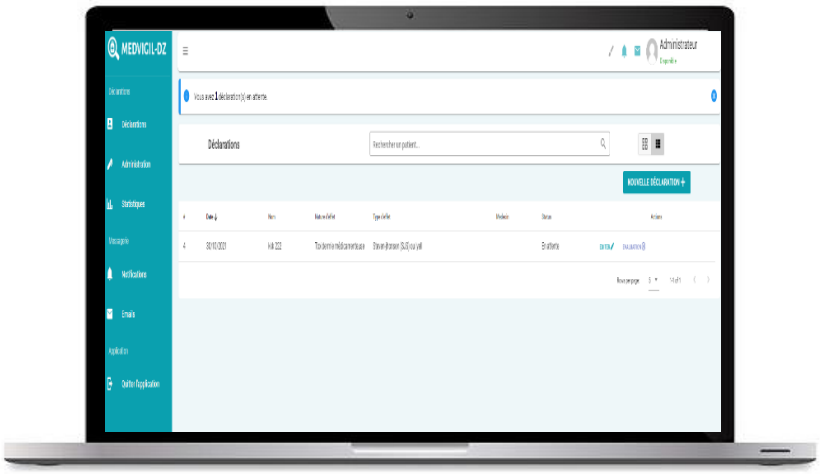


Interface 10. Récapitulatif du formulaire de déclarations des EIM

3.4.4. Interfaces administrateur

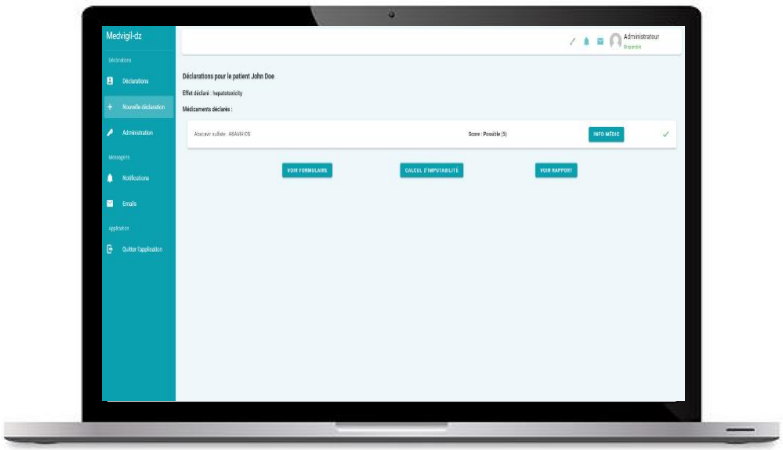
- Après authentification, un historique des déclarations par service s'affiche dans une fenêtre avec trois rubriques. La première permet de compléter ou supprimer une déclaration soumise via l'application ou saisir une déclaration reçue par voie classique. La deuxième rubrique « administration » donne accès à la base de données. La dernière concerne la rubrique « statistiques ».

  En cas de besoin, l'administrateur peut contacter le déclarant via la messagerie de l'outil ou son email enregistré dans l'application **(Interface 11)**.



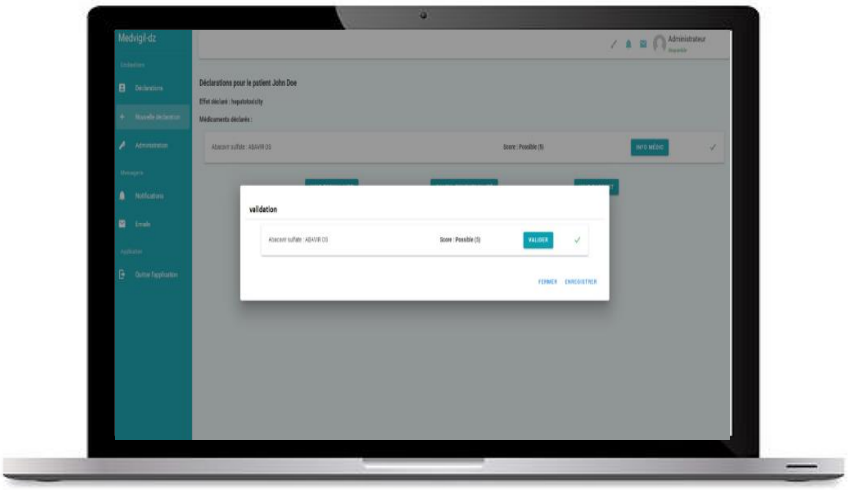
Interface 11. Page d'accueil de l'administrateur

- Une fois la déclaration enregistrée, l'outil calcule automatiquement l'imputabilité selon les données disponibles et la méthode sélectionnée (**Interface 12**).



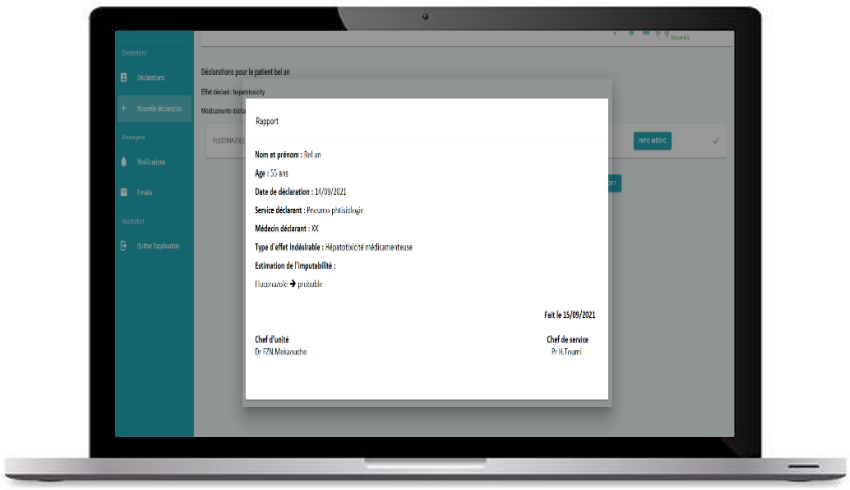
Interface 12. Visualisation du formulaire et du calcul d'imputabilité par l'administrateur

- L'administrateur peut valider le calcul d'imputabilité, le modifier ou le compléter par une conduite à tenir ou ajouter des recommandations (**Interface 13**).



Interface 13. Validation de l'imputabilité par l'administrateur

- Après validation, un rapport est généré automatiquement par le système **(interface14)**.



Interface 14. Rapport de validation

3.5.Expérimentation du logiciel

Cette phase visait à effectuer un ensemble d'essais permettant de contrôler la fiabilité de l'application.

Pour tester l'automatisation du calcul d'imputabilité par les 3 méthodes (CIOMS, ALDEN, Française), nous avons pris à partir des dossiers étudiés dans l'étape 3, 20 cas d'EIM par méthode.

Les résultats obtenus sont représentés sur les tableaux **LXVII, LXVIII, LXIX et LXX.**

Tableau LXVII. Caractéristiques des cas étudiés dans la comparaison entre le calcul manuel et automatique des différentes méthodes d'imputabilité

Nature de l'EIM	Type de l'EIM	Méthode d'imputabilité utilisée	Nombre de cas	Total de cas	Nombre de médicaments	Total de médicaments
Hépatotoxicité	Cytolyse	CIOMS	15	20	29	37
	Cholestase		4		7	
	mixte		1		1	
Toxidermie médicamenteuse	NET	ALDEN	13 lyell	20	74	74
			7 STJ			
	EMP	Française	6	20	15	39
	DRESS		6		13	
	PEAG		2		5	
	EPF		2		2	
	Urticaire		2		2	
	Choc anaphylactique		2		2	

Tableau LXVIII. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité de l'hépatotoxicité médicamenteuse (méthode CIOMS)

Méthode CIOMS		Calcul automatique				Total	Test kappa
		Exclu	Improbable	Possible	Probable		
Calcul manuel	**Exclu**	7	0	0	0	7	K=1
	Improbable	0	11	0	0	11	
	Possible	0	0	13	0	13	
	Probable	0	0	0	6	6	
Total		7	11	13	6	37	

Tableau LXIX. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité du NET (méthode ALDEN)

Méthode ALDEN		Calcul automatique					Total	Test kappa
		Très peu probable	Peu probable	Possible	Vrai semblable	Très vrai semblable		
Calcul manuel	Très peu probable	25	0	0	0	0	25	K=1
	Peu Probable	0	8	0	0	0	8	
	Possible	0	0	17	0	0	17	
	Vrai semblable	0	0	0	11	0	11	
	Très vrai semblable	0	0	0	0	13	13	
Total		25	8	17	11	13	74	

Tableau LXX. Comparaison entre le calcul manuel et automatique de l'imputabilité de certaines toxidermies médicamenteuses (méthode Française)

Méthode Française		Calcul automatique							Total	Test kappa
		I0	I1	I2	I3	I4	I5	I6		
Calcul manuel	I0	1	0	0	0	0	0	0	1	K=1
	I1	0	4	0	0	0	0	0	4	
	I2	0	0	8	0	0	0	0	8	
	I3	0	0	0	6	0	0	0	6	
	I4	0	0	0	0	4	0	0	4	
	I5	0	0	0	0	0	13	0	13	
	I6	0	0	0	0	0	0	3	3	
Total		1	4	8	6	4	13	3	39	

4. Discussion

La modernisation du secteur de la santé repose sur l'utilisation de nouvelles technologies. Pour améliorer son activité, la pharmacovigilance, s'appuie également sur l'utilisation de nombreux systèmes informatiques disponibles dans le net.

Afin de promouvoir la déclaration instantanée des EIM et leur gestion en milieu hospitalier, le service de Pharmacovigilance de l'EHUO a identifié le besoin de développer un outil informatique et a opté pour une application web après étude. L'application a été baptisée « MedVigil-dz ».

Initialement, l'application a été conçue pour faire face à la sous-notification en minimisant l'utilisation des formulaires papier au profit des formulaires électroniques. Comme l'a souligné **Branco S**, la déclaration via des outils informatiques tels que les applications est préférée aux méthodes traditionnelles par une grande majorité de professionnels de santé pour de nombreuses raisons : La rapidité de la déclaration, la facilité de trouver le formulaire et une meilleure communication dans les deux sens (déclarant-Pharmacovigilant) avec une meilleure information sur les EIM **[Branco S 2018].**

Sont ainsi évités, grâce à l'informatisation de la déclaration, la perte de formulaires, la réception de formulaires incomplets ou mal renseignés, la non notification par absence de formulaire et le processus généralement long et fastidieux pour les professionnels de santé. Selon **Branco S**, une déclaration classique prend en moyenne **40 min** contre **11** via une application **[Branco S 2018].** Selon notre expérience, et grâce à plusieurs champs précodés, le remplissage du formulaire de l'application ne nécessitait qu'environ **5 min**. Une étude, a estimé aussi le temps de remplissage à **5 min [Abadie D 2014].** Une autre étude menée aux États-Unis sur un système similaire de déclaration des EIM et des erreurs de médication sur le Web a montré que le temps moyen de déclaration était de **4,3 min [Hickner J 2010]**.

Malgré que les formulaires de notification via l'application comportent les mêmes champs et la même mise en page que les formulaires papier, le système a été conçu pour déclarer les EIM de façon simple et intelligente. Le remplissage est plus « encadré » : réponses à choix prédéfini, champs à saisie obligatoire, boîtes combo montrant les informations de la base de données, permettant ainsi d'éviter les erreurs de frappe qui risquent d'erroner la déclaration. Il s'effectue de manière interactive, page par page, chaque page correspondant à une rubrique particulière : une décrivant l'EIM et son évolution, une autre l'historique médicamenteux.

Pour déterminer le degré de gravité des EIM, nous avons choisi les échelles les plus largement utilisés et validés **(Echelle de Hartwig and Siegel)**. Il en est de même, pour l'évitabilité **(Échelle de Schumock et Thornton modifiée)**. Le déclarant a la possibilité d'introduire le résultat final, ou bien d'utiliser la table intégrée qui lui calcule le degré de gravité et/ou d'évitabilité.

Un autre point fort est la visualisation progressive des données par les utilisateurs. Certaines ont été masquées et ne seront affichées qu'en cas de nécessité pour ne pas encombrer le formulaire et décourager la déclaration. Comme dans d'autres outils, l'application permet une saisie simplifiée des données, ainsi qu'un déroulement étape par étape des demandes d'informations nécessaires pour une déclaration de pharmacovigilance. L'incrémentation des champs les uns après les autres, permet au déclarant d'avoir un enchainement tout au long de son rapport, simplifiant et accélérant le processus de déclaration en évitant son éparpillement devant toutes les cases vides d'un formulaire classique.

Un avantage supplémentaire de la déclaration électronique est qu'on ait pu intégrer plusieurs fiches de déclaration sur la même plateforme. Dans ce sens, trois formulaires ont été développés : un pour les toxidermies médicamenteuses, un pour l'hépatotoxicité médicamenteuse et un autre pour les autres EIM. Le déclarant aura à choisir l'un d'entre eux.

Tout personnel de santé disposant d'une connexion, pourra accéder librement au formulaire disponible sur page Intranet et/ou internet. Cette option favorisera la déclaration des EIM.

Une fois le formulaire rempli et envoyé, un code lui sera attribué, permettant au déclarant éventuellement de le compléter ou le modifier autant de fois qu'il le souhaite avant son enregistrement définitif et la possibilité de l'imprimer.

Le pharmacovigilant a accès à tous les formulaires, avec possibilité de contrôle et de mise à jour en cas de besoin. Pour ce faire, une messagerie a été créée pour faciliter l'échange entre le pharmacovigilant et le notificateur. Les formulaires reçus sous format papier seront également transposés au format électronique par les pharmacovigilants.

Le deuxième intérêt du développement de l'outil informatique était de surmonter les problèmes rencontrés lors du calcul d'imputabilité comme suggéré par **Varallo FR et al. [Varallo FR 2017]**. Un des problèmes des outils d'évaluation des EIM actuellement utilisés est leur reproductibilité, car les calculs et l'interprétation sont sujets à la subjectivité. Par exemple, selon **Tillmann HL et al.,** la méthode CIOMS, un des outils d'évaluation de la causalité les plus couramment utilisés, est sujet à une variabilité substantielle non seulement entre différents utilisateurs, mais aussi lorsqu'il est utilisé par la même personne à différents moments **[Tillmann HL 2018].**

L'avantage de l'informatisation de tout outil d'identification de causalité est la réduction de l'erreur humaine dans le calcul des scores. De nombreux calculs mathématiques sont automatisés et fournissent les résultats aux experts en pharmacovigilance. En outre, les scores peuvent être calculés simultanément pour plusieurs médicaments impliqués et/ou éventuellement concomitants. Il s'agit d'une caractéristique importante, car elle peut attirer l'attention sur des médicaments qui pourraient autrement être négligés.

Pour le calcul de l'imputabilité, les outils intégrés dans l'application étaient ceux sélectionnés au cours de l'étape 3. Sans surprise, certains chercheurs pourraient ne pas être d'accord avec les algorithmes choisis puisqu'il n'existe pas d'outil d'évaluation universellement accepté ou décrit comme l'étalon-or pour les EIM.

Pour autant que nous le sachions, aucune étude n'a intégré les trois méthodes d'imputabilité choisis ensemble via une application web ou mobile. L'application « PharmVigil » a utilisé deux échelles différentes d'imputabilité de l'EIM : la méthode de Naranjo et celle de l'OMS **[Chawla S 2019].** L'application sur la causalité des EIM développée en Malaisie « Adverse Drug ReactionCausality » a utilisé quant à elle, l'outil d'évaluation de la causalité des EIM de Liverpool **[Ithnin M 2017]. Tillmann HL et al.** ont développé un outil préliminaire informatisé de la méthode CIOMS qui fournit des scores pour tous les médicaments pris par le sujet (données non présentées) **[Tillmann HL 2018]. Shourick L et al.** ont aussi développé un outil d'aide à la décision pour le NET, qui est en cours de brevetage avant d'être mise en ligne gratuitement **[Shourick L 2019].**

L'intégration dans l'application d'une base de données est très utile pour les déclarants et les pharmacovigilants. Il ne s'agit pas d'une tâche triviale en raison de la complexité des variables à prendre en compte et des nuances subtiles dans les caractéristiques. Cette base de données permettra de gagner du temps et de gérer automatiquement de nombreuses tâches, ce qui rend le calcul d'imputabilité plus rapide et efficace. Ce dernier est donc automatique, si les informations sont disponibles dans la base de données. Dans le cas contraire, en attendant sa mise à jour par l'administrateur, le calcul est semi-automatique.

Dans tous les cas, l'administrateur est tenu de vérifier les résultats, les compléter ou les modifier pour les valider. Après validation, l'administrateur proposera éventuellement une conduite à tenir ou des informations supplémentaires sur l'EIM déclaré. L'outil générera automatiquement un rapport récapitulatif que le déclarant peut consulter et/ou imprimer.

Pour tester la fiabilité de l'application, les trois méthodes ont été expérimentées. Les résultats obtenus par calcul manuel étaient concordants avec ceux de l'application. De plus, le temps consacré au processus de calcul est nettement meilleur avec l'application. Ce résultat est logique, puisque les données intégrées dans l'application et celles utilisées dans le calcul manuel provenaient de la même source. Ce résultat est en accord avec celui d'une étude similaire précédente où l'application d'analyse ADR "Pharmvigill" était aussi précise que la méthode d'analyse manuelle pour l'évaluation des EIM dans un scénario clinique dynamique **[Chawla S 2019].**

Le dernier intérêt de l'application était de fournir un outil de lecture de l'activité pour une période définie. A l'heure actuelle, grâce à une partie statistique, il est possible de recenser le nombre de déclarations reçues, les services déclarants et les types d'EIM déclarés. Elle pourra être exploitée dans le futur pour la détection des signaux et leur validation.

Enfin, pour une utilisation effective de l'outil, en plus d'une analyse de fond, celle de la forme était importante. L'esthétique du contenu de notre application en termes de couleurs, de caractères et d'images a été optimisée ; cependant, des améliorations sont encore possibles pour la rendre plus attrayante.

5. Limites

Le développement récent de l'application n'a pas permis :

- D'évaluer le caractère informatif des déclarations en ligne. Cependant, un standard de qualité minimum est assuré, puisque la plupart des champs du formulaire en ligne sont obligatoires.
- De recenser l'avis des déclarants sur la facilité d'utilisation de l'outil.
- De tester sa performance. Cela aurait été intéressant puisque le manque de temps des professionnels de santé est l'une des principales raisons de la sous-déclaration des EIM.

6. Conclusion

Au cours de cette étape, nous sommes passés de la théorie à la pratique, pour aboutir à l'objectif principal. L'application « MedVigil-dz » ainsi développée, pourrait améliorer la détection, l'évaluation et la gestion de futurs EIM. Ainsi, le nouveau système proposé serait un outil efficace pour promouvoir la sécurité des patients en milieu hospitalier.

Conclusion générale et perspectives

Afin d'améliorer la santé publique et promouvoir la sécurité des médicaments en milieu hospitalier, le service de Pharmacovigilance a identifié le besoin de développer un outil informatique de gestion en pharmacovigilance permettant l'optimisation de la notification et la gestion des EIM. C'est ce à quoi ce travail s'est proposé de répondre en exposant les différentes étapes ayant conduit au développement de cet outil informatique.

La première étape a permis, à travers une étude rétrospective sur des dossiers archivés entre **2010** et **2020,** d'établir un état de lieux sur la notification des EIM à l'EHUO. Les EIM majoritaires étaient les toxidermies, suivies des hépatotoxicités. Les EIM graves étaient observés chez le tiers de la population d'étude et l'ensemble des patients atteints d'hépatotoxicité médicamenteuse. Ceci est dû probablement à la tendance des professionnels de santé à ne déclarer que les EIM sévères ou graves.
L'analyse a révélé un taux de déclaration en deça de celui retrouvé dans la littérature. Ce chiffre trouvé ne reflétait pas la réalité dans notre établissement (étude dans certains services seulement), mais a mis en exergue le problème de la sous-notification. Il s'est avéré également qu'une sensibilisation régulière du personnel de santé au problème de la déclaration des EIM permettrait de stimuler les notifications, sans toutefois, résoudre le problème de la sous-notification.

Il semblait donc indispensable de chercher d'autres pistes d'amélioration et de réaliser la deuxième étape. Cette dernière, à travers une étude CAP, a permis de recueillir les avis des professionnels de santé permettant leur implication dans les activités de pharmacovigilance.

Pour répondre à une des attentes du personnel interrogé à savoir l'identification du médicament en cause et son degré de responsabilité dans la survenue de l'EIM, nous nous sommes intéressés à la problématique du calcul d'imputabilité qui a fait l'objet de la troisième étape. Actuellement, aucune méthode n'est considérée comme l'étalon-or et n'a été adoptée officiellement par notre pays. Dès lors, la réalisation d'une étude comparative des différentes méthodes d'imputabilité s'est imposée avec un regroupement en nouvelles catégories des termes d'imputation. Le choix a porté sur la méthode CIOMS pour l'hépatotixicité médicamenteuse, l'ALDEN pour le NET et la méthode Française pour les autres EIM.

La dernière étape était consacrée à la conception et l'implémentation de l'outil informatique.
De commun accord entre le pharmacovigilant et le développeur, une application web baptisée « MedVigil-dz » a été développée.
Grâce à une base de données intégrée, cette application permet d'assurer plusieurs fonctionnalités à savoir la déclaration simplifiée des EIM et le calcul d'imputabilité automatique. Le pharmacovigilant peut valider le résultat, le compléter ou le modifier et ajouter éventuellement une conduite à tenir ou une information pertinente sur le cas. Au final, un rapport de synthèse est généré automatiquement par l'application à l'intention du déclarant. De plus, l'application permet de fournir un bilan d'activité du service de Pharmacovigilance.
Bien que sa mise en place ne constitue qu'une part très modeste de la pharmacovigilance, cet outil permettrait une meilleure prise en charge des EIM et une réduction de leur impact clinique et économique. Cette version préliminaire sera une base appréciable pour les recherches futures visant à améliorer la sécurité globale des médicaments administrés aux patients.

Bien que notre travail ait répondu à certaines exigences de la pharmacovigilance, plusieurs axes nous semblent dignes d'un intérêt particulier : axe réglementaire, axe application et axe formation et sensibilisation.

- **Axe Réglementaire**
  - Actualisation de la réglementation algérienne en matière de la pharmacovigilance.
  - Développement d'une méthode d'imputabilité pour notre pays.

- **Axe Application**
  - Évaluation de l'application Med-Vigil-dz
  - Enrichissement de la base de données et sa mise à jour automatique.
  - Centralisation de l'application à l'échelle nationale, le but étant d'assurer la détéction des premiers signaux d'alerte concernant un médicament et leur partage afin que des mesures soient prises.
  - Intégration des autres vigilances comme la matériovigilance, la phytovigilance….

- **Axe formation et sensibilisation**
  - Dispensation de formations continues aux professionnels de santé sur la pratique de la pharmacovigilance.
  - Édition d'un bulletin d'information régulier sur le médicament.
  - Sensibilisation des patients afin de promouvoir leur intégration dans le réseau de la pharmacovigilance.

Références bibliographiques

A.

- Abadie D, Chebane L, Bert M, Durrieu G, Montastruc JL. Addendum to: Online Reporting of Adverse Drug Reactions: A Study from a French Regional Pharmacovigilance Center - Thérapie 69 (5): 395-400 (2014) DOI: 10.2515/therapie/2014035. Therapie. 2015 Oct 16. doi: 10.2515/therapie/2015058. Epub ahead of print. PMID: 26475752.
- Abu Hammour K, El-Dahiyat F, Abu Farha R. Healthcare professionals knowledge and perception of pharmacovigilance in a tertiary care teaching hospital in Amman, J Eval Clin Pract 2016; 23:608-613.
- Adegbuyi TA, Fadare JO, Araromi EJ, et al. Assessment of Knowledge, Attitude and Practice of Adverse Drug Reaction Reporting Among Healthcare Professionals working in Primary, Secondary and Tertiary Healthcare Facilities in Ekiti State, South-West Nigeria. Hospital Pharmacy. September 2020. doi:10.1177/0018578720957968
- Adisa R., Omitogun, T.I. Awareness, knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among health workers and patients in selected primary healthcare centres in Ibadan, southwestern Nigeria. BMC Health Serv Res 19, 926 (2019). https://doi.org/10.1186/s12913-019-4775-9
- Adusumilli PK et al. An overview of various scales used in causality assessment of adverse drug reactions. Int J Pharm Pharm Sci, Vol 12, Issue 5, 1-5
- Afifi S, Maharloui N, Peymani P, et al. Adverse drug reactions reporting: pharmacists' knowledge, attitude and practice in Shiraz, Iran. Int J Risk Saf Med 2014; 26:139-145.
- Agbabiaka TB et al. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2008;31(1):21-37.
- Akhideno PE, Fasipe OJ, Isah AO. The incidence and prevalence of adverse drug reactions among medical inpatients in a Nigerian University Teaching Hospital. J Curr Res Sci Med [serial online] 2018 [cited 2021 Mar 20]; 4:86-93.
- Albadawi TE et al. Pharmacovigilance Knowledge and Attitude of Health Professionals: A Pre-and Post-intervention Study, J Res Med Dent Sci, 2019, 7(5): 135-147.
- Albichr IS & Hantson P. Le paracétamol à dose thérapeutique : quelles populations à risque d'hépatotoxicité ? Toxicologie Analytique et Clinique.2018 ; 30(1) : 19–34.
- Alemu BK, Biru TT, "Health Care Professionals' Knowledge, Attitude, and Practice towards Adverse Drug Reaction Reporting and Associated Factors at Selected Public Hospitals in Northeast Ethiopia: A Cross-Sectional Study", BioMed Research International, vol. 2019, ArticleID 8690546, 11 pages, 2019. https://doi.org/10.1155/2019/8690546
- Aljadhey H, Mahmoud MA, Ahmed Y, et alIncidence of adverse drug events in public and private hospitals in Riyadh, Saudi Arabia: the (ADESA) prospective cohort studyBMJ Open 2016;6:e010831. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010831
- Almandil NB. Healthcare professionals' awareness and knowledge of adverse drug reactions and pharmacovigilance. Saudi Med J 2016; 37 (12): 1359-1364.
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J. 2014;22(2):83-94. doi:10.1016/j.jsps.2013.02.003

- Alsaleh FM, Alzaid SW, Abahussain EA, Bayoud T, Lemay J. Knowledge, attitude and practices of pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among pharmacists working in secondary and tertiary governmental hospitals in Kuwait. Saudi Pharm J. 2017 Sep;25(6):830-837. doi: 10.1016/j.jsps.2016.12.004. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28951666; PMCID: PMC5605890.
- Alshakka M., M. Ibrahim, M. Hassali Do health professionals have positive perception towards consumer reporting of adverse drug reactions? J. Clin. Diagn. Res., 7 (10) (2013), pp. 2181-2185
- AlShammari TM, Almoslem MJ. Knowledge, attitudes & practices of healthcare professionals in hospitals towards the reporting of adverse drug reactions in Saudi Arabia: A multi-centre cross sectional study. Saudi Pharm J. 2018 Nov;26(7):925-931. doi: 10.1016/j.jsps.2018.04.012. Epub 2018 Apr 26. PMID: 30416347; PMCID: PMC6218328.
- Al-Worafi YM, Kassab YW, Alseragi WM, et al. Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a perspective of community pharmacists and pharmacy technicians in Sana'a, Yemen. Ther Clin Risk Manag 2017; 13:1175-1181.
- Amer Khan M.d et al. A SYSTEMATIC REVIEW ON ASSESSMENT AND MONITORING OF ADVERSE DRUG REACTION. Indo American Journal of Pharm Research.2013:3(9).
- Ameye T et al. Initiative face à la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier: mise en place d'un système de pharmacovigilance active. Pharmactuel 2015;48(1).
- Anant K, Chaukimath S. P, Ajit J, Leela H. A Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions; Clinical/Morphological Pattern and Causative Agents Reported in an ADR Monitoring Centre in a Tertiary Care Hospital of North Karnataka. Biomed Pharmacol J 2020;13(3).
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):512-21. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006. Erratum in: Gastroenterology. 2005 Nov;129(5):1808. PMID: 16083708.
- Ankri, J. (2002). Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie et société, 25(103), 93-106. https://doi.org/10.3917/gs.103.0093
- ANSM 2018: Bonnes pratiques de pharmacovigilance, Février 2018 https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf
- Arida S. Clinical causality assessment for adverse drug reactions. Indian J Anaesth.2013;57:325-6. Available from: https://www.ijaweb.org/text.asp?2013/57/3/325/115608
- Arimone Y. Elaboration et validation d'une nouvelle méthode d'imputabilité en pharmacovigilance Thèse de doctorat en Sciences biologiques et médicales. Épidémiologie et intervention en santé publique, Bordeaux 2004.
- Arimone.Y, Irène Bidault, Jean-Paul Dutertre, and al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, Therapies, Volume 66, Issue 6, 2011, Pages 517-525, ISSN 0040-5957,https://doi.org/10.2515/therapie/2011073
- Arnaud M et al. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review, Expert Opinion on Drug Safety, Volume 16, 2017 - Issue 6.

- Art. 177. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46 16 Dhou El Kaâda 1439 29 juillet 2018.
- Aslan A et al. Knowledge and awareness towards pharmacovigilance among physician working in the city center of karaman International Journal of Medical Reviews and Case Reports (ARTICLE IN PRESS). 2019
- Aung AK, Tang MJ, Adler NR, de Menezes SL, Goh MSY, Tee HW, Trubiano JA, Puy R, Zubrinich CM, Graudins LV. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58(10):1332-1339.
- Avery A, Anderson C, Bond C, Fortnum H, Gifford A. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. Health Technol Assess 2011;15(20)
- Aziz Z, Siang TC, Badarudin NS. Reporting of adverse drug reactions: predictors of under-reporting in Malaysia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Feb;16(2):223-8. doi: 10.1002/pds.1313. PMID: 16947117.

B.

- Bäckström, M., Mjörndal, T., & Dahlqvist, R. (2004). Sous-déclaration des effets indésirables graves des médicaments en Suède. Pharmacoépidémiologie et sécurité des médicaments, 13 (7), 483-487.
- Badar, V., Parulekar, V., & Garate, P. (2018). A surveillance study of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital in India. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 7(12), 2439-2446. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184862
- Bakhsh T.M.A, Al-Ghamdi M.S, Bawazir S. A, Omer T. Y, Qureshi N. A. Assessment of Hospital Physicians' Knowledge, Awareness, Attitude and Practice of Reporting Adverse Drug Reactions in Jeddah, Saudi Arabia. BJMMR, Article no.BJMMR.26812. 2016; 16 (1): 1-16.
- Balan S. Knowledge, attitude and practice of Malaysian healthcare professionals toward adverse drug reaction reporting: a systematic review. Int J Pharm Pract. 2021 Aug 11;29(4):308-320. doi: 10.1093/ijpp/riab030. PMID: 34289016.
- Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Revue Du Rhumatisme Monographies 2010 ; 77(2) : 173–175
- Bate A, Hornbuckle K et al. Hypothesis-free signal detection in healthcare databases: finding its value for pharmacovigilance. Ther Adv Drug Saf 2019, Vol. 10: 1–9.
- Baud'huin L. Pharmacovigilance et clinique de toxidermie : interet d'une collaboration active (à partir de l'étude descriptive de deux populations de patients). These en vue du diplome d'Etat de docteur en Pharmacie. université de Lille 2. 2013
- Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Indian J Pharmacol. 2014;46(1):117-120. doi:10.4103/0253-7613.125192
- Bellón T, Rodríguez-Martín S, Cabañas R, Ramírez E, et al. Assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Concordance between lymphocyte transformation test and ALDEN. Allergy. 2020 Apr; 75(4):956-959. Doi: 10.1111/all.14062. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31557316.

- Benahmed S, Picot MC, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Dujols P, Demoly P. Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Aug;61(7):537-41. doi: 10.1007/s00228-005-0962-1. Epub 2005 Jul 15. PMID: 16021437.
- Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, Mittal A, Mehta S, Balai M. Clinical profile and comparison of causality assessment tools in cutaneous adverse drug reactions. Indian Dermatol Online J 2019;10:27-33.
- Benkirane R, Soulaymani R. Réflexion sur les effets indésirables des médicaments. Espérance médicale 13.125 (2006): 135-141.
- Berradia A, Mekaouche FZN, Fetati H et al. Drug Induced Liver Injury: An Algerian Descriptive Study Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf, Vol.9 Iss. 1 No: 233. October 23, 2020 (a).
- Berradia A, Mekaouche FZN, Fetati H et al. DILI Causality Assessment Methods Comparison: CIOMS Scale Versus Non-Specific Methods. Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf, Vol.9 Iss. 1 No: 232. October 23, 2020 (b).
- Berthelemy M. L'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en Europe : étude d'un cas pratique avec un traitement contre la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732312
- Bhagavathula AS, Elnour AA, Jamshed SQ, et al. Health Professionals' Knowledge, Attitudes and Practices about Pharmacovigilance in India: A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS One. 2016 Jan;11(3):e0152221.
- Bittencoort MO and al. Six years of Brazilian Medicine Monitoring centers: Result and perspectives. Drug Safety 2007; 30; 10:919-990.
- Bjornsson, E.S., Bergmann, O.M., Bjornsson, H.K., Kvaran, R.B., and Olafsson, S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. (1425.e1-3; quiz e19-20)Gastroenterology. 2013; 144: 1419–1425
- Bose R, Ogbalidet S, Boshra M et al. Methods for identifying culprit drugs in cutaneous drug eruptions: A scopingreviewmedRxiv 2021.05.11.21257038; doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21257038
- Bourhia M, Ullah R, S Alqahtani A, Ibenmoussa S. Evidence of drug-induced hepatotoxicity in the Maghrebian population. Drug Chem Toxicol. 2020 Jul 26:1-5. doi: 10.1080/01480545.2020.1797088. Epub ahead of print. PMID: 32715778.
- Bourrain. J.-L. Toxidermies. Dermatologie, 2017-09-01, Volume 19, Numéro 3, Pages 1-12, Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS.
- Bousquet C et al. Revue des signaux générés par une méthode automatisée sur 3324 cas de pharmacovigilance. Thérapie 2006 Janvier-Février; 61 (1): 39–47.
- Branco S (2018). La pharmacovigilance 2.0 : autodéclaration par les patients et mise en place d'une application pour les aider à déclarer leurs effets indésirables dans un centre de lutte contre le cancer. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie.
- Buclin T, Foley RA et Livio F, « Pharmacovigilance, hémovigilance, vaccinovigilance, tératovigilance… : quelles retombées imprévues pour les patients, les intervenants de santé et les systèmes de soins ? », Anthropologie & Santé [En ligne], 19 | 2019, mis en ligne le 11 avril 2019, consulté le 06 septembre 2021. URL : http://journals.openedition.org/anthropologiesante/4937 ; DOI : https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.4937

C.

- CAPM 2012. Le Manuel des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Centre national de pharmacovigilance du Maroc. https://www.capm-sante.ma/uploads/documents/BPPV.pdf
- CAPM 2021 : https://www.capm-sante.ma/whocc consulté le 18/08/2021.
- Caron J, Michaël Rochoy, Louise Gaboriau, Sophie Gautier. Histoire de la pharmacovigilance. Thérapie. 2016, 71, p127, 125, 126.
- Caster O, Dietrich J, Kürzinger ML et al. Assessment of the Utility of Social Media for Broad-Ranging Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance: Results from the WEB-RADR Project. Drug Saf 41, 1355–1369 (2018). https://doi.org/10.1007/s40264-018-0699-2
- Chaabane H, Masmoudi A, Amouri M et al. Profil des toxidermies médicamenteuses : étude prospective de 118 cas. LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°08/09)
- Chaabane A., Aouam, K., Beldahjali, H., Boughattas, N., & Chakroun, M. les effets indésirables médicamenteux : Experience de l'unité de pharmacovigilance De MONASTIR adverse drug reactions : Monastir pharmacovigilance experience. Rev Tun Infectiol, Janvier 2009, Vol 3, N°1, 6 - 14
- Chakraborty BS. Pharmacovigilance: A data mining approach to signal detection. Indian J Pharmacol. 2015;47(3):241-242. doi:10.4103/0253-7613.157102
- Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25754159; PMCID: PMC4446235.
- Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Am J Gastroenterol. 2021 May 1;116(5):878-898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259. PMID: 33929376.
- Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, Brunham LR, Chan A. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. Br J Clin Pharmacol. 2016 Dec;82(6):1636-1646. doi: 10.1111/bcp.13081. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27640819; PMCID: PMC5099543.
- Chantaphakul H, Sanon T and Klaewsongkram J: Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Exp Ther Med 10: 519-524, 2015
- Charles F, Christian DN, Estella TF, Frederick K, Valentine N, et al. (2017) Pharmacovigilance Adverse Drug Reactions reporting: Knowledge, Attitude and Practice study among Health Professionals in Yaoundé, Cameroon. J Anal Pharm Res 4(6): 00123. DOI: 10.15406/japlr.2017.04.00123
- Chawla S, Tiwari A, & Syed S (2019). Application of a new "pharmvigill© "app for the analysis of dermatological adverse drug reaction in a tertiary care hospital. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 10, 69 - 74.
- Chittaro C. Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisations, thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, 2015.

- Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012 Nov-Dec;78(6):734-9. doi: 10.4103/0378-6323.102367. PMID: 23075643.
- Chrischilles, E., Rubenstein, L., Van Gilder, R., Voelker, M., Wright, K. and Wallace, R. (2007), Risk Factors for Adverse Drug Events in Older Adults with Mobility Limitations in the Community Setting. Journal of the American Geriatrics Society, 55: 29-34. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.01034.x
- CIOMS 1999, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition – Report of CIOMS Working Groups III and V), Genève, 1999.
- CIOMS 2010. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance Report of CIOMS Working Group VIII, Genève. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/WG8-Signal-Detection.pdf
- CIOMS 2020. SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions of Drugs A need for new recommendations disponible sur https://www.google.com/search?q=CIOMS+CONCEPT+PAPER+%E2%80%93+Severe+Cutaneous+Adverse+Reactions+(SCARs)&oq=CIOMS+CONCEPT+PAPER+%E2%80%93+Severe+Cutaneous+Adverse+Reactions+(SCARs)&aqs=chrome..69i57.1198j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8#
- CNPM (2019). Guide Algérien de Pharmacovigilance disponible sur http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf?fbclid=IwAR3FzqU79N_a8Z1ZtjWZOPDDAluctvRvgY0hru0y6voDN_jm8S3MomMY020
- CNPM (2021a). Organigramme de la pharmacovigilance en Algérie disponible sur http://www.cnpm.org.dz/images/phv/phv_organigramme.pdf]
- CNPM2021(b)http://www.cnpm.org.dz/index.php/d%C3%A9claration/pharmacovigilance/31-fiche-jaune.html Consulté le 16/08/2021

D.

- Daadaa, N., Souissi, A., Karray, M., Chelly, I., Elleuch, D., Haouet, S., & Mokni, M. (2017). Les toxidermies sévères : une série de 74 cas. La Revue de Médecine Interne, 38, A147–A148
- Danan G. atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses: qu'apportent les échelles diagnostiques ?gastroentérologie clinique et biologique.mai 2003. Vol 27 - N° SUP 5 P. 21-25.
- Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int J Mol Sci. 2015;17(1):14. Published 2015 Dec 24. doi:10.3390/ijms17010014
- Danan G, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years after Its Launch? Drug Saf. 2018 Aug; 41(8):735-743. Doi: 10.1007/s40264-018-0654-2. PMID: 29502198.
- Dang A, Bhandare PN. The profile of voluntary reported adverse drug reactions at a tertiary care hospital: a fifteen month prospective study. J Clin Diagn Res. 2012 Nov;6(9):1504-9. doi: 10.7860/JCDR/2012/4340.2544. PMID: 23285441; PMCID: PMC3527781.

- Das S, Behera SK, Xavier AS, Velupula S, Dkhar SA, Selvarajan S. Agreement Among Different Scales for Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury. Clin Drug Investig. 2018 Mar;38(3):211-218. doi: 10.1007/s40261-017-0601-5. PMID: 29185238.
- Datta S et Sengupta S. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting in a tertiary care teaching hospital of Sikkim. Perspect Clin Res. 2015 Oct-Dec;6(4):200-6. doi: 10.4103/2229-3485.167096. PMID: 26623391; PMCID: PMC4640013.
- De Angelis A, Colaceci, Sofia, Giusti, Angela, Vellone, Ercole, & Alvaro, Rosaria (2016). Factors that condition the spontaneous reporting of adverse drug reactions among nurses: An integrative review. Journal of Nursing Management, 24(2), 151–163. https://doi.org/10.1111/jonm.2016.24.issue-210.1111/jonm.12310.
- De Valle MB, Avklinteberg V, Alem N, Olsson R & Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2006 ; 24(8) : 1187–1195.
- Dematteis M. Médicaments et effets indésirables et Pharmacovigilance. Université Joseph Fourier de Grenoble. 2012.
- Desai CK, Iyer G, Panchal J, Shah S, Dikshit RK. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting among prescribers at a tertiary care hospital. Perspect Clin Res. 2011 Oct;2(4):129-36. doi: 10.4103/2229-3485.86883. PMID: 22145123; PMCID: PMC3227330.
- Dorji C, Tragulpiankit P, Riewpaiboon A, Tobgay T. Knowledge of adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in Bhutan: a cross-sectional survey. Drug Saf. 2016;39(12):1239-1250. doi:10.1007/s40264-016-0465-2
- Duong T et Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Traité de médecine AKOS, 2010-01-01, Volume 13, Numéro 2, Pages 1-13, Copyright © 2010 Elsevier Masson SA

E.

- Edwards, R., Aronson, JK. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet ; 356: 1255–1259.
- EHUOran (2021)https://www.ehuoran.dz/pharmaco.html consulté le 26/08/2021
- Eiden C, Peyrière H. Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voriconazole notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance : Bégaud versus Naranjo, Le Pharmacien Hospitalier, Volume 44, Issue 4, 2009, Pages 186-189, ISSN 0768-9179, https://doi.org/10.1016/j.phhp.2009.10.008
- El Bouazzi.O. Les effets indésirables : Définition, classification, diagnostique et facteurs. European Scientific Journal, ESJ, 16(18), 255. 2020. https://doi.org/10.19044/esj.2020.v16n18p255.
- Elkalmi RM, Hassali M.A, Ibrahim M. I. M, Jamshed S.Q, Al-lela O. Q. B. Community Pharmacists' Attitudes, Perceptions, and Barriers Toward Adverse Drug Reaction Reporting in Malaysia: A Quantitative Insight. J Patient Saf. 2014; 10:81-87.
- Elnour AA, Ahmed AD, Yousif MA, et al. Awareness and reporting of adverse drug reactions among health care professionals in Sudan. Jt Comm J Qual Patient Saf 2009; 35:324-329.

- EMA 2017. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). July 2017
- European Union Directive 2010 : DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010. https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf [consuté le 05/09/2021]

F.

- Fadare J.O., O.O. Enwere, A.O. Afolabi, B.A.Z. Chedi, A. Musa Knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare workers in a tertiary centre in Northern Nigeria Trop. J. Pharm. Res., 10 (3) (2011), pp. 235-242
- Faure S, Guerriaud M, Clère M : Bases fondamentales en pharmacologie, Elsevier Masson, 2014
- FDA 2018. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions disponible sur https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions
- Fennira F et al. Gériatrie. Chapitre dermatologie, Elsevier Masson SAS, 2019
- Fernández TD, Canto G, Blanca M. Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. Curr Opin Infect Dis. 2009 Jun;22(3):272-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283298e62. PMID: 19398898.
- Ferreira G. Prescription-event monitoring: developments in signal detection. Drug Saf. 2007;30(7):639-41. doi: 10.2165/00002018-200730070-00015. PMID: 17604421.
- Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2010 Aug;52(2):730-42. doi: 10.1002/hep.23696. PMID: 20564754; PMCID: PMC3616501.
- Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité Médicamenteuse. Hepatology-Elsevier 2010.

G.

- Gahr M., Eller, J., Connemann, B., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2017). Underreporting of adverse drug reactions: Results from a survey among physicians. European Psychiatry, 41(S1), S369-S369. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.02.377
- García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-induced Liver Disease (grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos, Geham). Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. Aliment Pharmacol Ther. 2008 May;27(9):780-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03655.x. Epub 2008 Feb 18. PMID: 18284654.
- García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. J Hepatol. 2011 Sep;55(3):683-691. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.007. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21349301.

- Gassama AH. Etude épidémie-clinique et étiologique des toxidermies au service de dermatologie et vénérologie du CNAM. Thèse 2014.institut Marchoux.
- Gaultier M. La pustulose exanthématique aigüe généralisée en pharmacovigilance, Thèse pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie, 8 septembre 2014
- Gauther S. Étude de la prévalence de la iatrogénie et des facteurs de risque iatrogéniques chez les personnes âgées de plus de 75 ans dans un service de médecine interne et de médecine gériatrique à Saint-Brieuc. Thèse d'exercice / Université de Rennes 1 Faculté de Medecine .2015
- Gbégo Tossa HM. Identification des obstacles et facteurs favorables à l'implantation de la pharmacovigilance au Bénin. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.) en administration des services de santé.option santé mondiale. Université de Montréal. Aout 2017
- Gendron M. Motivations et reticences des medecins generalistes a participer a un travail de pharmacovigilance A propos d'un projet de réseau. These Doctorat En Medecine, Faculte De Medecine Pierre Et Marie Curie, 2013.
- Gering-Souillet A. Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2006. ⟨dumas-01149580⟩
- Ghazala Z et al. Knowledge, attitude and practices towards pharmacovigilance among health care professionals in a teaching and general hospital of South India. Int J Basic Clin Pharmacol. 2019 Feb;8(2):289-295
- Gidey K, Seifu M, Hailu BY, et al. Healthcare professionals knowledge, attitude and practice of adverse drug reactions reporting in Ethiopia: a cross-sectional study. BMJ Open 2020;10:e034553. doi:10.1136/bmjopen-2019-034553
- Goldman JL,Chung WH, Lee BR et al. Adverse drug reaction causality assessment tools for drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: room for improvement. Eur J Clin Pharmacol, (2019).
- Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. Twenty Sixth Edition, Elsevier, 2020
- Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. Drug Saf. 2013 May;36(5):317-28. doi: 10.1007/s40264-013-0058-2. PMID: 23640659.
- Gordhon Y, Padayachee N. Evaluating the knowledge, attitudes and practices of healthcare workers towards adverse drug reaction reporting at a public tertiary hospital in Johannesburg, International Journal of Africa Nursing Sciences, Volume 12,2020, https://doi.org/10.1016/j.ijans.2020.100191.
- Grévy A. Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de GrenobleAlpes en 2014. Sciences pharmaceutiques. 2017. ffdumas-01719243
- Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens– Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2016;82:603-25
- Gupta P, Udupa A. Adverse Drug Reaction Reporting and Pharmacovigilance: Knowledge, Attitudes and Perceptions amongst Resident Doctors. J Pharm Sci & Res. 2011;3(2):1064-9.
- Gupta P, Anvikar AR., Valecha N, et al. Pharmacovigilance practices for better healthcare delivery: knowledge and attitude study in the national malaria control programme of India. Malaria research and treatment. 2014; 2014.

- Gupta SK, Nayak RP, Shivaranjani R, Vidyarthi SK. A questionnaire study on the knowledge, attitude, and the practice of pharmacovigilance among the healthcare professionals in a teaching hospital in South India. Perspect Clin Res. 2015 Jan-Mar;6(1):45-52. doi: 10.4103/2229-3485.148816. PMID: 25657902; PMCID: PMC4314847.
- Gurmesa LT, Dedefo MG. Factors affecting adverse drug reaction reporting of healthcare professionals and their knowledge, attitude, and practice towards ADR reporting in Nekemte Town, West Ethiopia. Bio Med Res Int 2016; 2016:1-6.

H.

- Haines HM, Meyer JC, Summers RS, Godman BB. Knowledge, attitudes and practices of health care professionals towards adverse drug reaction reporting in public sector primary health care facilities in a South African district. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Jul;76(7):991-1001. doi: 10.1007/s00228-020-02862-8. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296857; PMCID: PMC7306046.
- Hajj A, Hallit S, Ramia E, et al. Medication safety knowledge, attitudes and practices among community pharmacists in Lebanon. Curr Med Res Opin 2018; 34:149-156.
- Hanafi S., Torkamandi, H., Kheirollah, A., & Mohammad, R. (2013). An educational intervention to improve nurses knowledge, attitude, and practice toward reporting of adverse drug reactions. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research, 19(1), 101–106.
- HAS (2016). E-santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2056029/en/e-sante consulté le 26/08/2021
- Hasegawa A and Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev):612 (https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1)
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.
- Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res. 2006 Oct;37(7):899-902. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.03.010. PMID: 16971233.
- Hickner J, Zafar A, Kuo GM, et al. Field test results of a new ambulatory care medication error and adverse drug event reporting system-MEADERS. Ann Fam Med 2010; 8: 517-25
- Hire R et al., Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality CareSch. J. App. Med. Sci., 2013; 1(5):386-392
- Huet E., A. Closon, D. Lebel, C. Durand,J.-F. Bussières. Étude rétrospective de l'incidence des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier universitaire mère-enfant de 1989 à 2010. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2011(69) : 317—323.
- Humbert X et al., « Informativité des déclarations de pharmacovigilance en médecine générale en France », Santé Publique, 2019/4 (Vol. 31), p. 561-566. DOI : 10.3917/spub.194.0561. URL : https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2019-4-page-561.htm

- Hussain R, Hassali MA, Hashmi F, Akram T. Exploring healthcare professionals' knowledge, attitude, and practices towards pharmacovigilance: a cross-sectional survey. J Pharm Policy Pract. 2021 Jan 4;14(1):5. doi: 10.1186/s40545-020-00287-3. PMID: 33397478; PMCID: PMC7784002.

I.

- Ibrahim.H et al. Signal Detection in Pharmacovigilance: A Review of Informatics-driven Approaches for the Discovery of Drug-Drug Interaction Signals in Different Data Sources. Artificial Intelligence in the Life Sciences. Volume 1, December 2021, 100005.
- Iffat W., Shakeel, S., Rahim, N., Anjum, F., Nesar, S., Ghayas, S., 2014. Pakistani physicians' knowledge and attitude towards reporting adverse drug reactions. Afr. J. Pharm. Pharmacol. 8 (14), 379–385.
- Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M (2018) Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. PLOS ONE 13(6): e0199456. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199456
- Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, et al. (2021) Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 16(5): e0252161. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252161
- Ithnin M, Mohd Rani MD, Abd Latif Z, et al. Mobile App Design, Development, and Publication for Adverse Drug Reaction Assessments of Causality, Severity, and Preventability. JMIR Mhealth Uhealth. 2017;5(5):e78. Published 2017 May 30. doi:10.2196/mhealth.6261

J.

- Jacquot J, Gony M, Baudrin D, et al. Peut-on améliorer la notification des effets indésirables dans les établissements hospitaliers ? Bilan de 5 ans d'activité du réseau PharmacoMIP. Thérapie 2012 Mai-Juin; 67 (3) : 231-236.
- Jacquot J, Haleh Bagheri et Jean-LouisMontastruc. La notification d'effet indésirable au secours de l'ordonnance « non substituable » ! Thérapie 2014 Mai-Juin; 69 (3): 259–261.
- Jamie J, Coleman A and Sarah K Pontefract B, Adverse drug reactions, Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 5: 481–5
- Jeddi Y, Mekaoui N, Karboubi L and Dakhama Benjloune BS (2020); Aspect dermatologique des intoxications medicamenteuses dermatological appearance of drug poisoning Int. J. of Adv. Res. 8 (Jun). 1189-1199] (ISSN 2320-5407)
- Jha N, Rathore DS, Shankar PR, et al. Knowledge, attitude and practice regarding pharmacovigilance and consumer pharmacovigilance among consumers at lalitpur district, Nepal. J Nepal Health Res Council 2017; 15:31-37.
- JO 2020 : Journal officiel de la république algérienne démocratique et populaire N° 78, 27 Décembre 2020, p 06.
- Jouid M. Toxidermie medicamenteuse : revue de litterature. These pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. 2014

K.

- Kamal NN, Kamel EG, Mahfouz EM. Adverse drug reactions reporting, knowledge, attitude and practice of physicians towards it in El Minia University hospitals. International Public Health Forum 2014; 1:13-17.
- Katekhaye VM et al. Knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among medical professionals at a tertiary care hospital in Mumbai, Maharashtra, India Int J Res Med Sci. 2017 Jan;5(1):156-161
- Kauppila, M., Backman, J.T., Niemi, M. et al. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. Eur J Clin Pharmacol 77, 643–650 (2021). https://doi.org/10.1007/s00228-020-03043-3
- Kere Sanghata M. Hépatites Médicamenteuses Dans Les Services De Médecine Du CHU Gabriel Touré Et Du CHU Du Point G. Faculté De Médecine De Pharmacie Et D'odontostomatologie DE BAMAKO 2008.
- Khabbal Y., Alami L., Nejjari C.. L'instauration de la pharmacovigilance dans un nouveau centre hospitalier universitaire au Maroc : comment et pourquoi ? EMHJ. 2012 ; 18(6) : 648-652.
- Khalil H et Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. BMC Health Serv Res 20, 5 (2020). https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7
- Khan SA , C. Goyal, N. Chandel, M. Rafi Knowledge, attitudes, and practice of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in India: an observational study J. Nat. Sci. Biol. Med., 4 (1) (2013), pp. 191-196, 10.4103/0976-9668.107289 JNSBM-4-191
- Kiguba R, Karamagi C, Waako P, et al Recognition and reporting of suspected adverse drug reactions by surveyed healthcare professionals in Uganda: key determinants BMJ Open 2014;4:e005869. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005869
- Kim B, Kim SZ, Lee J et al. Clinical profiles of adverse drug reactions spontaneously reported at a single Korean hospital dedicated to children with complex chronic conditions. PLoS One. 2017 Feb 15;12(2):e0172425. doi: 10.1371/journal.pone.0172425. PMID: 28199420; PMCID: PMC5310859.
- Kumar AP, Bhoopathi D, Sunkara H, Chalasani SH. "An Overview Of Various Scales Used In Causality Assessment Of Adverse Drug Reactions". International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 12, no. 5, May 2020, pp. 1-5, doi:10.22159/ijpps.2020v12i5.37209.
- Kürzinger ML, Schück S, Texier N, et al. Web-Based Signal Detection Using Medical Forums Data in France: Comparative Analysis. J Med Internet Res. 2018;20(11):e10466. Published 2018 Nov 20. doi:10.2196/10466

L.

- Laatikainen O, Miettunen J, Sneck S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients-a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Dec;73(12):1539-1549. doi: 10.1007/s00228-017-2330-3. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28871436.

- Lapeyre-Mestre M. Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. EClinicalMedicine. 2019;17:100216. Published 2019 Nov 23. doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.009
- Lebrun-Vignes B, Guy C., Jean-Pastor M.-J., et al. Paracétamol et syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson : analyse de la base nationale de pharmacovigilance -jdp2015 (a).
- Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanorebc.L. Toxidermies. La Revue de Médecine Interne,Volume 36, Issue 4, 2015, Pages 256-270, ISSN 0248-8663. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.004 (b).
- Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde - De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! Med Sci (Paris), 35 (2019) 37-39
- Lefort A. Les médecins généralistes sous-déclarent les effets indésirables liés aux médicaments : quelles pistes pour améliorer les actions de pharmacovigilance ? Résultats d'une enquête en Aquitaine en 2018. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02473574
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA : Drug-induced liver injury.Mayo Clin Proc. 2014 Jan;89(1):95-106.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Feb;54(1):147-176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z. PMID: 29188475.
- Lepelley M . Méthode(s) d'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament. DPC PHARMACOLOGIE MÉDICALE NANTES, 23 ET 24/11/2016 https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Methodes_dimputabilite_DES_Pharmaco_Med_-_24112016.pdf
- Lin CC, Chen CB, Wang CW, Hung SI, Chung WH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Apr;16(4):373-387. doi: 10.1080/1744666X.2020.1740591. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32154748.
- Lodhi I, Thompson J. Adverse drug reactions, Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Volume 21, Issue 4, 2020, Pages 212-216, ISSN 1472-0299, https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.01.011
- Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009; 32:19-31.
- Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol. 2008 Apr; 22(2):141-58. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00566.x.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009 Jun;49(6):2001-9. doi: 10.1002/hep.22895. PMID: 19475693.

M.

- Marouda A. Pharmacovigilance in the Digital Media Era. Zeincro 2018
- Mascolo A, Scavone C, Sessa M, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. Pharmacol Res. 2017 Sep;123:122-129. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.005. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28694146.
- Mégarbane B. Et Al. Foie Toxique : Mécanismes Lésionnels Et Thérapeutiques Pharmacologiques Spécifiques. ELSEVIER MASSON Réanimation 2007.
- Meher BR, Joshua N, Asha B, Mukherji D. A questionnaire based study to assess knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among undergraduate medical students in a Tertiary Care Teaching Hospital of South India. Perspect Clin Res. 2015 Oct-Dec;6(4):217-21. doi: 10.4103/2229-3485.167102. PMID: 26623394; PMCID: PMC4640016.
- Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Apr;61(2):135-43. doi: 10.1007/s00228-004-0888-z. Epub 2005 Feb 23. PMID: 15726344.
- Mekaouche FZN et al. Impact de l'intégration du pharmacien dans le service de Néphrologie sur la notification des effets indésirables. Néphrologie et thérapeutique. Vol 15 - N° 5 P. 353 - Septembre 2019
- Melo JR et al. Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance among Healthcare Professionals in Brazil. J Young Pharm, 2020; 12(3) : 255-260.
- Meunier L, Ursic Bedoya J et Larrey D. Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses : généralités. Traité de médecine AKOS, 2018-04-01, Volume 21, Numéro 3, Pages 1-9, Copyright © 2018 Elsevier Masson SAS
- Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates – thérapie, Vol 71 - N° 2P. 179-186 - avril 2016 Doi : 10.1016/j.therap.2016.02.010.
- Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions Med Clin (Barc) 2020 Mar 13;154(5):178-184.
- Montastruc JL et al. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes. Revue du Rhumatisme 73, 2006, p1022, 1024, 1023.
- Moudgil K et al. Surveillance and assessment of adverse drug reactions and comparison with the retrospective studies in a secondary care hospital. IJPSR, 2019; Vol. 10(7): 3434-3439.
- Moul El Bab H. L'hépatotoxicité Des Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens. Faculté De Médecine Et De Pharmacie –Rabat 2009.
- Mrini L.H., Amal S. Les toxidermies médicamenteuses graves (Expérience du service de dermatologie CHU Mohamed VI). Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech. Thèse n° 69 / 2008
- Mulchandani R, Kakkar AK. Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. Int J Risk Saf Med. 2019;30(1):33-44. doi: 10.3233/JRS-180025. PMID: 30175985.

N.

- Nahar N. , A. Karim, P.C. Paul, T.H. Khana Response of reporting adverse drug reactions among medical practitioners Bangladesh Med. J., 40 (2) (2011), pp. 13-18
- Naser SM et al. Adverse drug reaction monitoring through active surveillance of antitubercular therapy in an urban tertiary care center. Community Acquir Infect 2016;3:51-4
- Negbane AW. La Nécrolyse épidermique toxique survenue rapidement suite à l'administration du paracétamol, celecoxib et thiocolchicoside ; faculté de médecine et de pharmacie –Rabat ; thèse 2016.

O.

- Okezie O, Olufunmilayo FI. Adverse drug reactions reporting by physicians in Ibadan, Nigeria. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2008; 17: 517-522.
- Olsson R, Brunlöf G, Johansson ML, Persson M. Drug-induced hepatic injury in Sweden. Hepatology. 2003 Aug;38(2):531-2. doi: 10.1053/jhep.2003.50284. PMID: 12883499.
- OMS 2019 : Indicateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l'évaluation des systèmes de pharmacovigilance [WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019. Licence : CC BYNC-SA 3.0 IGO.
- Onder G, Penninx BW, Landi F, Atkinson H, Cesari M, Bernabei R, Pahor M; Investigators of the Gruppo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano Study. Depression and adverse drug reactions among hospitalized older adults. Arch Intern Med. 2003 Feb 10;163(3):301-5. doi: 10.1001/archinte.163.3.301. PMID: 12578510.
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. Arch Intern Med. 2010 Jul 12;170(13):1142-8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.153. PMID: 20625022.
- Ouedraogo A: Pharmacovigilance: Nouveaux défis pour l'OMS, Technical briefing Seminar Vendredi 27 avril 2018.

P.

- Palaian S, Ibrahim MI, Mishra P. Health professionals' knowledge, attitude and practices towards pharmacovigilance in Nepal. Pharmacy Practice (Internet) 2011 Oct-Dec; 9(4):228-235.
- Pappa, D., Stergioulas, L.K. Harnessing social media data for pharmacovigilance: a review of current state of the art, challenges and future directions. Int J Data Sci Anal 8, 113–135 (2019). https://doi.org/10.1007/s41060-019-00175-3

- Parameswaran Nair N, Chalmers L, Connolly M, Bereznicki BJ, Peterson GM, Curtain C, Castelino RL, Bereznicki LR. Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score). PLoS One. 2016 Oct 31;11(10):e0165757. doi: 10.1371/journal.pone.0165757. PMID: 27798708; PMCID: PMC5087856.
- Parikh CD, Desai CK, Kapadia JD, and Shah MK. "A comparison of causality assessment tools for suspected adverse drug reactions in hospitalized patients at a tertiary care hospital". Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 13, no. 7 (July 7, 2020): 176–181. https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/3806
- Passier A, ten Napel M, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Reporting of adverse drug reactions by general practitioners: a questionnaire-based study in the Netherlands. Drug Saf. 2009;32(10):851-8. doi: 10.2165/11314490-000000000-00000. PMID: 19722728.
- Patel N, Sagun Desai. Profile of adverse drug reactions in patients admitted to general surgical wards of a rural tertiary-care hospital in India. Drugs Ther Perspect. 2015 ; 31:402–406 (a).
- Patel N et al : Cutaneous adverse drug reactions. GCSMC J Med Sci Vol (IV) No (I) January-June 2015 (b).
- Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Apr;73(4):385-398. doi: 10.1007/s00228-016-2170-6. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27913837.
- Pinto Gouveia M, Gameiro A, Coutinho I, Pereira N, Cardoso JC, Gonçalo M. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):1274-1283. doi: 10.1111/bjd.14704. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27128886.
- Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: Back to the future. Br J Clin Pharmacol 2003; 55:486-92.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329: 15-9.

R.

- Radi M «Toxicité Hépatique des médicaments ».Thèse doctorat en Pharmacie 2018.
- Rajeshreddy V, Lokesh PV. Causality assessment and the severity of the adverse drug reactions in tertiary care hospital: a pharmacovigilance study. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, [S.l.], v. 6, n. 12, p. 2800-2803, nov. 2017. ISSN 2279-0780. Available at: <https://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/2148>.doi:http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20175073.

- Rana DA., Bhadiyadara, S.N., Shah, H., Malhotra, S.D., & Patel, V.J. (2015). Consistency between Causality Assessments Obtained With Various Scales and Their Agreement for Adverse Drug Events Reported in Pediatric Population. Journal of Young Pharmacists, 7, 89-95.
- Rees S, Mian S, Grabowski N. Using social media in safety signal management: is it reliable?. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(10):591-599. Published 2018 Aug 9. doi:10.1177/2042098618789596
- Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010 Dec;52(6):2065-76. doi: 10.1002/hep.23937. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20949552; PMCID: PMC3992250.
- Ribeiro-Vaz I, Santos C, da Costa-Pereira A, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form: an ecological study in Portugal. Drug Saf. 2012 May 1;35(5):387-94. doi: 10.2165/11597190-000000000-00000. PMID: 22468615.
- Ribeiro-Vaz I, Silva AM, Costa Santos C, Cruz-Correia R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. BMC Med Inform Decis Mak. 2016 Mar 1;16:27. doi: 10.1186/s12911-016-0265-8. PMID: 26926375; PMCID: PMC4772685 (a).
- Ribeiro-Vaz I, Costa Santos C, Cruz-Correia R. Promoting adverse drug reaction reporting: comparison of different approaches. Revista de Saúde Pública, 50(0), –. doi:10.1590/S1518-8787.2016050006122(2016) (b)
- Rieu, Clémence (2017) Incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux dans les services de médecine du centre hospitalier de Mont-de-Marsan. Thèse d'exercice en Thèses > Pharmacie, Université Toulouse III - Paul Sabatier.

S.

- Sadhotra A et al. “Mechanisms, Methods of Detection and Causality Assessment of Adverse Drug Reactions.” Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology, January–March 2016;3(1);29-32.
- Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(4):808-817. doi:10.1111/bcp.12600
- Salehi T, Seyedfatemi N, Mirzaee MS, Maleki M, Mardani A. Nurses' Knowledge, Attitudes, and Practice in Relation to Pharmacovigilance and Adverse Drug Reaction Reporting: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2021 Apr 9;2021:6630404. doi: 10.1155/2021/6630404. PMID: 33937402; PMCID: PMC8062168.
- Santos F, Le kappa de Cohen : un outil de mesure de l’accord inter-juges sur des caractères qualitatifs, CNRS France,2017.
- Santosh KC, Tragulpiankit P, Gorsanan S, Edwards IR. Attitudes among healthcare professionals to the reporting of adverse drug reactions in Nepal. BMC Pharmacol Toxicol. 2013 Mar 8;14:16. doi: 10.1186/2050-6511-14-16. PMID: 23497690; PMCID: PMC3599543.

- Sarkis N. Organisation d'un système national de pharmacovigilance. Etude pilote dans le milieu hospitalier au Liban [Science Biologique et médicales]. Université Bordeaux 2; 2006.
- Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Haustein UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010 Jul;88(1):60-8. doi: 10.1038/clpt.2009.252. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20375998.
- Schubert C et al. Causality Assessment and Examples of Adverse Drug Reactions (Drug-Induced Liver Injury, Renal, Skin, and Major Adverse Cardiac Events). January 2019. DOI: 10.1016/B978-0-323-58116-5.00004-3. In book: Pharmacovigilance: A Practical Approach
- Shajahan J et al. Int J Basic Clin Pharmacol. 2018 Dec;7(12):2433-2438
- Shakya-Gurung R, Shrestha D, Thapa R. Assessment on knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among the healthcare professionals in a tertiary hospital of Kathmandu. Nepal Med Coll J 2019; 21(1): 53-9
- Shamala B. Knowledge, attitude and practice of Malaysian healthcare professionals toward adverse drug reaction reporting: a systematic review, International Journal of Pharmacy Practice, Volume 29, Issue 4, August 2021, Pages 308–320, https://doi.org/10.1093/ijpp/riab030
- Shen T, Liu Y, Shang J et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. Gastroenterology. 2019 Jun;156(8):2230-2241.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.002. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30742832.
- Shourick L et al. Toxidermies et imputabilité médicamenteuse : création d'un outil d'aide à la décision. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 146, Issue 12, Supplement, 2019, Pages A155-A156, ISSN 0151-9638, https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.204.
- Shroukh WA, Shakhatreh FM, Yasein NA, Sharkas GF. A survey on the knowledge, attitudes and practices of physicians towards pharmacovigilance in Jordanian health centres. Int Health. 2018 Sep 1;10(5):363-370. doi: 10.1093/inthealth/ihy029. PMID: 29718320.
- Sidibé M. Etude sur la pharmacovigilance au Mali : cas du district de Bamako These, Pharm, Bko, 2005 ; 75.
- Smyth RL, Peak M, Turner MA, et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions in Children – a programme of research using mixed methods. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2014 Jun. (Programme Grants for Applied Research, No. 2.3.) Chapter 5, Causality assessment of adverse drug reactions. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK262740/.
- Sommet A, Bagheri H, Montastruc JL. De la pharmacovigilance à la gestion des risques. La Lettre du Pharmacologue - vol. 21 - nos 1-2 - janvier-juin 2007
- Son YM, Lee JR, Roh JY. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. Ann Dermatol. 2011;23(4):432-438. doi:10.5021/ad.2011.23.4.432.
- Soukho- Kaya A, Minta D K, Diarra M T, et al. Les effets indésirables des médicaments dans le service de médecine interne CHU du point G. Mali medical. 2010 ; 25(3) : 10-14.
- Soulaymani Bencheikh R, Benabdallah G. Nouvel exercice pour la sécurité du patient. 10ème Congrès National de Pharmacovigilance : Gestion du Risque Médicamenteux – 22 & 23 Décembre 2016.

- Soyer J et al. Revue de la littérature sur la pharmacovigilance 2008-2018. Annale de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique. 31 Mai 2018 p1-26.
- Srinivasan V, Sheela D, Mridula D. Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance Among the Healthcare Professionals in A Tertiary Care Hospital–A Questionnaire Study. Biomed Pharmacol J 2017;10(3).
- Stagi L et al. Pharmacovigilance and the digital world in Italy: presentation of the results of a national survey. Ther Adv Drug Saf 2021, Vol. 12: 1–8
- Stine JG et Chalasani, N. chronic liver injury induced by drugs: a systematic. Liver internationnal.2015; 35(11):2343-2353.
- Stoynova V, Getov IN, Naseva EK, Lebanova HV, Grigorov EE. Physicians' knowledge and attitude towards adverse event reporting system and result to intervention-randomized nested trial among Bulgarian physicians. Medicinski Glasnik (English). 2013; 10:2.
- Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:217-222.
- Suku CK, Hill G, Sabblah G, et al. Experiences and Lessons From Implementing Cohort Event Monitoring Programmes for Antimalarials in Four African Countries: Results of a Questionnaire-Based Survey. Drug Saf. 2015;38(11):1115-1126. doi:10.1007/s40264-015-0331-7
- Swamy S, Bhanuprakash, Nadig P, Muralimohan, Shetty M (2013) Profile of Suspect Adverse Drug Reactions in a Teaching Tertiary Care Hospital. J Pharmacol Clin Toxicol 1(1): 1005

T.

- Tadvi, N., Alromaih, A.A., Aldahash, A., Almuhesseny, A., Alotaibi, S., Alduhayshi, I.S., Alrukimi, A.S., & Sami, W. (2018). Knowledge, Attitude and Practice of Pharmacovigilance in Healthcare Professionals and Medical Students in Majmaah, Saudi Arabia Care Centre. International Journal of Medical Research and Health Sciences, 7, 101-107.
- Tandon VR, Sharma S, Khajuria V, Mahajan V, Gillani Z. Adverse drug reactions profile of antimicrobials: A 3-year experience, from a tertiary care teaching hospital of India. Indian J Med Microbiol. 2015 Jul-Sep;33(3):393-400. doi: 10.4103/0255-0857.158564. PMID: 26068342.
- Telemedecine 360 (2021) https://www.telemedecine-360.com/pharmacovigilance-2-0-integrait-applications-de-telemedecine/ consulté le 27/08/2021
- Teschke R, Axel Eickhoff and Johannes Schulze. Review article: Drug- and Herb-Induced Liver Injury in Clinical and Translational Hepatology: Causality Assessment Methods, Quo Vadis? Journal of Clinical and Translational Hepatology 2013; 1(1):59-74.
- Teschke R, Danan G. Prospective Indian Study of DILI with Confirmed Causality Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM): A Report of Excellence. Annals of Hepatology. 2017; 16 (3): 324-325. DOI: 10.5604/16652681.1235471

- Teschke R, Danan G (Chapter 27. Causality Assessment Methods in Drug-Induced Liver Injury. Minjun Chen and Yvonne Will (eds.), Drug-Induced Liver Toxicity, Methods in Pharmacology and Toxicology, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7677-5_27, © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018
- Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Bégaud B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. Drug Saf. 2013 Oct;36(10):1033-44. doi: 10.1007/s40264-013-0083-1. PMID: 23828659.
- Théophile H. Etude de la causalite en pharmacovigilance et en pharmaco-epidemiologie (thèse pour le doctorat de l'université bordeaux segalen) 2011.
- Thomas, D., & Zachariah, S. (2018). Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacovigilance in Developing Countries. Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries, Academic Press, Pages 177-193.
- Thurin N. Mise en place des bases d'un système de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées : exemple de la République Dominicaine. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109840
- Tillmann HL, Barnhart HX, Serrano J, Rockey DC. Novel Approaches to Causality Adjudication in Drug-Induced Liver Disease. Curr Hepatol Rep. 2018;17(3):276-282. doi:10.1007/s11901-018-0416-8
- Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. Pharm World Sci 2008; 30:556-562.

U.

- Umlil, A., Bodin, J. M., Kaassis, M., & Masson, P. (2006). La pharmacovigilance dans un centre hospitalier général: modalités pratiques de mise en place, résultats et actions d'améliorations. Le Pharmacien hospitalier, 41(165), 73-83.
- Un Nisa Z, Zafar A, Zafar F, Pezaro S and Sher F, "Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting Among Physicians and Pharmacists in Pakistan: A Cross-sectional Study", Current Drug Safety 2020; 15(2) . https://doi.org/10.2174/1574886315666200427120322
- Uppsala Monitoring Center. Que signifie être membre du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale. October 2010. https://www.who-umc.org/media/1073/etre-member-fr.pdf

V.

- Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PdC (2017) Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. PLoS ONE 12(2): e0171470. doi:10.1371/journal. pone.0171470
- Ventola CL. Big Data and Pharmacovigilance: Data Mining for Adverse Drug Events and Interactions. P T. 2018;43(6):340-351.
- Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie. 2016, p 02

W.

- Wangge G and Akbar W. Knowledge, attitudes and practice of pharmacovigilance among health care professionals in Indonesia. Health Science Journal of Indonesia. Vol. 7, No. 1, June 2016
- Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, Kristova V. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. Arch Gerontol Geriatr. 2009 Mar-Apr;48(2):186-90. doi: 10.1016/j.archger.2008.01.004. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18313773.
- Weiss AJ, Freeman WJ, Heslin KC, et al: Adverse drug events in U.S. hôpitaux, 2010 par rapport à 2014. Agency for Healthcare Research and Quality. The PSNet Collection. Janvier 2018.
- WHO1972. Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres ((Geneva, Switzerland :1971World Health Organization. (& 1972). International drug] monitoring : the role of national centres , report of a WHO meetingheld in Geneva from 20 to 25 September 1971] .https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968
- WHO 2013. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. June 2013. https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment.
- WHO 2021 :https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/collaborative-centers consulté le 26/08/2021

X.

- Xu HM, Chen Y, Xu J, Zhou Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. World J Gastroenterol. 2012;18(41):5972-5978. doi:10.3748/wjg.v18.i41.5972

Y.

- You L. Iatrogénie médicamenteuse : enquête prospective dans un service de médecine polyvalente au CHU de Nantes, 2004.
- Yousef F et al. A questionnaire study on the knowledge, attitude, and practice of pharmacovigilance among practicing healthcare professionals of the teaching hospital in Sebha, Libya Journal of Southwest Jiaotong University / Vol.56 No.1 Feb. 2021.

Z.

- Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfì A, Graziano O. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. Eur Geriatr Med. 2021 Jun;12(3):463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33738772; PMCID: PMC8149349.

- Zerhouni M. Les déterminants de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux: étude auprès des professionnels de santé de l'hôpital Mohamed V de Meknès. Mémoire de fin d'études. Maroc 2017.
- Zhongliang JL, Shimin Z, Bianling Y, Zhao F.J, Liu H, Yu Fang H. H. Factors that affect adverse drug reaction reporting among hospital pharmacists in Western China. Int J Clin Pharm. January 2015

Annexes

Annexe 1. Principaux EIM à connaître (Faure S 2014)

Annexe 1 a. EIM hématologiques

	Agranulocytose	Thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH)	Anémie	Méthémoglobinémie
Définition	L'agranulocytose médicamenteuse est caractérisée par un nombre de neutrophiles inférieur à 0,5 G/L, dans les formes les plus graves inférieur à 0,1 G/L	La thrombopénie médicamenteuse est caractérisée par une diminution de 40 % minimum des plaquettes, ou d'un passage sous les 100 G/L	L'anémie est la diminution du taux d'hémoglobine sous les 12 g/dL chez l'homme et sous les 11 g/dL chez la femme	La méthémoglobinémie correspond à un taux sanguin de méthémoglobine est supérieur à 1 %
Délais d'apparition	Les agranulocytoses types allergiques apparaissent en 2 à 8 jours. Les agranulocytoses types toxiques apparaissent en 2 à 3 semaines (dose-dépendante)	Entre 5 et 15 jours		
Mécanisme	Mécanisme toxique direct ou mécanisme immunoallergique	Mécanisme immunoallergique : elle est due à l'apparition d'un anticorps anticomplexe « héparine-facteur 4 plaquettaire ». S'ensuit une puissance activation des plaquettes qui vont s'agglomérer, créant ainsi une thrombopénie par consommation, d'où un risque majeur de thrombose due à l'agglomération des plaquettes	Anémie par carence en folates : due au cotrimoxazole ou au méthotrexate Anémie aplasique : due aux anticancéreux et immunosuppresseurs Anémie hémolytique immunoallergique : due principalement à l'alphaméthyldopa	La méthémoglobine est produite après une oxydation du fer de l'hème en Fe3+, ce qui rend la fixation de l'oxygène impossible
Médicaments en cause	Antibiotiques Antithyroïdiens de synthèse Ticlopidine	Héparine HNF Héparine HBPM	Cotrimoxazole Méthotrexate Anticancéreux Immunosuppresseurs Alphaméthyldopa	Dapsone Phénacétine Sulfafurazole Métoclopramide Crème de lidocaïne/prilocaïne Autres substances : poppers et dérivés nitrés

Annexe 1 b. EIM pulmonaires

	Fibroses pulmonaires	BOOP ou pneumopathie organisée	Dépression respiratoire	Toux
Définition	Développement de tissus conjonctif dans le parenchyme pulmonaire	C'est un comblement de la lumière alvéolaire par des fibroblastes et des cellules de l'inflammation (bourgeons fibro-inflammatoires)	Forme d'insuffisance respiratoire	La toux iatrogène est sèche avec irritation laryngée
Délais d'apparition	Forme aiguë : quelques semaines Forme tardive : après plusieurs mois, voire années d'exposition.			De quelques heures à quelques jours
Mécanisme	Mécanisme toxique avec des lésions endothéliales pulmonaires provoquées par des radicaux libres Mécanisme immunologique	Inconnu	Variables selon le médicament	Elle serait due à la bradykinine et à certaines prostaglandines La toux cesse en 4 semaines après l'arrêt du traitement
Médicaments en cause	Bléomycine Nitrofurantoïne Amiodarone Méthotrexate	Amiodarone Rituximab Nitrofurantoïne Statines	Benzodiazépines Morphiniques Sédatifs	IEC ARA2 Bêta-bloquants provoquant des toux par bronchospasmes (y compris collyres)

Annexe 1 c. EIM gastro-intestinaux

	Hépatite		Cholestase de type phénothiazine	Cholestase de type stéroïde	Constipation aux opiacés
Définition	Inflammation du foie		Une cholestase est une diminution pathologique du débit biliaire, dans ce cas 1 % des patients sous chlorpromazine sont touchés, avec une fièvre et une élévation des transaminases et des PAL	Une cholestase est une diminution pathologique du débit biliaire, dans ce cas, 1 ou 2 % des femmes sous contraception orale sont touchées. Le début est progressif et les PAL sont élevées	Ralentissement du transit intestinal avec raréfaction et durcissement des selles
Délais d'apparition	En aigu : quelques heures				Quelques heures à jour
Mécanisme	C'est la conséquence d'une toxicité directe ou d'une réaction idiosyncrasique. Il existe également des hépatites immuno-allergiques		Mécanisme immunologique +/– une toxicité sur les canalicules hépatiques	Exacerbation de l'effet des hormones de synthèses sur la production biliaire	Les opiacés, en agissant sur les récepteurs mu, diminuent la contraction de la musculeuse, ce qui ralentit le transit intestinal. Les sécrétions digestives sont diminuées
Médicaments en cause	En premier lieu, s'il fallait retenir un seul médicament, ce serait le paracétamol, aussi bien en aigu qu'en chronique.		Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Phénylbutazone Érythromycine	Contraceptifs oraux	Morphine Codéine Dérivés opiacés D'autres médicaments peuvent provoquer une constipation : – antidépresseurs ; – antipsychotiques ; – antihypertenseurs ; – anticholinergiques ; – antiparkinsoniens ; – antiépileptiques.
	Aigu : – paracétamol ; – diclofénac ; – fer ; – halothane ; – IMAO ; – isoniazide ; – phénytoïne ; – PTU ; – vitamine A	*Chronique* : – paracétamol ; – amiodarone ; – méthotrexate ; – nitrofurantoïne			

(Suite)

	Diarrhée aiguë post-antibiotique	Nausées et vomissements	Ulcère gastroduodénal	Pharmacobézoard
Définition	Fréquence et liquidité des selles	Envies de vomir Déversement du contenu stomacal par la bouche	Perte de substance de la muqueuse gastroduodénale	Un pharmacobézoard est un corps étranger gastrique à type de concrétion/agglomération de médicaments dans la lumière de l'estomac
Délais d'apparition	Quelques heures à quelques jours	Quelques heures	Plusieurs jours/semaines	
Mécanisme	La colite pseudomembraneuse est due à une diminution de l'effet barrière de la flore commensale par l'antibiotique, s'ensuit une colonisation par *Clostridium difficile*. La diarrhée post-antibiotique est due à une diminution de la fermentation intestinale et parfois à des accélérations de la motilité	Ils sont variables en fonction des médicaments. Par exemple, les antiparkinsoniens avec les récepteurs dopaminergiques de l'*area postrema*	Les AINS et l'aspirine ont une toxicité de contact à l'égard de la muqueuse gastro-intestinale, entraînant notamment une hyperperméabilité membranaire. De plus les AINS altèrent la réparation normale de la muqueuse stomacale : en inhibant la COX1, et donc la production de prostaglandines, les AINS entraînent la diminution de la production du mucus stomacal et la diminution de l'apport sanguin	La formation d'un pharmacobézoard va entraîner un surdosage en médicament par relargage continu
Médicaments en cause	Antibiotiques D'autres médicaments peuvent provoquer une diarrhée, non post-antibiotique, donc selon d'autres mécanismes : colchicine, metformine, laxatifs, L-DOPA, érythromycine	AINS Antibiotiques Anticancéreux (en particulier : carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine) Antiparkinsoniens Colchicine Dérivés de l'ergot de seigle Digitaliques Opioïdes Théophylline	AINS Aspirine Corticoïdes (avec risque de saignement)	Médicaments à base de psyllium Sucralfate Colestyramine Aspirine gastrorésistante Nifédipine Clomipramine Théophyline Médicaments de la famille des carbamates

Annexe 1 d. EIM cardio-vasculaires

	Torsades de pointe et allongement du QT	Syndrome de Raynaud	Hypotension orthostatique
Définition	Les torsades de pointe sont une forme de tachycardie ventriculaire particulière associée à un allongement du segment QT. Les risques majeurs sont les troubles hémodynamiques potentiellement létaux et le passage en fibrillation ventriculaire.	Le syndrome ou phénomène de Raynaud est une vasoconstriction acrale intense : la couleur des doigts passe du rose au blanc, de façon assez nette.	Diminution de la pression artérielle lors du passage en orthostatisme par altération de l'arc baroréflexe
Délais d'apparition		Variable selon le médicament	
Mécanisme		Variable selon le médicament	
Médicaments en cause	Antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, quinidine, hydroquinidine) et de classe III (amiodarone, brétylium, sotalol, ibutilide Antihistaminiques H_1 Anti-infectieux, en particulier les macrolides et les imidazolés Antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques Les laxatifs dérivant du séné sont à déconseiller	Certains anticancéreux (comme la bléomycine) Bétabloquants (y compris en collyre) Clonidine, captopril, nifédipine Dérivés de l'ergot de seigle	Bêtabloquants (alfuzosine, tamsulosine, térazosine, prazosine…) Antihypertenseurs Vasodilatateurs Neuroleptiques IMAO L-DOPA Furosémide

Annexe 1e. EIM rénaux

	Néphropathie tubulaire	Néphropathie tubulo-interstitielle	Néphropathie glomérulaire
Mécanisme	Atteinte toxique directe	Immunoallergique	Processus immunologique, chronique
Médicaments en cause	Antibiotiques Produits de contraste iodés Ciclosporine Tacrolimus Amphotéricine B Foscarnet	Potentiellement tous les médicaments	AINS D-pénicillamine Lithium Interféron Rifampicine
	Néphropathie vasculaire	**Néphropathie obstructive**	**Insuffisance rénale fonctionnelle**
Mécanisme	Toxicité endothéliale	Précipitations de cristaux de médicaments dans les reins ou lithiase	Déplétion sodée ou diminution de l'apport sanguin au rein
Médicaments en cause	Quinine Valaciclovir Tacrolimus Ciclosporine Interférons Gemcitabine	Précipitation : – aciclovir – méthotrexate Lithiase (Indinavir)	Diurétiques IEC ARA2 AINS

Annexe 1f. EIM endocriniens et métaboliques

	Hypoglycémie	Effet antabuse
Définition	Diminution du taux de glucose sanguin. L'hypoglycémie se manifeste par la présence de sueurs, de faim, de tremblements, de pâleur, et parfois des palpitations et d'anxiété. En cas d'hypoglycémie profonde, une vision floue et une confusion peuvent apparaître, laissant présager un malaise à type de coma.	Historiquement, c'est un effet observé lors de la prise de disulfirame (dont le nom commercial aux États-Unis est Antabuse®) concomitamment avec de l'alcool. L'effet antabuse désigne aujourd'hui la réaction stéréotypée qui survient lors de la prise d'une substance active et d'alcool
Délais d'apparition	Variable selon le médicament	Quelques heures
Mécanisme	Variable selon le médicament	L'effet antabuse est dû à une augmentation de l'acétaldéhydémie à la suite de l'inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase.
Médicaments en cause	Les traitements du diabète : – insulines – sulfamides hypoglycémiants – répaglinide Les bêtabloquants (y compris en collyre) Certains antiarythmiques comme le disopyramide ou le cibenzoline Le cotrimoxazole La quinine et ses dérivés	Métronidazole, kétoconazole, tinidazole, ornidazole Disulfirame (c'est le but recherché) Glibenclamide, glipizide, gliclazide

	Prise de poids	Troubles du métabolisme des lipides	Dysthyroïdie
Médicaments en cause	Corticoïdes Lithium THS et contraceptifs oraux : fréquent Antidépresseurs : – amisulpride, sulpiride : fréquent – amitriptyline – doxépine – trimipramine, – clomipramine : très fréquent – paroxétine : fréquent – mirtazapine : très fréquent – citalopram, escitalopram : fréquent Antiépileptiques : – carbamazépine : fréquent – prégabaline : fréquent – gabapentine : fréquent – rétigabine : fréquent Antipsychotiques : – aripiprazole : très fréquent – olanzapine : très fréquent – clozapine : fréquent – rispéridone : fréquent Autres très fréquents : ruxolitinib, pizotifène, évérolimus	Antirétroviraux : fréquente hypertriglycéridémie, hyperlipidémie Contraceptifs oraux : hypertriglycéridémie Corticoïdes : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, cushing iatrogène Rétinoïdes : très fréquente hypertriglycéridémie, fréquente hypercholestérolémie Thiazidiques : hyperlipidémie	Amiodarone : peut entraîner une hypothyroïdie (avec goitre, apathie et prise de poids), ou des hyperthyroïdies (faiblement symptomatiques) Bétadine : en cas d'administrations répétées et prolongées, une dysthyroïdie peut apparaître chez le prématuré ou le grand brûlé (passage de l'iode transcutané plus aisé) Bexarothène (traitement des lymphomes cutanés T) : provoque très fréquemment des hypothyroïdies, et moins fréquemment des hyperthyroïdies. Interféron : – Béta : provoque fréquemment des hypothyroïdies, et rarement des hyperthyroïdies – Alpha : provoque fréquemment des hypothyroïdies, et moins fréquemment des hyperthyroïdies Lithium : goitre euthyroïdien, hypothyroïdie et rarement hyperthyroïdie Minocycline : perturbation globale de la fonction thyroïdienne Produits de contraste iodés : risque d'hyperthyroïdie

Annexe 1g. EIM de l'appareil locomoteur

	Rhabdomyolyses	Tendinopathies	Vertiges, troubles de l'équilibre
Définition	La rhabdomyolyse est une atteinte des muscles squelettiques dans lesquels la membrane cellulaire est détruite, produisant en conséquence une libération de son contenu intracellulaire dans le compartiment sanguin puis urinaire	Tendinites en début de traitement avec risque de rupture. Le tendon d'Achille semble le plus touché	Vertige : illusion sensorielle de mouvement du champ visuel (on distingue le vertige rotatoire et le vertige de tangage) Trouble de l'équilibre : sensations ébrieuses
Délais d'apparition	Variable selon le médicament	Quelques jours sous fluoroquinolones, à 1 ou 2 mois sous statines	Variable selon le médicament
Mécanisme	Variable selon le médicament		Variable selon le médicament
Médicaments en cause	Statines Fibrates Colchicine Neuroleptiques Corticoïdes Salicylés	Fluoroquinolones Glucocorticoïdes (infiltration ou *per os*) Statines	Antidépresseurs Psychotropes Vasodilatateurs AINS Aminosides (en raison de leur ototoxicité) Alfuzosine, la tamsulosine et la térazosine

Annexe 1h. EIM neurologiques

	Syndrome de Reye	Syndrome malin des neuroleptiques	Syndrome sérotoninergique	Syndrome pseudoparkinsonien
Définition	C'est une encéphalopathie aiguë avec atteintes viscérales à type d'infiltration graisseuse du foie et des reins, qui survient lors de la prise d'aspirine (ou AINS) chez un enfant atteint d'une pathologie virale (varicelle, grippe, autres)	C'est un syndrome du aux neuroleptiques associant notamment une hyperthermie avec une hypertonie	Ce syndrome ressemble au syndrome malin des neuroleptiques, avec des diarrhées fréquentes	Ce syndrome mime la maladie de Parkinson, à quelques exceptions près
Mécanisme	Mal connu, il mettrait en cause un dysfonctionnement mitochondrial qui entraîne un défaut d'oxydation des acides gras, d'où une production d'acides dicarboxyliques cytotoxiques	C'est un effet indésirable grave des neuroleptiques qui est dû à une chute de la transmission dopaminergique par bocage des récepteurs D_2. S'ensuit une hyperstimulation du système cholinergique d'où une hypertonie qui va contribuer à l'hyperthermie	Ce syndrome résulte d'une présence excessive de sérotonine dans la fente synaptique, toujours due à un médicament, mais le plus souvent due à une interaction entre deux médicaments	Les neuroleptiques, en bloquant les récepteurs dopaminergiques, peuvent entraîner artificiellement des symptômes parkinsoniens
Médicaments en cause	Aspirine AINS (nimésulide)	Tous les neuroleptiques	ISRS, IMAO, autres antidépresseurs, triptans L-tryptophane (précurseur de la sérotonine), Amphétaminiques Dérivés opiacées comme le tramadol	Tous les neuroleptiques, mais en particulier l'halopéridol, le dropéridol, le pipampérone Neuroleptiques cachés comme les antiémétiques (métoclopramide, métopimazine) Arrêt brutal d'antidépresseurs ou avec la flumarizine

Annexe 2. Principales présentations cliniques des toxidermies et principaux médicaments impliqués (Duong T 2010)

Toxidermie	Présentations cliniques et critères diagnostiques	Intervalle de survenue après prise médicamenteuse	Diagnostics différentiels	Médicaments fréquemment en cause
Exanthème maculopapuleux	Rash maculopapuleux	4 à 14 jours après la première prise	Virose	Allopurinol, antiépileptiques Aminopénicilline Céphalosporines Sulfamides antibactériens
Urticaire Angiœdème	Prurit papules et plaques oedémateuses, œdème profond ou muqueux	Rapide moins de 48 heures	Allergie alimentaire, piqûres d'insectes, déficit en inhibiteurs de C1 estérase	Antibiotiques Anesthésiques AINS IEC
Phototoxicité	Érythème solaire ou éruption bulleuse du dos des mains	Exposition solaire (immédiate)	Phytophotodermatoses	Cyclines, quinolones Amiodarone, psoralènes Voriconazole Méthotrexate Naproxene, furosémide
Photoallergie	Eczéma aigu en zones photo-exposées, lichénifications en cas de processus chronique	Exposition solaire (retardée)	Eczéma de contact Dermatite atopique	AINS (dérivés propioniques et piroxicam) Phénothiazine Diurétiques thiazidiques et sulfamides Fibrates, statines, IEC, inhibiteurs calciques
Vascularites	Purpura infiltré ou nécrotique prédominant aux membres inférieurs	7 à 21 jours	Auto-immunes, purpura rhumatoïde, cancers	Allopurinol AINS Cimétidine Antibiotiques Hydantoïne Propylthiouracil
Réaction type maladie sérique	Éruption morbiliforme, urticarienne, fièvre, arthralgies et adénopathies	1 à 3 semaines	Complément normal Pas de complexes immuns	Céfaclor Minocycline Pénicilline Propranolol
Nécrose cutanée aux anticoagulants	Plaques érythémateuses et purpuriques douloureuses, bulles hémorragiques, nécroses	3 à 5 jours après la prise de warfarine en cas de déficit à la protéine C	CIVD Purpura fulminans	Coumadine Héparine
AGEP	Placards érythémateux et œdémateux parsemés de pustules non folliculaires (atteinte prédominante des grands plis) Fièvre hyperleucocytose	1 à 3 jours	Psoriasis pustuleux, Virose (entérovirus, parvovirus B19) Érythème mercuriel	Diltiazem (hydoxy-) chloroquine Pristinamycine Aminopénicillines Terbinafine
DRESS	Érythrodermie infiltrée, œdème du visage, fièvre, polyadénopathies, lymphocytes basophiles, hyperéosinophilie, atteinte viscérale	2 à 6 semaines	Virose, Syndrome hyperéosinophile, lymphome, pseudolymphome	Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne Sulfamides Minocycline Allopurinol Sels d'or Dapsone
Érythème pigmenté fixe	Macules érythémateuses ou violacées parfois bulleuses Récidivant au même endroit lors de prises ultérieures	1 à 7 jours	Uniquement médicamenteux	Phénazones Barbituriques Tétracycline Sulfamides Carbamazépine Oxicam Paracétamol Dérivés Cystéine

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion : EGFR : *endothelial growth factor receptor* ; PUVA : photothérapie par ultraviolets A ; EPF : érythème pigmenté fixe ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; SJS : syndrome de Steven-Johnson ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; AGEP : *acute generalized exanthematous pustulosis*.

Annexe 2. Principales présentations cliniques des toxidermies et principaux médicaments impliqués (Suite) (Duong T 2010)

Toxidermie	Présentations cliniques et critères diagnostiques	Intervalle de survenue après prise médicamenteuse	Diagnostics différentiels	Médicaments fréquemment en cause
SJS et NET	Atteinte cutanée et muqueuse Bulles sur fond érythémateux diffus, érosions muqueuses pseudococardes Signe de Nikolsky	4 à 28 jours	Érythème polymorphe, Épidermolyse staphylococcique, EPF	Sulfamides antibactériens, anticonvulsivants Oxicam, pyrazolone Allopurinol Névirapine
Troubles pigmentaires	Hyperpigmentation localisée ou diffuse, cutanée ou muqueuse Pigmentation exogène, métaux lourds Hypopigmentation		Pigmentation postinflammatoire Vitiligo	Minocycline Antimalariques Amiodarone Contraception Imipramine Chimiothérapie Clofazimine Rétinoïdes Corticostéroïdes Quinolones
Lupus	Fièvre, syndrome inflammatoire, manifestations lupus systémique	Survenue tardive parfois aprs 1 an	Lupus non médicamenteux	Procaïnamide, hydralazine, chlorpromazine, isoniazide, méthyldopa, propylthiouracil, practolol, D-pénicillamine, PUVA, minocycline
Lupus	Lupus subaigu : plaques annulaire, érythémateuse et squameuse du tronc et des zones photoexposées			Thiazidique, inhibiteurs calciques, AINS Terbinafine Griséofulvine
Pemphigus	Bulles flasques, signe de Nikolsky, atteinte cutanée et muqueuse	Quelques semaines à quelques mois	Pemphigus auto-immun ou paranéoplasique	Radical thiol : D-pénicillamine captopril autres IEC, piroxicam
Pseudolymphome	Plaques et papules érythémateuses, nodules, adénopathies, clones B et T cutanés	Exposition prolongée de plusieurs mois à quelques années	Lymphome non Hodgkinien	Hydantoïne Butobarbital Carbamazépine IEC Amiloride D-pénicillamine
Acné	Acné de survenue tardive		Acné juvénile, prémenstruelle, ou cosmétique	Corticostéroïdes Androgènes Hydantoïnes Lithium Dérivés halogénés Contraception œstroprogestative Inhibiteurs EGFR

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion : EGFR : *endothelial growth factor receptor* ; PUVA : photothérapie par ultraviolets A ; EPF : érythème pigmenté fixe ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; SJS : syndrome de Steven-Johnson ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; AGEP : *acute generalized exanthematous pustulosis.*

Annexe 3.Différentes méthodes d'imputabilité (AgbabiakaTB 2008)

Author	TTO/ temp seq	Prev exp/ drug info	Alt aetiol cands	Drug level / evidence of OD	Chall-enge	De-chall	Re-chall	Response pattern to drug	Confirmed by lab evidence	Con-comitant drugs	Background epidemiol /clin info	ADR char/ mech	Other
Expert Judgement or Global Introspection													
Wilholm[10]	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	x	✓	x	×	×
WHO & UMC[5]	✓	×	×	✓	×	×	✓	×	✓	×	×	×	✓
Miremont et al.[11]	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	✓	✓	×	✓	×
Arimone et al.[7]	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	✓	×	×	×	✓
Algorithms													
Irey[12]	✓	×	×	✓	x	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×
Karch and Lasagna[13]	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×
Dangoumau et al.[14]	×	×	✓	✓	×	✓	✓	✓	×	×	×	×	×
Begaud et al.[15]	×	×	✓	✓	×	✓	✓	✓	×	×	×	×	×
Kramer et al.[16]	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×
Blanc et al.[17]	✓	×	×	×	✓	×	×	×	✓	×	×	×	×
Emanueli and Sacchetti[18]	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×
Naranjo et al.[19]	×	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	×	×	×	×
Jones[20]	×	✓	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×
Evreux et al.[21]	✓	✓	✓	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×
Kitaguchi et al.[22]	✓	×	✓	×	×	✓	×	✓	×	×	×	×	×
Lagier et al.[23]	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓
Cornelli[24]	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	×	✓	×	×	×
Stephens[25]	×	×	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	×	×	×
Castle[26]	✓	×	✓	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	×	×
Turner[27]	✓	×	×	×	×	✓	✓	×	×	×	✓	×	×
Venulet et al.[28]	×	✓	×	✓	×	✓	✓	×	×	✓	×	×	✓
Loupi et al.[29]	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Stricker et al.[30]	×	✓	×	✓	×	×	×	×	✓	×	×	×	×
Benichou and Danan[31]	✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓	×	✓	×	×
Hoskins and Mannino[32]	✓	×	×	×	×	✓	✓	×	×	×	✓	✓	×
Danan and Benichou[33]	✓	×	✓	×	×	×	×	✓	✓	×	✓	×	×
Hsu and Stoll[34]	×	✓	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×
Maria and Victorino[35]	✓	✓	✓	✓	×	×	×	✓	✓	×	×	✓	×
Koh and Shu[36]	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×
Horn et al.[37]	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓
Probabilistic/Bayesian Approaches													
Marshford[38]	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×	×	✓
Lane et al.[39]	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	✓	×	×	✓	×
Hutchinson et al.[40,41]	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	✓	✓	×	×	×
Lanctot et al.[42]	✓	✓	×	×	×	✓	✓	×	×	×	✓	✓	×

ADR char/mech = characteristics/mechanisms of ADR; **Alt aetiol cands** = alternative aetiological candidates; **Background epidemiol/clin info** = background epidemiological or clinical information; **Dechall** = dechallenge; **OD** = overdose; **Other** = other factors; **Prev exp/drug info** = previous experience or information on drug; **Rechall** = rechallenge; **Temp seq** = temporal sequence; **TTO** = time to onset.

Annexe 4. Méthode de Naranjo (Eiden C 2009)

Annexe 4a. Questionnaire de Naranjo

Question	Oui	Non	Ne Sait pas
1. Existe-t-il des rapports concluants antérieurs sur cette réaction?	+1	0	0
2. L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspect?	+2	+1	0
3.L'événement indésirable s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antagoniste spécifique?	+1	0	0
4. L'événement indésirable est-il réapparu lors de la nouvelle administration du médicament?	-1	+2	0
5. Y a-t-il d'autres causes qui auraient pu causer la réaction?	-1	+1	0
6. La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été administré?	+1	0	0
7. La drogue a-t-elle été détectée dans le sang ou d'autres liquides à des concentrations connues pour être toxiques?	+1	0	0
8. La réaction était elle plus grave lorsque la dose était augmentée ou moins sévère lorsque la dose était diminuée ?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une exposition antérieure ?	+1	0	0
10. L'évènement indésirable a-t-il été confirmé par des preuves objectives ?	+1	0	0

Annexe 4b. Interprétation des scores de Naranjo

Score	Interprétation des scores
Score total> 9	Certain. La réaction (1) suivait une séquence temporelle raisonnable après un médicament ou dans laquelle un niveau de médicament toxique avait été établi dans les liquides ou les tissus corporels, (2) suivait une réponse reconnue au médicament suspecté, et (3) était confirmée par retirant le médicament et réapparaissait lors de la réexposition.
Score total de 5 à 8	Probable. La réaction (1) a suivi une séquence temporelle raisonnable après un médicament, (2) a suivi une réponse reconnue au médicament suspecté, (3) a été confirmée par sevrage mais pas par exposition au médicament, et (4) ne pouvait être raisonnablement expliquée par les caractéristiques connues de l'état clinique du patient.
Score total de 1 à 4	Possible. La réaction (1) suivait une séquence temporelle après un médicament, (2) suivait éventuellement un schéma reconnu du médicament suspecté et (3) pourrait être expliquée par les caractéristiques de la maladie du patient.
Score total ≤0	Douteux. La réaction était probablement liée à des facteurs autres qu'un médicament.

Annexe 5. Méthode Française d'imputabilité (Arimone Y 2011)

Annexe 5 a. Table de décision des critères chronologiques.

Administration du médicament	**Délai d'apparition de l'effet**						
	Suggestif			*Compatible (ni suggestif, ni incompatible)*			*Incompatible*
Évolution de l'effet	**Ré-administration du médicament**						
	R(+)	**R(0)**	**R(-)**	**R(+)**	**R(0)**	**R(-)**	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	**C3**	**C3**	**C1**	**C3**	**C2**	**C1**	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	**C3**	**C2**	**C1**	**C3**	**C1**	**C1**	**C0**
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	

Annexe 5b. Table de décision des critères sémiologiques.

Sémiologie clinique ou paraclinique	**Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament**	**Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament**	**Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé**

*** Évocatrice en raison :**
des propriétés pharmacologiques du médicament,
de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage,
de la localisation des effets observés

AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	**Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique**								
	L(+)	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**	**L(+)**	**L(0)**	**L(-)**
Absente après 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**

Annexe 5 c. Score d'imputabilité intrinsèque.

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2	I 2
C2S1	I 2
C2S2	I 3
C1S3	I 4
C3S1	I 4
C2S3	I 5
C3S2	I 5
C3S3	I 6

Annexe 5 d. Score d'imputabilité extrinsèque.

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.

Annexe 6. Méthode d'ALDEN (Bellón T 2020)

Critère	Valeurs		Règles à appliquer
Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction (jour J)	Suggestif	+3	De 5 à 28 jours
	Compatible	+2	De 29 à 56 jours
	Possible	+1	De 1 à 4 jours
	Peu probable	-1	> 56 jours
	Exclu	-3	Prise du médicament le jour même ou après l'éruption
	Si réaction antérieure similaire au même médicament : Suggestif +3 : de 1 à 4 jours ; Possible +1 : de 5 à 56 jours		
Présence du médicament dans le système le jour J	Certaine	0	Maintien du médicament jusqu'au jour J ou arrêt à un temps $t < 5.t_{1/2}$ avant le jour J
	Douteuse	-1	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ mais dysfonction rénale ou hépatique ou s uspicion d'interaction médicamenteuse
	Exclue	-3	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ sans dysfonction rénale ou hépatique ni interaction médicamenteuse suspectée
Pré-challenge / rechallenge	Spécifique positif pour le médicament et la pathologie	+4	SJS ou NET après prise d'un même médicament
	Spécifique positif pour le médicament ou la pathologie	+2	SJS ou N ET après prise d'un médicament similaire ou réaction cutanée différente avec le même médicament
	Positif mais aspécifique	+1	Réaction cutanée différente après prise d'un médicament similaire
	Pas fait / Inconnu	0	Prise antérieure inconnue du médicament
	Négative	-2	Exposition au médicament sans aucune réaction
Déchallenge	Neutre	0	Arrêt du médicament (ou inconnu)
	Négatif	-2	Maintien du médicament sans préjudice
Notoriété du médicament	Fortement associé	+3	Médicament considéré à haut risque
	Associé	+2	Médicament avec risque certain mais plus faible
	Suspecté	+1	Rapports antérieurs nombreux, épidémiologie ambiguë
	Inconnu	0	Toutes les autres molécules (dont AMM récente)
	Non suspecté	-1	Aucune évidence d'association publiée
Score intermédiaire : -11 à 10			
Autres causes	Possible	-1	
Ranger tous les médicaments selon leur score intermédiaire. Si au moins un médicament possède un score intermédiaire >3, ôter un point à chaque autre médicament pris par le patient (une autre cause est plus probable).			
Score final -12 à 10			

- Score <0 : Très peu probable
- Score entre 0 et 1 : Peu probable
- Score entre 2 et 3 : Possible
- Score entre 4 et 5 : Vraisemblable
- Score ≥ 6 : Très vraisemblable

Annexe 7. Méthodes d'imputabilité médicamenteuses spécifiques en hépatotoxicité (Teschke R 2013)

Méthode d'évaluation de la causalité	Spécificité du foie	Evaluation prospective	Evaluation rétrospective	Applicabilité aux Lésions hépatiques induites par les médicaments
RUCAM qualitative	+	+	-	-
Méthode qualitative du CIOMS	+	+	-	-
Echelle du CIOMS	+	+	-	+
Echelle MV	+	+	-	-
Méthode AD	+	+	-	-
Méthode ARD	+	+	-	-
Echelle du TTK	+	+	-	-
Approche ad hoc	+	+	-	-
Méthode DILIN	+	-	+	+
Opinion d'expert	+	-	+	+

Méthode AD : méthode Aithal et Day. **Méthode ARD :** méthode d'Aithal, Rawlins et Day.
CIOMS: Conseil des organisations internationales des sciences médicales. méthode **DILIN:** Drug Induced Liver Injury Network. **L'échelle MV :** échelle des auteurs Maria et Victorino. **RUCAM :** Méthode d'évaluation de la causalité de l'Uclaf de Roussel. **L'échelle TTK :** échelle de Takikawa, Takamori, Kumagi et al..

Annexe 8. Méthode CIOMS (Lucena MI 2009)

Annexe 8 a. Méthode CIOMS pour évaluation de l'atteinte hépatocellulaire

Items for hepatocellular injury	Score	Result
1 Time to onset from the beginning of the drug/herb		
5-90 d (rechallenge: 1-15 d)	2	-
< 5 or > 90 d (rechallenge: > 15 d)	1	-
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
⩽ 15 d (except for slowly metabolized chemicals: > 15 d)	1	-
2 Course of ALT after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALT peak and N		
Decrease ⩾ 50 % within 8 d	3	-
Decrease ⩾ 50 % within 30 d	2	-
No information or continued drug/herb use	0	-
Decrease ⩾ 50 % after the 30th day	0	-
Decrease < 50 % after the 30th day or recurrent increase	-2	-
3 Risk factors		
Alcohol use (drinks/d: > 2 for women, > 3 for men)	1	-
Alcohol use (drinks/d: ⩽ 2 for women, ⩽ 3 for men)	0	-
Age ⩾ 55 yr	1	-
Age < 55 yr	0	-
4 Concomitant drug(s) or herbs(s)		
None or no information	0	-
Concomitant drug or herb with incompatible time to onset	0	-
Concomitant drug or herb with compatible or suggestive time to onset	-1	-
Concomitant drug or herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset	-2	-
Concomitant drug or herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	-3	-
5 Search for non drug/herb causes	Tick if negative	-
Group Ⅰ (6 causes)		
Anti-HAV-IgM	□	-
HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA	□	-
Anti-HCV, HCV-RNA	□	-
Hepatobiliary sonography/colour doppler sonography of liver vessels/endosonography/CT/MRC	□	-
Alcoholism (AST/ALT ⩾ 2)	□	-
Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	□	-
Group Ⅱ (6 causes)		
Complications of underlying disease(s) such as sepsis, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	□	-
Infection suggested by PCR and titer change for CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	□	-
EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	□	-
HEV (anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG)	□	-
HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	□	-
VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	□	-
Evaluation of group Ⅰ and Ⅱ		
All causes-groups Ⅰ and Ⅱ - reasonably ruled out	2	-
The 6 causes of group Ⅰ ruled out	1	-
5 or 4 causes of group Ⅰ ruled out	0	-
Less than 4 causes of group Ⅰ ruled out	-2	-
Non drug or herb cause highly probable	-3	-
6 Previous information on hepatotoxicity of the drug/herb		
Reaction labelled in the product characteristics	2	-
Reaction published but unlabelled	1	-
Reaction unknown	0	-
7 Response to unintentional readministration		
Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure	3	-
Doubling of ALT with the drug(s) and herb(s) already given at the time of first reaction	1	-
Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	-
Other situations	0	-
Total score for patient		

The CIOMS scale is based on the original CIOMS scale[21] and was adapted from previous modifications[4,14,23,24,44,45]. The above items specifically refer to the hepatocellular type of injury rather than to the cholestatic or mixed type (shown in Table 2). Regarding risk factor of alcohol use, 1 drink commonly contains about 10 g ethanol and details were discussed recently[14,44,45]. ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; CMV: Cytomegalovirus; CT: Computer tomography; DILI: Drug induced liver injury; EBV: Epstein Barr virus; HAV: Hepatitis A virus; HBc: Hepatitis B core; HBsAg: Hepatitis B antigen; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; HEV: Hepatitis E virus; HILI: Herb induced liver injury; HSV: Herpes simplex virus; MRC: Magnetic resonance cholangiography; N: Upper limit of the normal range; VZV: Varicella zoster virus. Total score and resulting causality grading: ⩽ 0: Excluded; 1-2: Unlikely; 3-5: Possible; 6-8: Probable; ⩾ 9: Highly probable.

Annexe 8 b. Méthode CIOMS pour évaluation de l'atteinte cholestatique ou mixte

Items for cholestatic or mixed injury	Score	Result
1 Time to onset from the beginning of the drug/herb		
5-90 d (rechallenge: 1-90 d)	2	-
< 5 or > 90 d (rechallenge: > 90 d)	1	-
Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb		
⩽ 30 d (except for slowly metabolized chemicals: > 30 d)	1	-
2 Course of ALP after cessation of the drug/herb		
Percentage difference between ALP peak and N		
Decrease ⩾ 50 % within 180 d	2	-
Decrease < 50 % within 180 d	1	-
No information, persistence, increase, or continued drug/herb use	0	-
3 Risk factors		
Alcohol use (drinks/d: > 2 for women, > 3 for men) or pregnancy	1	-
Alcohol use (drinks/d: ⩽ 2 for women, ⩽ 3 for men)	0	-
Age ⩾ 55 yr	1	-
Age < 55 yr	0	-
4 Concomitant drug(s) or herbs(s)		
None or no information	0	-
Concomitant drug or herb with incompatible time to onset	0	-
Concomitant drug or herb with compatible or suggestive time to onset	-1	-
Concomitant drug or herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset	-2	-
Concomitant drug or herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	-3	-
5 Search for non drug/herb causes	Tick if negative	-
Group Ⅰ (6 causes)		
Anti-HAV-IgM	□	-
HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA	□	-
Anti-HCV, HCV-RNA	□	-
Hepatobiliary sonography/colour doppler sonography of liver vessels/endosonography/CT/MRC	□	-
Alcoholism (AST/ALT ⩾ 2)	□	-
Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease)	□	-
Group Ⅱ (6 causes)		
Complications of underlying disease(s) such as sepsis, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases	□	-
Infection suggested by PCR and titer change for CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG)	□	-
EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG)	□	-
HEV (anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG)	□	-
HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG)	□	-
VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	□	-
Evaluation of group Ⅰ and Ⅱ		
All causes-groups Ⅰ and Ⅱ - reasonably ruled out	2	-
The 6 causes of group Ⅰ ruled out	1	-
5 or 4 causes of group Ⅰ ruled out	0	-
Less than 4 causes of group Ⅰ ruled out	-2	-
Non drug or herb cause highly probable	-3	-
6 Previous information on hepatotoxicity of the drug/herb		
Reaction labelled in the product characteristics	2	-
Reaction published but unlabelled	1	-
Reaction unknown	0	-
7 Response to unintentional readministration		
Doubling of ALP with the drug/herb alone, provided ALP below 5N before reexposure	3	-
Doubling of ALP with the drug(s) and herb(s) already given at the time of first reaction	1	-
Increase of ALP but less than N in the same conditions as for the first administration	-2	-
Other situations	0	-
Total score for patient		

The CIOMS scale presented in this table is designed specifically for the cholestatic or mixed type of liver injury rather than for the hepatocellular type, which differs in a few items and is presented separately in Table 1. Additional details and abbreviations are provided in the legend of Table 1. Abbreviation: ALP, Alkaline phosphatase. Total score with resulting causality grading: ⩽ 0, excluded; 1-2, unlikely; 3-5, possible; 6-8, probable; ⩾ 9, highly probable.

Annexe 9. Fiche de déclaration du service de Pharmacovigilance EHUO

Annexe 9a.Fiche de déclaration de Pharmacovigilance (recto)

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
Etablissement Hospitalier Universitaire 1 novembre 1954 - ORAN
Service de pharmacovigilance
Pr. H. TOUMI

Fiche de pharmacovigilance

1. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT :

Nom et prénom:……..

Age :…… poids :…… Taille:……

Numéro de téléphone : ……

Date d'hospitalisation ou de consultation : ……

Antécédents médicaux et autres renseignements pertinents (allergie, grossesse, consommation de tabac/alcool, dysfonctionnement hépatique /rénale etc.) :……

……

……

2. HISTORIQUE MEDICAMENTEUX :

A. Médicament (s) :

DCI/nom commercial	N° de lot	Posologie journalière et voie d'administration	Chronologie du traitement		Indications	Cocher le médicament suspect
			Début	Fin		

B. Autres traitements:

	Cochez la thérapie administrée	Début	Fin	Préciser
Phytothérapie				
Complément alimentaire				
Vaccins				
Autres				

Annexe 9b. Fiche de déclaration de Pharmacovigilance (Verso)

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
Etablissement Hospitalier Universitaire 1 novembre 1954 - ORAN
Service de pharmacovigilance
Pr. H. TOUMI

3. INFORMATIONS SUR LA REACTION INDESIRABLE :

Date de l'apparition d'effet indésirable	……
Nature de la réaction indésirable (Description précise)	…… …… …… …… ……

Gravité de l'effet indésirable :

☐ Décès Date : ……
☐ Mise en jeu du pronostic vital
☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
☐ Anomalie ou manifestation congénitale
☐ Incapacité
☐ Autre situation médicale grave
☐ Non grave

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable	…… …… ……
Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(s) : Diagnostic différentiel	…… …… ……
Mesures thérapeutiques prises **Instauration d'un traitement symptomatique :** ☐ Oui ☐ Non Le(s)quel(s) :…… …… Date d'administration :……	**Evolution** ☐ Amélioration de l'état clinique ☐ Etat clinique stationnaire ☐ Aggravation de l'état clinique ☐ Inconnue
Arrêt d'un médicament suspect : ☐ Oui ☐ Non Le(s)quel(s) :…… …… Date d'arrêt : ……	☐ Amélioration de l'état clinique ☐ Etat clinique stationnaire ☐ Aggravation de l'état clinique ☐ Inconnue
Réadministration d'un médicament arrêté ☐ Oui Non Le(s)quel(s) :…… …… Date de réadministration : ……	☐ Amélioration de l'état clinique ☐ Etat clinique stationnaire ☐ Aggravation de l'état clinique ☐ Inconnue
Autres mesures thérapeutiques : …… ……	☐ Amélioration de l'état clinique ☐ Etat clinique stationnaire ☐ Aggravation de l'état clinique ☐ Inconnue

4. INFORMATION SUR LE NOTIFICATEUR

Nom et prénom :……Téléphone :……Courriel :……
Profession : ☐ Médecin ☐ pharmacien ☐ Patient ☐ Autres
Grade :…… Le service d'exercice:……
La date de déclaration : …../…../……..

Annexe 10. Questionnaire destiné aux professionnels de santé sur la pharmacovigilance (1/2)

Questionnaire destiné aux professionnels de santé sur la pharmacovigilance

Afin d'évaluer la pratique de la pharmacovigilance à l'EHU Oran, nous vous prions de bien vouloir répondre à ce questionnaire anonyme, destiné à l'ensemble du corps médical et paramédical.

Partie 01 : Renseignements généraux

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin **Age :** ..... **(ans)**

Fonction :

☐ Médecin généraliste. ☐ Pharmacien spécialiste. ☐ Sage-femme.
☐ Médecin spécialiste. ☐ Surveillant médical. ☐ Infirmier.
☐ Pharmacien généraliste. ☐ Préparateur en pharmacie. ☐ Autre (préciser) :.....

Grade :

☐ Résident. ☐ Maitre-assistant. ☐ Maitre de conférences B.
☐ Assistant. ☐ Maitre de conférence A. ☐ Professeur.
☐ Autre (Préciser) : .....

Nombre d'années d'exercice : ..... **(ans)**

Service d'exercice : .....

Partie 02 : Connaissances en Pharmacovigilance

Avez-vous des connaissances sur les effets indésirables ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, à votre connaissance c'est quoi un effet indésirable ?

☐ Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant même aux posologies normalement utilisées.
☐ Réaction nocive résultant seulement d'un mésusage du médicament.
☐ Réaction nocive qui se produit seulement lorsque le patient prend un médicament à une dose élevée.
☐ Réaction nocive qui se produit seulement lorsque le patient prend un médicament sans avis médical.

Avez-vous des connaissances sur la pharmacovigilance ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, à votre connaissance c'est quoi la pharmacovigilance ?

☐ Le suivi thérapeutique pharmacologique d'un médicament.
☐ La science liée à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments.
☐ La science qui identifie, mesure et compare les coûts et les conséquences de la pharmacothérapie.
☐ L'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Quels médicaments faut-il suivre dans le cadre de la pharmacovigilance ?

☐ Nouvelles molécules. ☐ Anciennes molécules. ☐ Toutes les molécules. ☐ Ne sait pas.

La déclaration des effets indésirables est-elle obligatoire pour les professionnels de santé ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Qui peut déclarer les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance ?

☐ Médecin. ☐ Infirmier. ☐ Ne sait pas.
☐ Pharmacien. ☐ Sage-femme. ☐ Autre(s) (préciser) : .....
☐ Dentiste. ☐ Patient.

Quel type d'effet indésirable faut-il déclarer ?

☐ Effet sévère ou grave. ☐ Effet d'un médicament commercialisé depuis peu.
☐ Effet qui apparaît rapidement après début du traitement. ☐ Effet d'un médicament générique.
☐ Effet rare/ inattendu ou inconnu. ☐ Tous les effets indésirables.
☐ Effet dont la fréquence a augmenté. ☐ Ne sait pas.

Annexe 10. Questionnaire destiné aux professionnels de santé sur la pharmacovigilance (2/2)

Partie 03 : Attitudes et Pratiques en Pharmacovigilance

Pensez-vous qu'il soit nécessaire de déclarer les effets indésirables des médicaments ? ☐Oui ☐Non ☐Ne sait pas

A votre avis, la déclaration des effets indésirables augmente-elle la sécurité des patients ? ☐Oui ☐Non ☐Ne sait pas

Existe-t-il un service de Pharmacovigilance à l'EHU Oran ? ☐Oui ☐Non ☐Ne sait pas

Rencontrez-vous des effets indésirables au sein de votre service ? ☐Souvent ☐Parfois ☐Rarement ☐Jamais

Quels sont les effets indésirables les plus fréquents dans votre pratique ?

☐ Toxidermie (Allergie). ☐ Hématotoxicité. ☐ Insuffisance rénale.

☐ Hépatotoxicité. ☐ Cardiotoxicité. ☐ Troubles gastriques.

☐ Autre(s) (préciser) : .....

Si oui, les notifiez-vous dans le dossier médical du patient ? ☐Oui ☐Non

les déclarez-vous ☐ Non. ☐ Oui, tous les effets indésirables.

☐ Oui, certains : Le(s) quel (s) ? ☐Effets graves ☐Effets inconnus ☐Effets rares

Avez-vous au niveau de votre service un document relatif à la déclaration des effets indésirables (formulaire de déclaration, coordonnées du service de pharmacovigilance…) ? ☐Oui ☐Non ☐Ne sait pas

☐ Autre(s) (préciser) : .....

A qui déclarez-vous les effets indésirables ?

☐ Service de pharmacovigilance. ☐ Pharmacie centrale. ☐ Autre(s) (préciser) : .....

☐ Directeur général. ☐ Laboratoire pharmaceutique.

☐ Chef de service. ☐ Collègue.

Combien de fois avez-vous déjà déclaré un effet indésirable ? ..... **(Fois)**

Quels sont les freins à la déclaration des effets indésirables ?

☐ Incertitude de la relation effet indésirable-médicament. ☐ Peur d'un litige ou d'une enquête.

☐ Manque de temps. ☐ Ignorance des obligations de déclaration.

☐ Manque d'intérêt. ☐ Méconnaissance des modalités de déclaration.

☐ Effet connu, fréquent, bénin et/ou gérable. ☐ Méconnaissance de l'aboutissement de la déclaration.

☐ La déclaration d'un cas n'apporte rien. ☐ Complexité de la fiche de déclaration.

☐ Autre(s) (préciser) : .....

Partie 04 : Avis et attentes sur la pharmacovigilance

D'après vous, quel serait le meilleur moyen pour faciliter la déclaration ?

☐ Déclaration informatisée (logiciel, application, ...). ☐ Envoi d'un représentant du service de pharmacovigilance.

☐ Déclaration par appel téléphonique.

☐ Déclaration par des fiches simplifiées. ☐ Autre(s) (préciser) : .....

Si vous déclarez un cas de pharmacovigilance, quelles seraient vos attentes ?

☐ Identification du médicament en cause. ☐ Informations sur l'effet indésirable.

☐ Gestion de l'effet indésirable. ☐ Alerte sanitaire.

☐ Retrait/substitution du produit. ☐ Autre(s) (préciser) : .....

Dans le cas où vous avez déclaré au service de pharmacovigilance, comment avez-vous trouvé la réponse de ce dernier à votre déclaration ?

☐ Répondant à toutes vos attentes. ☐ Insuffisante. ☐ Vous n'avez pas reçu une réponse.

☐ Suffisante. ☐ Incompréhensible. ☐ Autre(s) (préciser) : .....

Le délai de réponse à votre déclaration vous a paru : ☐Rapide. ☐Satisfaisant. ☐ Long.

Pensez-vous que votre formation était suffisante sur la déclaration des effets indésirables ? ☐Oui ☐Non ☐Ne sait pas

Seriez-vous intéressé de participer à une journée de formation sur la pharmacovigilance ? ☐ Oui ☐Non ☐Ne sait pas

Suggestions et remarques : .....

Annexe 11. Version traduite de l'échelle CIOMS pour le type hépatocellulaire des lésions hépatiques induites par les médicaments / les plantes

Items pour la lésion hépatocellulaire	Score
1. Délai d'apparition depuis le début du médicament / de la plante	
5 à 90 jours (rechallenge: 1 à 15 jours)	+2
<5 ou> 90 j (rechallenge:> 15 j)	+1
Alternative: Délai d'apparition de l'arrêt du médicament / de la plante ≤ 15 j (sauf pour les produits chimiques à métabolisme lent:> 15 j)	+1
2. Évolution de l'ALAT après l'arrêt du médicament / de la plante (Différence en pourcentage entre le pic d'ALAT et la N)	
Diminution ≥ 50% dans les 8 jours	+3
Diminution ≥ 50% dans les 30 jours	+2
Aucune information ou utilisation continue de médicaments / plante	0
Diminution ≥ 50% après le 30e jour	0
Diminution <50% après le 30e jour ou augmentation récurrente	-2
3. facteurs de risque	
Consommation d'alcool (boissons / j:> 2 pour les femmes,> 3 pour les hommes)	+1
Consommation d'alcool (boissons / j: ≤ 2 pour les femmes, ≤ 3 pour les hommes)	0
Âge ≥ 55 ans	+1
Âge <55 ans	0
4. médicament (s) ou plante (s) concomitante (s)	
Aucun(e) ou aucune information	0
Médicament ou plante concomitant(e) dont le délai d'apparition est incompatible	-1
médicament ou plante concomitant(e) dont le délai d'apparition est compatible ou suggestif	-2
Médicament ou plante concomitant(e) appelé hépatotoxine et dont le temps d'apparition est compatible ou suggestif	-3
Médicament ou plante concomitant(e) avec des preuves de son rôle dans ce cas (test positif de reprise ou test validé)	
5. Recherche de causes non médicamenteuses	
Groupe Ⅰ (6 causes) - Anti-VHA-IgM -AgHBs,IgM anti-HBc, ADN du VHB -Anti-VHC, ARN-VHC -Sonographie hépatobiliaire / échographie Doppler couleur des vaisseaux du foie / endosonographie / Cholangiographie par résonance magnétique - Alcoolisme (ASAT / ALAT ≥ 2) - Antécédents d'hypotension récente aiguë (particulièrement si maladie cardiaque sous-jacente)	

Groupe Ⅱ (6 causes) - Complications de maladie (s) sous-jacente telle que sepsie, hépatite auto-immune, hépatite chronique B ou C, biliaire primitive cirrhose ou cholangite sclérosante, maladies génétiques du foie - Infection : CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG) EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG) VHE (anti-VHE-IgM, anti-VHE-IgG) HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG) VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	
Évaluation du groupe Ⅰ et Ⅱ	
Toutes les causes du groupe Ⅰ et Ⅱ - raisonnablement exclus	+2
Les 6 causes du groupe Ⅰ exclues	+1
5 ou 4 causes du groupe Ⅰ exclues	0
Moins de 4 causes du groupe Ⅰ exclues	-2
Cause non probable de la drogue ou de la plante	-3
6 .Informations précédentes sur l'hépatotoxicité du médicament / de la plante	
Réaction étiquetée dans le RCP	+2
Réaction publiée mais non marquée	+1
Réaction inconnue	0
7 .Réponse à une réadministration non intentionnelle	
Doublement de l'ALAT avec le médicament / la plante seule, à condition que l'ALAT soit inférieur à 5 N avant la nouvelle exposition	+3
Doublement de l'ALAT avec le(s) médicament(s) et la (les) plante(s) déjà administré au moment de la première réaction	+1
Augmentation del' ALAT mais inférieure à N dans les mêmes conditions que pour la première administration	-2
Autres situations	0
Score total pour le patient	

VHA: Virus de l'hépatite A; HBc: cœur de l'hépatite B; HBsAg: antigène de surface de l'hépatite B ; VHB: virus de l'hépatite B; VZV: virus varicelle-zona.

Score final:

< 0, exclue;
1–2, improbable;
3–5, possible;
6–8, probable;
> 9 très probable.

Annexe 12. Version traduite de l'échelle CIOMS pour le type cholestatique ou mixte des lésions hépatique induites par les médicaments/les plantes.

Items pour les lésions cholestatiques ou mixtes	Score
1. Délai d'apparition depuis le début du médicament / de la plante	
5 à 90 jours (rechallenge: 1 à 90 jours)	+2
<5 ou> 90 j (rechallenge:> 90 j)	+1
Alternative: Délai d'apparition de l'arrêt du médicament / de la plante ≤ 30 j (sauf pour les produits chimiques à métabolisme lent:> 30 j)	+1
2. Evolution du PAL après l'arrêt du médicament / de la plante (Différence en pourcentage entre le pic de PAL et N)	
Diminution ≥ 50% en 180 jours	+2
Diminution <50% dans les 180 jours	+1
Pas d'information, persistance, augmentation ou consommation continuede médicament(s) / plante (s)	0
3. facteurs de risque	
Consommation d'alcool (boissons / j:> 2 pour les femmes,> 3 pour les hommes) ou grossesse	+1
Consommation d'alcool (boissons / j: ≤ 2 pour les femmes, ≤ 3 pour les hommes)	0
Âge ≥ 55 ans	+1
Âge <55 ans	0
4. médicament (s) ou plante (s) concomitant(es)	
Aucun(e) ou aucune information	0
Médicament ou plante concomitant(e) dont le délai d'apparition est incompatible	0
Médicament ou plante concomitant(e) dont le délai d'apparition est compatible ou suggestif	-1
Médicament ou plante concomitant(e) appelé hépatotoxique et dont le temps d'apparition est compatible ou suggestif	-2
Médicament ou plante concomitant(e) avec des preuves de son rôle dans ce cas(test positif de reprise ou de validation)	-3
5. Recherche de causes non médicamenteuses / herbes	
Groupe Ⅰ (6 causes) Anti-VHA-IgM AgHBs, IgM anti-HBc, ADN du VHB Anti-VHC, ARN-VHC Sonographie hépatobiliaire / échographie Doppler couleur des vaisseaux du foie / endosonographie / CT / MRC Alcoolisme (ASAT / ALAT ≥ 2) Antécédents d'hypotension récente aiguë (particulièrement si maladie cardiaque sous-jacente)	
Groupe Ⅱ (6 causes) Complications de maladie (s) sous-jacente telle que sepsie, hépatite auto-	

immune,hépatite chronique B ou C, cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante, maladies génétiques du foie Infection : CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG) EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG) VHE (anti-VHE-IgM, anti-VHE-IgG) HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG) VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG)	
Évaluation du groupe Ⅰ et Ⅱ	
Toutes les causes du groupe Ⅰ et Ⅱ - raisonnablement exclus	+2
Les 6 causes du groupe Ⅰ exclues	+1
5 ou 4 causes du groupe Ⅰ exclues	0
Moins de 4 causes du groupe Ⅰ exclues	-2
Cause non probable de la drogue ou des plantes	-3
6. Informations précédentes sur l'hépatotoxicité du médicament / de l'herbe	
Réaction étiquetée dans le RCP	+2
Réaction publiée mais non marquée	+1
Réaction inconnue	0
7. Réponse à une réadministration non intentionnelle	
Doublement du PAL avec le médicament / la plante seule, à condition que PAL soit inférieur à 5 N avant la nouvelle exposition	+3
Doublement du PAL avec le ou les médicaments et la ou les plantes déjà administrés au moment de la première réaction	+1
Augmentation du PAL mais inférieure à N dans les mêmes conditions que pourla première administration	-2
Autres situations	0
Score total pour le patient	

Score final:
< 0, exclue;
1–2, improbable;
3–5, possible;
6–8, probable;
>9 très probable.

Résumé

Résumé

Introduction : Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont une des causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Pour faire face à ce risque iatrogène médicamenteux, de nombreux pays se sont dotés de systèmes de pharmacovigilance chargés de surveiller la survenue d'EIM.
Le bon fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur un processus incluant différentes étapes : le recueil des données, l'analyse des cas et enfin la prise de décisions.
Le recueil des EIM est une étape capitale du processus de la pharmacovigilance et s'appuie essentiellement sur leur notification spontanée. Néanmoins, la qualité hétérogène des déclarations et la sous-notification restent les principales limites de ce système. De plus, l'identification du médicament incriminé, étape clé dans la prise en charge des patients, reste difficile à réaliser et suscite toujours plus de débats et de polémiques.
L'informatisation du processus de la pharmacovigilance parait une des principales interventions proposée dans la littérature pour surmonter les insuffisances observées et semblerait en avoir un impact positif. Dans ce contexte, et comme l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran (EHUO) dispose d'un service de Pharmacovigilance, le présent travail avait pour objectif principal le développement d'un outil informatique pour la gestion des EIM.

Matériels et méthodes : Ce projet a nécessité 4 années d'études (du 1 Septembre 2017 au 31 Aout 2021) et s'est déroulé en 4 étapes à l'EHUO. Dans l'étape 1, une étude rétrospective avait pour objet la description des EIM et l'évaluation de la notification dans cet établissement. A travers une étude CAP, l'étape 2 visait é à identifier les facteurs associés à la notification des EIM chez les professionnels de santé. L'étape 3 consistait à comparer différentes méthodes d'imputabilité pour choisir la méthode la plus adaptée aux différents EIM. La dernière étape était consacrée à la conception et l'implémentation de l'outil informatique.

Résultats et discussion : L'informatisation de la déclaration des EIM et l'identification du médicament sont apparus prioritaires chez le personnel de santé interrogé. Pour répondre à ces attentes et lutter contre la sous-notification observée, l'application web développée « MedVigil-dz » permet d'assurer plusieurs fonctionnalités de base à savoir la déclaration des EIM et le calcul d'imputabilité automatique par la méthode CIOMS pour l'hépatotixicité médicamenteuse, l'ALDEN pour le NET et la Française pour les autres EIM. Le pharmacovigilant, peut valider le résultat obtenu, le compléter ou le modifier et proposer éventuellement une conduite à tenir ou une information pertinente sur le cas. Au final, un rapport de synthèse est généré automatiquement par l'application à l'intention du déclarant.
De plus, l'application permet de fournir un rapport d'activité du service de Pharmacovigilance.

Conclusion : Les bénéfices potentiels de « MedVigil-dz » sont multiples. Cette application aiderait à lutter contre la sous-notification des EIM et à mieux sécuriser la thérapeutique médicamenteuse. Elle permettrait également de mieux gérer l'EIM par l'identification du médicament en cause et la proposition d'une conduite à tenir appropriée.

Mots clés : EIM, Pharmacovigilance, outil informatique, gestions, sécurisation.

Summary

Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) are one of the causes of morbidity and mortality in the world. To deal with this iatrogenic drug risk, many countries have set up pharmacovigilance systems to monitor the occurrence of ADRs.
The effective functioning of pharmacovigilance is based on a process that includes different steps: data collection, case analysis and finally decision making.

The collection of ADRs is a crucial step in the pharmacovigilance process and relies mainly on spontaneous reporting. Nevertheless, the heterogeneous quality of reports and under-reporting remain the main limitations of this system. In addition, the identification of the incriminated drug, a key step in the management of patients, remains difficult to achieve and is increasingly the subject of debate and controversy.

Computerization of the pharmacovigilance process appears to be one of the main interventions proposed in the literature to overcome the observed shortcomings and would appear to have a positive impact. In this context, and since the Hospitalo-University Establishment of Oran (HUEO) has a Pharmacovigilance service, the main objective of this work was to develop a computer tool for the management of ADRs.

Materials and methods: This project required 4 years of study (September 1, 2017, to August 31, 2021) and was conducted in 4 steps at HUEO. In step 1, a retrospective study aimed at describing ADRs and assessing reporting in this institution. Through a CAP study, step 2 aimed to identify factors associated with ADR reporting among health professionals. Step 3 consisted in comparing different methods of attribution to choose the most appropriate method for the different ADRs. The last step was dedicated to the design and implementation of the computer tool.

Results and discussion: The computerization of ADR reporting and the identification of the incriminating drug appeared to be a priority for the health personnel interviewed. In order to meet these expectations and to fight against the observed under-notification, the web application developed "MedVigil-dz" allows to ensure several basic functionalities, such as the declaration of ADRs and the automatic calculation of imputability by the CIOMS method for drug-induced hepatotixicity, the ALDEN method for toxic epidermal necrolysis "TEN", and the French method for the other ADRs. The pharmacovigilant can validate the results obtained, complete or modify them, and possibly propose a course of action or relevant information on the case. Finally, a summary report is automatically generated by the application for the reporter. In addition, the application makes it possible to provide an activity report of the Pharmacovigilance service.

Conclusion: The potential benefits of "MedVigil-dz" are multiple. This application would help reduce the under-reporting of ADRs and improve the safety of drug therapy. It would also allow for better management of ADRs by identifying the drug involved and suggesting an appropriate course of action.

Keywords: ADRs, Pharmacovigilance, computer tool, management, security.

ملخص

مقدمة: تعد ردود الفعل الدوائية السلبية أحد أسباب الاعتلال والوفيات في جميع أنحاء العالم. ولمعالجة خطر العقاقير المسببة للتحلل هذه، لدى العديد من البلدان نظم للرقابة الدوائية لرصد حدوث العقاقير المعدلة وراثيا.

ويستند حسن سير المراقبة الدوائية على عملية تشمل مراحل مختلفة: جمع البيانات، تحليل الحالات، وأخيرا اتخاذ القرارات.

جمع ردود الفعل الدوائية السلبية هو خطوة حاسمة في عملية اليقظة الدوائية ويستند أساسا على إخطار عفوية. ومع ذلك، تظل النوعية غير المتجانسة للإعلانات وعدم الإبلاغ عن المعلومات هي التقييدات الرئيسية لهذا النظام. وبالإضافة إلى ذلك، لا يزال من الصعب تحديد الدواء المسبب، وهو خطوة رئيسية في رعاية المرضى، وهو موضوع نقاش وجدلي متزايد.

ويبدو أن حوسبة عملية المراقبة الدوائية هي أحد التدخلات الرئيسية المقترحة في الأدبيات للتغلب على أوجه القصور الملاحظة ويبدو أن لها أثرا إيجابيا. وفي هذا السياق، وبما أن المؤسسة الإستشفائية الجامعية وهران لديها قسم لليقظة الدوائية، كان الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تطوير أداة رقمية لإدارة التفاعلات الدوائية الضارة.

المواد والأساليب: تطلب هذا المشروع 4 سنوات من الدراسة (من 1 سبتمبر 2017 إلى 31 أغسطس 2021) وتم على 4 مراحل. على مستوى المؤسسة الإستشفائية الجامعية وهران. في الخطوة 1 ، تهدف دراسة بأثر رجعي إلى وصف التفاعلات الدوائية الضارة وتقييم الإخطار في هذه المؤسسة. من خلال دراسة CAP ، تهدف الخطوة 2 إلى تحديد العوامل المرتبطة بالإبلاغ عن التفاعلات الدوائية الضارة بين المتخصصين في الرعاية الصحية. تتكون الخطوة 3 من مقارنة طرق المساءلة المختلفة لاختيار الطريقة الأنسب للتفاعلات العكسية المختلفة للأدوية. تم تخصيص الخطوة الأخيرة لتصميم وتنفيذ تطوير أداة رقمية لإدارة التفاعلات الدوائية الضارة.

النتائج والمناقشة: يبدو أن حوسبة الإبلاغ عن التفاعلات الدوائية الضائرة وتحديد الدواء يمثلان أولوية بين العاملين الصحيين الذين تمت مقابلتهم. لتلبية هذه التوقعات ومحاربة نقص التقارير الملحوظة ، يوفر تطبيق الويب المطور "MedVigil-dz"العديد من الوظائف الأساسية ، وهي إعلان التفاعلات الدوائية الضارة والحساب التلقائي للمساءلة بواسطة CIOMS للسمية الكبدية للمخدرات و ALDEN لتحلل البشرة النخري السمي والطريقة الفرنسية للتأثيرات الضارة للأدوية الأخرى. يمكن للتيقظ الدوائي التحقق من النتيجة التي تم الحصول عليها أو استكمالها أو تعديلها وربما اقتراح مسار عمل أو معلومات ذات صلة بالحالة. في النهاية ، يتم إنشاء تقرير ملخص تلقائيًا بواسطة التطبيق للمسجل.

بالإضافة إلى ذلك ، يتيح التطبيق إمكانية تقديم تقرير نشاط لخدمة التيقظ الدوائي.

الخلاصة: الفوائد المحتملة لـ "MedVigil-dz" متعددة. سيساعد هذا التطبيق في محاربة عدم الإخطار بالتفاعلات الدوائية الضارة وتحسين العلاج الدوائي الآمن. كما أنه سيجعل من الممكن إدارة التفاعلات الدوائية العكسية بشكل أفضل من خلال تحديد الدواء المعني واقتراح مسار العمل المناسب.

الكلمات الرئيسية : التفاعلات الدوائية الضارة ، التيقظ الدوائي ، أداة تكنولوجيا المعلومات ، الإدارة ، الأمن.