



Mise en place des bases d'un système de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées : exemple de la République Dominicaine

Nicolas Thurin

► To cite this version:

Nicolas Thurin. 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

HAL Id: dumas-01109840

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109840>

Submitted on 27 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N°115

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Nicolas H. THURIN**
Né le 27 décembre 1990 à Bordeaux

Le 26 novembre 2014 à Bordeaux

**MISE EN PLACE DES BASES D'UN SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE DANS UN
PAYS A RESSOURCES LIMITEES, EXEMPLE DE LA REPUBLIQUE DOMINICAINE**

Directeurs de la thèse

Dr. Françoise HARAMBURU
Dr. Adrián PUELLO-GUERRERO

Jury

Dr. Marie BAUMEVIEILLE	Docteur en Pharmacie Maitre de Conférences Universitaire	Président
Dr. Françoise HARAMBURU	Docteur en Médecine Médecin des hôpitaux	Juge
Dr. Adrián PUELLO-GUERRERO	Docteur en Médecine Médecin-Epidémiologiste	Juge
Dr. Brigitte MILPIED	Docteur en Médecine Médecin des hôpitaux	Juge

Remerciements

A mes parents et grands parents qui m'ont élevés, soutenus, guidés, qui m'ont toujours laissé libre de mes choix et m'ont permis de réaliser tout ce que j'ai voulu entreprendre,

A Manon, Florent et toute ma famille pour m'avoir supporté et entouré durant toutes ces années,

A mes amis voileux, pour toutes ces belles navigations,

A mes amis français : Marc, Frank, Maximilien, Rémi, Carl, Pierre, Olivier et bien d'autres, grâce à qui ces années de fac n'ont pas été si désagréables,

A mis amigos españoles y dominicanos que me hicieron sentir como en casa mientras que estaba lejos de los míos : Luis, Adalberto, Jorge, Agustín, Alberto, Maite, Marcos, Antonio, Argeliz, Leo y muchos mas,

A toutes les autres personnes fantastiques que j'ai pu rencontrer lors de mes voyages,

A l'ensemble de mes professeurs de l'Université de Bordeaux et de la Universitat de València ainsi qu'à mes maîtres de stage,

A Madame le Docteur Françoise Haramburu qui a su m'aiguillé au cours de mes études et m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,

A Madame le Docteur Marie Baumevieille et Madame le Docteur Brigitte Milpied qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger mon travail,

A Monsieur le Docteur Adrián M. Puello Guerrero, maitre de stage, co-directeur de thèse et ami sans qui rien de tout cela n'aurait été possible,

A tous, merci infiniment.

Table des Matières

Remerciements	3
Liste des abréviations	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Introduction	12
Partie 1. Pharmacovigilance et effets indésirables médicamenteux : généralités	13
1. Historique de la pharmacovigilance : une succession de drames sanitaires.....	13
1.1. Les prémices de la pharmacovigilance.....	13
1.2. Le drame du thalidomide	13
1.3. L'affaire du diéthylstilbestrol	14
1.4. Les leçons tirées	14
2. La pharmacovigilance	15
2.1. Définition	15
2.2. Positionnement dans le circuit du médicament	16
2.3. Nécessités	17
2.3.1. Divergences entre les essais cliniques et la pratique clinique courante	17
2.3.2. Problèmes liés à l'industrie pharmaceutique.....	17
2.3.3. Changement des habitudes de consommation.....	18
2.4. Rôles et objectifs.....	18
2.5. Limites.....	19
3. Effets indésirables (EI)	19
3.1. Définitions.....	19
3.2. Différents types d'EI.....	20
3.2.1. EI inattendus	20
3.2.2. EI graves	20
3.2.3. Classification de Rawlins et Thompson et <i>ABCDE System</i>	20
3.3. Incidence et prévalence	22
3.3.1. EI conduisant à une hospitalisation.....	22
3.3.2. EI pendant l'hospitalisation.....	23
3.3.3. EI en milieu ambulatoire	23
3.4. Coût.....	23
3.4.1. Coût humain	23
3.4.2. Coût financier	24
4. La pharmacovigilance en France	24
4.1. Réglementation.....	24
4.2. Les acteurs	24
4.2.1. Les notificateurs	25
4.2.2. Les CRPV	25
4.2.3. L'ANSM	26
5. La pharmacovigilance au niveau international.....	27
5.1. La pharmacovigilance européenne.....	27
5.1.1. Les acteurs de la pharmacovigilance européenne	27
5.1.2. <i>EudraVigilance</i>	28
5.1.3. Plans de gestion de risque.....	28
5.1.4. Réseau Européen de centres de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance	29

5.2.	Rôle de l'Organisation Mondiale de la Santé	29
5.2.1.	WHO Programme for International Drug Monitoring	29
5.2.2.	Uppsala Monitoring Centre	30
5.2.3.	VigiBase	30
5.2.4.	VigiFlow	32
5.2.5.	Vigimed	32
6.	La pharmacovigilance aux Etats-Unis	32
6.1.	MedWatch	32
6.2.	FDA Adverse Event Reporting System	33
7.	La pharmacovigilance en Amérique Latine	33
Partie 2.	Le processus de pharmacovigilance	34
1.	Détection des EI	34
1.1.	Objectifs	34
1.2.	Les éléments importants à détecter	34
1.3.	Différentes méthodes	34
1.3.1.	Méthodes de surveillance passive	34
1.3.2.	Méthodes de surveillance active	35
2.	Documentation des EI	35
2.1.	Données requises	35
2.2.	Suivi des notifications	36
3.	Evaluation des cas	36
3.1.	Pertinence	37
3.2.	Identification des doublons	37
4.	Imputabilité ou estimation d'une relation causale	37
4.1.	Définition	37
4.2.	Finalités	37
4.3.	Critères d'imputabilité	38
4.3.1.	Critères chronologiques	38
4.3.2.	Critères sémiologiques	39
4.3.3.	Critère bibliographique	39
4.4.	Méthodes	40
4.4.1.	Jugement d'expert et analyse globale	40
4.4.2.	Les algorithmes	40
4.4.3.	Les méthodes probabilistes	42
4.5.	Evaluation de l'ensemble des méthodes d'imputabilité	42
5.	Standardisation et codification des données	43
5.1.	Nécessité	43
5.2.	Terminologie	43
5.2.1.	Terminologie utilisée pour les médicaments	43
5.2.2.	Terminologie utilisée pour les effets indésirables	44
5.2.3.	Terminologie utilisée pour les indications de traitement	46
6.	Génération de signaux	46
6.1.	Méthodes d'identification d'un signal	46
6.1.1.	Evaluation clinique d'événements individuels	46
6.1.2.	Détection automatisée de signal	47
6.2.	Renforcement du signal	47
6.3.	Réalisation d'études complémentaires	48
6.3.1.	Etudes pharmacologiques et toxicologiques	48
6.3.2.	Les études épidémiologiques	48

7.	La prise de décision	49
7.1.	La publication de bulletins de vigilance	49
7.2.	Les mesures réglementaires	50
Partie 3. Mise en place d'un programme pilote de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées: expérience de l'<i>Hospital General de la Plaza de la Salud</i>, République Dominicaine		51
1.	Contexte	51
1.1.	La République Dominicaine : généralités	51
1.1.1.	Démographie et indicateurs socio-économiques	51
1.1.2.	Conditions de santé	51
1.2.	Le système de santé	52
1.3.	Structure du secteur pharmaceutique en République Dominicaine	55
1.3.1.	<i>Dirección General de Drogas y Farmacias</i>	55
1.3.2.	Laboratoires pharmaceutiques	55
1.3.3.	Distributeurs et importateurs	55
1.3.4.	Pharmacies	56
1.3.5.	Médicaments et produits de santé	57
1.3.6.	Faiblesses et défauts du système	58
1.4.	La pharmacovigilance en RD	58
1.5.	<i>Hospital General de la Plaza de la Salud</i> (HGPS)	59
1.5.1.	Présentation générale	59
1.5.2.	Service d'épidémiologie	61
2.	Objectifs du stage hospitalier	61
3.	Elaboration du protocole de pharmacovigilance	61
3.1.	Principales sources documentaires utilisées	61
3.1.1.	<i>Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas</i>	61
3.1.2.	<i>Pharmacovigilance Toolkit</i>	61
3.1.3.	Procédure pour les observations de pharmacovigilance du CRPV de Bordeaux	62
3.2.	Éléments pris en compte lors de la rédaction	62
3.3.	Choix techniques	63
3.3.1.	Détection des EI	63
3.3.2.	Évaluation	63
3.3.3.	Codification	63
3.4.	Rédaction de la procédure	63
3.4.1.	Objectifs	63
3.4.2.	Portée	64
3.4.3.	Politique de la procédure	64
3.4.4.	Description de la procédure	65
3.4.5.	Logigramme général	67
3.5.	Elaboration des formulaires	68
3.5.1.	Formulaire de notification d'EI	68
3.5.2.	Formulaire de codification d'EI	69
3.5.3.	Formulaire électronique	70
3.6.	La base de données	70
4.	Mise en route du programme de pharmacovigilance	71
4.1.	Sensibilisation du personnel de santé	71
4.1.1.	Internes en médecine	71
4.1.2.	Pharmacie	71
4.1.3.	Infirmiers	71
4.1.4.	Passage dans les services	72

4.1.5. Equipe de soins de santé primaire	72
4.2. Déroulement du programme	72
5. Actions de diffusion et de promotion de la pharmacovigilance extérieures à l'HGPS	72
5.1. Collaboration avec la <i>Dirección General de Drogas y Farmacias</i> (DGDF).....	73
5.2. Collaboration avec l'OPS et l'OMS	73
5.3. Conférences à l' <i>Universidad Autónoma de Santo Domingo</i> (UASD).....	73
5.3.1. Conférence à l'Ecole de Pharmacie de la UASD	73
5.3.2. Conférence à l'Ecole de Médecine de la UASD	74
5.3.3. Conférence à l'Ecole de Santé Publique de la UASD	74
5.4. Conférence à l'Académie Dominicaine de Médecine	74
5.5. Programme de télévision <i>Vivir en Salud</i>	74
6. Evolution du programme et perspectives	75
6.1. A l'HGPS	75
6.2. A l'extérieur de l'HGPS	76
7. Résultats	76
8. Discussion	81
9. Conclusion	83
Références	84
Annexes	91
Annexe 1 - Article R5121-150 et R5121-151 du Code de la Santé Publique	91
Annexe 2 – Implantation des CRPV sur le territoire français	94
Annexe 3 – Carte des membres du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance Internationale au 06/05/2014.....	95
Annexe 4 – Liste des membres du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance Internationale.....	96
Annexe 5 – Catégorie de l'imputabilité selon l'OMS-UMC.....	97
Annexe 6 – Méthode française d'imputabilité	98
Annexe 7 – Situation géographique et carte de la République Dominicaine	99
Annexe 8 – Organigramme de la <i>Dirección General de Drogas y Farmacias</i>	100
Annexe 9 – <i>Tajeta Amarilla</i>	101
Annexe 10 – Organigramme HGPS.....	102
Annexe 11 – Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS	103
Annexe 12 – Annexe 1 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : Formulaire de notification d'EI	111
Annexe 13 – Annexe 2 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : mode d'emploi du formulaire de notification d'EI	112
Annexe 14 – Annexe 3 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : Différents niveaux de documentation ou imputabilité extrinsèque	113
Annexe 15 – Annexe 4 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : Algorithme de Naranjo.....	114
Annexe 16 – Annexe 5 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : Définition de la notation de l'Algorithme de Naranjo	115
Annexe 17 – Annexe 6 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : formulaire de codification d'EI.....	116
Annexe 18 – Annexe 7 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : mode d'emploi pour compléter le formulaire de codification d'EI.....	117
Annexe 19 – Annexe 8 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : schéma du processus de notification par voie physique	120

Annexe 20 – Annexe 9 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : schéma du processus de notification par voie électronique	121
Annexe 21 – Déclaration d’effet indésirable susceptible d’être dû à un médicament ou produit mentionné à l’Art. R.5121-150 (Cerfa n°10011*03)	122
Annexe 22 – Fiche de notification chilienne de suspicion d’ EI	124
Annexe 23 – Formulaire de codage du CRPV de Bordeaux	125
Annexe 24 – Formulaire de notification d’EI électronique de l’HGPS	127
Annexe 25 – Accès du Service d’épidémiologie aux formulaires de notification	128
Annexe 26 – Formulaire électronique de codification d’EI de l’HGPS	129
Annexe 27 – Accès du Service d’épidémiologie aux formulaires électroniques de notification et codification	129
Annexe 28 – Importation et accès à la base de données d’EI de l’HGPS	130
Annexe 29 – Formulaire de notification d’EI et son guide remis à la DGDF	131
Annexe 30 – Lettre de remerciements de la DGDF	133
Annexe 31 – Demande d’inscription de la RD au Programme de l’OMS pour la pharmacovigilance internationale	134
Annexe 32 – Programme de la journée de conférence sur l’usage rationnel du médicament	135
Annexe 33 – Reconnaissance de la participation au Cycle de conférences 2013 de l’Ecole de Santé Publique de la UASD	136
Annexe 34 – Reconnaissance de la participation au Cycle de conférences 2013 de l’Académie Dominicaine de Médecine	137
Annexe 35 – Note de presse parue dans <i>Resumen de Salud</i> concernant le Programme pilote de pharmacovigilance mis en place à l’HGPS	138
Annexe 36 – Programme de télévision <i>Vivir en salud</i>	139
Annexe 37 – Formulaire simplifié de notification d’EI	140
Annexe 38 – Campagne de sensibilisation à la pharmacovigilance	141

Liste des abréviations

AdmRS :	<i>Administradoras de riesgos de salud</i>
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BCPNN :	<i>Bayesian Confidence Propagation Neural Network</i>
CBER :	<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité des médicaments à usage humain)
CIM :	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
CRPV :	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DGDF:	<i>Dirección General de Drogas y Farmacias</i>
EI :	Effet indésirable
EMA :	<i>European Medicines Agency</i>
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
HGPS :	<i>Hospital General de la Plaza de la Salud</i>
IC values :	<i>Information Component values</i> ou composantes d'information
ICSR :	<i>Individual Case Safety Reports</i> (cas de pharmacovigilance)
MedDRA :	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MSP :	<i>Ministerio de la Salud Pública</i>
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPS :	Organisation Panaméricaine de la Santé
PGR :	Plan de gestion de risques
PROMESE-CAL :	<i>Programa de Medicamentos Esenciales / Central de Apoyo Logístico</i>
RD :	République Dominicaine
SDSS :	<i>Sistema Dominicano de Seguridad Social</i>
SENASA :	<i>Seguro Nacional de Salud</i>
WHO :	<i>World Health Organization</i>
WHO-DD :	<i>WHO Drug Dictionary</i>
WHO-ART :	<i>WHO Adverse Reaction Terminology</i>

Liste des tableaux

Tableau I : Algorithme de Naranjo	42
Tableau II : Classification du Lansoprazole selon le système ATC	43
Tableau III : Répartition par niveau de documentation des 108 cas ayant subi une évaluation des critères bibliographiques	77
Tableau IV : Répartition selon l'imputabilité des 103 cas évalués via l'algorithme de Naranjo.....	78
Tableau V : Répartition du nombre de notifications selon les catégories de médicaments	79
Tableau VI : Nombres de notifications des 9 molécules les plus notifiées.....	79
Tableau VII : Nombre de notifications des molécules impliquées dans un EI grave	80

Liste des figures

Figure 1 : Organigramme du système français de pharmacovigilance.....	25
Figure 2 : Diagramme de flux du <i>WHO Programme for international Drug Monitoring</i>	31
Figure 3 : Exemple montrant le principe hiérarchique du WHO-ART	45
Figure 4 : Organigramme du système de santé dominicain	53
Figure 5 : Logigramme général de la procédure de pharmacovigilance à l'HGPS	67
Figure 6 : Distribution selon le mois des 101 notifications d'EI entre août 2013 et juillet 2014	76
Figure 7 : Distribution selon l'âge des 107 notifications d'EI enregistrées entre août 2013 et août 2014	77
Figure 8 : Répartition du nombre de notifications selon les catégories de médicaments ..	78
Figure 9 : Répartition du nombre de notifications d'EI graves selon les catégories de médicament	80

Introduction

Le retrait du benfluorex du marché français en novembre 2009 et le scandale qui l'a entouré ont rappelé le rôle important que la pharmacovigilance a à jouer dans le système de santé. Tous les médicaments sont susceptibles de provoquer un effet indésirable. La détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention de ces derniers forment une composante indispensable à l'amélioration de la santé publique et à la sécurité du médicament.

Cette volonté de protection du patient pousse les états à mettre en place des structures dédiées à la pharmacovigilance. Certains pays sont dotés de centres nationaux depuis plusieurs dizaines d'années. D'autres, notamment les pays à ressources limitées, disposent de systèmes plus jeunes ou en cours de mise en place. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) regroupe au niveau mondial les informations que lui envoient les différents pays. Elle s'efforce aussi d'aider les pays membres à développer leur système de pharmacovigilance ainsi que leurs centres de référence. Un système national de pharmacovigilance a donc toutes les raisons d'exister dans chaque pays où l'état de santé de la population est une préoccupation majeure des autorités.

Cependant, une trentaine de pays dans le monde ne semblent pas encore disposer de système de pharmacovigilance. Est-il possible dans l'un de ces pays, la République Dominicaine, de mettre en place les bases d'un système fonctionnel ?

C'est ce à quoi ce travail se propose de répondre en exposant ce qu'est la pharmacovigilance et en présentant une étude pilote portant sur le recueil, l'évaluation et la codification d'effets indésirables liés aux médicaments à l'*Hospital General de la Plaza de la Salud*, Saint Domingue, République Dominicaine, dans le cadre d'un stage hospitalo-universitaire de 5^e année de pharmacie.

Après avoir présenté la pharmacovigilance, le concept d'effet indésirable et l'organisation de la pharmacovigilance en France et à l'international, sera abordée la procédure de pharmacovigilance allant de la détection d'un effet indésirable jusqu'à la prise de décision de l'autorité de santé. Enfin, la mise en place de l'étude pilote ainsi que l'interprétation de ses résultats seront détaillés.

Partie 1. Pharmacovigilance et effets indésirables médicamenteux : généralités

1. Historique de la pharmacovigilance : une succession de drames sanitaires

De tout temps, les médecins ont souhaité répondre aux espérances de leurs patients, même quand elles étaient irréalistes. Ils leur ont parfois administré des substances d'efficacité limitée (ou nulle) qui s'illustraient en revanche par une toxicité redoutable. Cela n'avait pas échappé à Molière qui faisait dire à l'un de ses personnages, dans *Le Malade Imaginaire* : « Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non pas de leurs maladies » (1,2).

1.1. Les prémices de la pharmacovigilance

Dans un but de santé publique, pour protéger ses sujets, le roi Louis XV éditait un arrêté royal le 17 mars 1731 qui jetait les bases de la législation du médicament. Ainsi, fut mise en place une commission collégiale de médecins, chirurgiens et apothicaires pour émettre un avis sur les produits thérapeutiques qui leur étaient soumis en termes d'efficacité et de sécurité en vue de les autoriser ou non. Aussi, les membres des facultés devaient déclarer à cette commission tous les éléments en défaveur d'un médicament. Un registre des médicaments autorisés était ainsi tenu à jour (3).

1.2. Le drame du thalidomide

L'événement majeur, considéré comme l'élément déclencheur du développement de la pharmacovigilance, fut le drame du thalidomide survenu au cours des années 60. Mis sur le marché en 1957 et largement prescrit comme antinauséeux chez la femme enceinte, il fut très bien vendu jusqu'à ce qu'on le suspecte d'induire des neuropathies sévères et, surtout, des malformations des membres (phocomélie, amélie et micromélie) chez l'embryon. Ce n'est qu'en 1961 qu'un lien de causalité fut mis en évidence : *The Lancet* publie une lettre, *Thalidomide and congenital abnormalities*, de William McBride, un obstétricien australien (4).

Au total, on estime entre 10 000 et 20 000 le nombre de nouveau-nés malformés après exposition *in utero* à travers le monde. L'Allemagne fut particulièrement touchée par cette tragédie, avec un nombre d'environ 4000 enfants malformés, en raison de la vente sans ordonnance de ce médicament. Les Etats-Unis et la France ont été épargnés en raison du retard pris dans la procédure d'enregistrement du médicament sur leur territoire.

Ce drame a eu pour résultat la mise en place d'études de tératogénicité chez l'animal. Mais les conséquences furent plus profondes : cet événement a montré qu'il fallait un outil de veille sanitaire, prêt à analyser en permanence, pour tous les médicaments, la survenue des effets indésirables (EI) (2).

1.3. L'affaire du diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol, commercialisé sous le nom de Distilbène®, a été utilisé à partir de 1948 dans la prévention des avortements spontanés. Bien que dès 1953, il ait été prouvé que cet œstrogène de synthèse n'apportait pas de bénéfice dans cette indication, il continua à être largement prescrit. Dans un tel cas de figure, le rapport bénéfices/risques est sans aucun doute défavorable. De plus, en 1971 des auteurs américains ont mis en évidence une association statistiquement significative entre la prise de diéthylstilbestrol par la mère pendant la grossesse et la survenue de cancers génitaux chez les filles issues de ces grossesses exposées, cancers inhabituels à cet âge (19 ans en moyenne) (5). La fréquence de survenue était de 1/1000 à 1/10 000 par filles exposées *in utero*. D'autres complications ont ensuite été découvertes : augmentation de la fréquence des anomalies morphologiques de l'utérus, hypoplasie de l'utérus, du col de l'utérus ou utérus en T, baisse de la fécondité, augmentation du risque de grossesse extra-utérine, d'avortement spontané et d'accouchement prématuré (6,7) et anomalies de l'appareil génital chez le garçon (8,9).

Ce drame a rappelé, de manière cruelle, qu'un médicament peu ou pas efficace pouvait néanmoins s'avérer redoutable par ses EI. L'élément novateur relevé dans cette histoire est que ces EI pouvaient atteindre la génération suivante et ce, 15 à 30 ans après l'exposition. Ce cas douloureux a apporté la preuve qu'une surveillance systématique et de longue durée était nécessaire (2).

1.4. Les leçons tirées

La prise de conscience suscitée par ces catastrophes sanitaires a poussé à l'élaboration des premiers textes réglementaires relatifs à l'efficacité des médicaments, rapidement suivie par la mise en place des premiers systèmes de pharmacovigilance.

- Aux Etats-Unis, en 1962, un amendement de l'article *US Federal Food and Drug Act* rend obligatoire pour les fabricants la soumission de données sur l'efficacité et la sécurité des médicaments à la *Food and Drug Administration* (FDA).

- En Europe, les premiers systèmes de notification spontanée et le début de la législation en pharmacovigilance ont été mis en place, notamment au Royaume-Uni avec la création d'un Comité pour la sécurité des médicaments en 1963 et la mise en place de la *yellow card*, fiche pour déclarer les EI des médicaments. D'autres pays comme la Suisse, l'Italie et les Pays-Bas ont emboîté le pas en mettant en place des structures spécifiques.

- En France, la première structure mise en place a été le Centre National de Pharmacovigilance. Créée par l'Ordre des Médecins, l'Ordre des Pharmaciens et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique en 1973, cette structure non officielle n'a existé que quelques années. Parallèlement furent mis en place six Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance, coordonnés par une Commission de Pharmacovigilance Hospitalière. Ces six centres étaient dirigés par des pharmacologues/toxicologues qui ont très largement participé à l'évolution du système entre 1973 et 1976. Un arrêté du Ministère de la Santé en décembre 1976 entérinait l'évolution du système, définitivement

placé sous la tutelle de la Direction de la Pharmacie et du Médicament. L'organigramme comprenait alors 15 Centres de Pharmacovigilance Hospitalière, décentralisés et coordonnés par la Commission Technique de Pharmacovigilance. Celle-ci était chargée d'émettre des propositions au Ministre de la Santé en matière de sécurité des médicaments. En 1984, l'essentiel de l'organisation du système français était en place et un décret a rendu la déclaration des effets indésirables inattendus ou toxiques obligatoire aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) pour les médecins, chirurgiens-dentistes et sages femmes. Il est à remarquer que les pharmaciens n'avaient pas été pris en compte dans ce système. Cela pouvait paraître illogique et, à leur demande, l'obligation de déclaration leur a été étendue en 1995 (2).

- A l'échelle internationale, l'Organisation Mondiale de la Santé a commencé ses opérations de pharmacovigilance quelques mois après la découverte des effets tératogènes du thalidomide. Lors de la 15^e assemblée mondiale de la santé à Genève en 1962, la résolution adoptée demandait à l'OMS le lancement d'un programme visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments et le regroupement systématique des renseignements sur les effets indésirables que ces médicaments risquaient de provoquer. En 1963, la 16^e assemblée mondiale de la santé ré-insiste sur la nécessité de la rapidité de la transmission des informations relatives aux EI des médicaments. Cinq années plus tard fut décidée la création d'un projet pilote ayant pour objectif la mise en place d'un système international de pharmacovigilance (*WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring*). Dix pays ont participé à ce projet : l'Australie, le Canada, les Etats-Unis, la République Fédérale d'Allemagne, l'Irlande, la Nouvelle Zélande, les Pays Bas, le Royaume Uni, la Suède et la Tchécoslovaquie, bientôt rejoints par le Danemark et la Norvège : leur but était de développer un système fonctionnel au niveau international en vue de la détection d'EI fréquents ou inconnus. Ce projet abouti en 1971 à la création d'un organisme permanent de pharmacovigilance internationale à l'OMS. Depuis 1978, la responsabilité de ce programme international a été confiée au *Uppsala Monitoring Center (UMC)*, basé à Uppsala en Suède (10).

2. La pharmacovigilance

De l'étymologie grecque *φάρμακον*, *pharmakon* qui veut dire remède mais aussi venin et du latin *vigilantia* qui signifie habitude de veiller, soin vigilant, attention.

2.1. Définition

Lors d'une réunion consacrée à l'étude du rôle des centres nationaux dans la pharmacovigilance internationale, qui s'est tenue à Genève sous les auspices de l'OMS en septembre 1971, a été adoptée la première définition officielle du terme « pharmacovigilance ». La définition donnée est alors « s'agissant des réactions adverses aux médicaments, toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre les médicaments et réactions adverses dans une population. » (11).

En 2002, l'OMS redéfinit le concept de pharmacovigilance comme « la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la documentation (compréhension) et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème possible lié au médicament » (10,12).

La pharmacovigilance en France est définie à l'Article R5121-150 et R5121-151 du Code de la Santé Publique (Annexe 1). Le chapitre premier de l'Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance reprend ce concept et définit la pharmacovigilance comme l'«ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré.

La pharmacovigilance comprend la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.» (13). Cette définition est reprise par les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance du Système Espagnol de Pharmacovigilance révisées en 2002 (14).

Les définitions française et espagnole apportent une précision supplémentaire : la pharmacovigilance au sens propre ne s'attache qu'à la période après l'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM). La définition de l'OMS quant à elle englobe l'ensemble des phases de développement du médicament : les informations sont collectées durant les études précliniques puis cliniques et se poursuivent après la mise sur le marché du médicament.

2.2. Positionnement dans le circuit du médicament

Le développement d'un médicament passe par plusieurs phases successives. Après une phase non clinique où la molécule est étudiée sur des animaux, des cellules, des récepteurs, etc. arrivent ensuite les essais de phase I où elle est administrée à des volontaires sains, dans le but d'évaluer sa tolérance chez l'homme. La phase II englobe l'essai de la molécule chez des malades sans comorbidité, afin d'évaluer son efficacité et de définir la posologie. Lors de la phase III, la molécule est étudiée, dans des conditions expérimentales mais plus proches de la réalité, chez un nombre plus important de patients. En fonction des résultats de ces essais cliniques la molécule obtiendra ou non, son AMM.

C'est après l'AMM (ou après une autorisation temporaire d'utilisation) que la pharmacovigilance entre en jeu. Comme cela est clairement présenté dans les définitions officielles, la pharmacovigilance intervient après l'AMM d'un médicament, de sa mise sur le marché jusqu'à sa disparition.

2.3. Nécessités

2.3.1. Divergences entre les essais cliniques et la pratique clinique courante

Les essais non cliniques et cliniques réalisés avant la mise sur le marché d'un médicament sont loin de refléter l'utilisation dans la pratique courante qui sera faite de la molécule.

- Les études non cliniques sont insuffisantes pour prédire l'innocuité d'une molécule chez l'homme : même si certains modèles physiologiques se rapprochent de celui de l'être humain, aucun n'en est la réplique exacte.

- Seulement 2000 à 4000 patients sont en moyenne inclus dans les grands essais cliniques, parfois beaucoup moins. Ce nombre limité de patients ne permet de détecter que les EI les plus fréquents. Au moins 30 000 personnes sont nécessaires pour être sûr d'observer un EI qui a une incidence de 1 pour 10 000 sujets traités (15). Dans la pratique courante, un médicament étant utilisé par plusieurs milliers de personnes, il est fréquent que des EI non préalablement détectés surviennent après commercialisation.

- La durée d'exposition à un médicament dans le cadre des essais cliniques est généralement de quelques semaines et dépasse rarement une année. Dans la pratique, un médicament, lors d'un traitement chronique, peut être pris pendant plusieurs années, voire toute une vie. La pharmacovigilance permet de détecter des EI induits par un traitement chronique ou des EI qui n'apparaissent qu'après plusieurs années d'utilisation.

- Les groupes à risque tels que les nouveau-nés, les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes ou bien encore les insuffisants rénaux ou hépatiques ou les patients polypathologiques sont, la plupart du temps, exclus des essais cliniques. La population de laquelle est issue l'échantillon n'est donc pas représentative de la population-cible dans laquelle le médicament risque d'être utilisé. Il en découle que ces essais cliniques ne sont pas capables de détecter les EI spécifiques qui pourraient survenir dans ces groupes à risque.

- La prise du médicament est strictement encadrée dans un essai clinique : le moment et le mode de prise, la posologie et la durée de traitement sont strictement surveillés. De plus, la prise d'autres médicaments de manière concomitante est souvent un critère de non inclusion. En pratique courante, les médecins ne suivent pas toujours les recommandations et les patients ne sont pas toujours observants : les posologies prises sont variables et les patients souvent polymédiqués. L'automédication est un facteur de risque supplémentaire. La pharmacovigilance permet de détecter aussi les EI résultant d'une mauvaise utilisation du médicament ou d'une interaction médicamenteuse.

2.3.2. Problèmes liés à l'industrie pharmaceutique

Un paramètre supplémentaire est l'hétérogénéité de l'industrie pharmaceutique dans le monde. Suivant le laboratoire et le pays, les fabricants ne disposent pas des mêmes capacités techniques et scientifiques ni des mêmes critères de qualité. De plus, du fait de la conjoncture actuelle, les fabricants cherchent à réduire les coûts et les durées de

développement des médicaments. Cela inclut la diminution de la durée des essais cliniques (16). Ce phénomène est accentué par la mondialisation de la commercialisation du médicament, avec la mise en concurrence quasi-systématique de différents grands groupes pharmaceutiques pour un même médicament (génériques). L'ensemble de ces facteurs pousse à l'introduction sur le marché de produits contrefaits ou de mauvaise qualité. Même si ces problèmes de qualité ne sont pas directement en lien avec la pharmacovigilance ils peuvent être à la source d'effets indésirables.

2.3.3. Changement des habitudes de consommation

De plus en plus de médicaments sont mis à disposition du public en libre accès. Outre les risques liés à leur mauvaise utilisation, le système de pharmacovigilance s'en trouve affaibli : les patients s'éloignent des professionnels de santé mettant ainsi de côté la notification des EI par les médecins et les pharmaciens. La mise en vente de certains médicaments sur Internet vient, elle aussi, renforcer ce phénomène.

S'ajoutent à cela la diminution des durées d'hospitalisation, le développement de la prise en charge ambulatoire des patients et la sortie de certains médicaments de la réserve hospitalière : de nombreux médicaments qui, avant, étaient réservés à l'hôpital sont maintenant utilisés en ville (16).

2.4. Rôles et objectifs

D'après l'Article R5121-151 du Code de la Santé Publique, modifié par le Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5, en France, la pharmacovigilance a pour rôle :

- le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant.
- le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration des médicaments aux patients.
- la réalisation de toutes les études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.

Ces différentes tâches ont pour objectifs (17) :

- de veiller au soin et à la sécurité des patients prenant des médicaments
- d'améliorer la santé publique et la sécurité relative à l'usage du médicament en encourageant son bon usage, c'est à dire son utilisation de manière sûre, rationnelle, efficace et effective d'un point de vue économique

- de contribuer à l'évaluation de la balance bénéfices/risques des médicaments afin de permettre de prévenir les dommages et de maximiser les bénéfices
- de promouvoir la compréhension, l'éducation et la pratique clinique en matière de pharmacovigilance.

2.5. Limites

La pharmacovigilance n'est pas infaillible comme l'a montré l'épisode du benfluorex. Une de ses limites majeures est la sous-notification qui conduit à une sous-estimation de certains EI alors qu'ils existent réellement dans la population.

La notification spontanée est un des piliers de la pharmacovigilance. Cependant, les médecins sont peu disposés à participer à la notification. Selon les estimations, ils ne signalent que 3 à 5 % de l'ensemble des EI. C'est pourtant d'eux qu'émane la majorité des notifications spontanées. Cette sous-notification est difficile à quantifier. Il est difficile d'en apprécier les conséquences. Il faut ajouter que les notifications spontanées sont parfois peu précises ou mal documentées.

Il n'existe pas de méthode unanimement approuvée pour l'évaluation des EI. Aucune méthode n'est sans faille et il n'est pas toujours possible de conclure quand à la responsabilité d'un médicament dans un EI (cf. chapitre suivant).

Une limite supplémentaire de la pharmacovigilance est le manque de transparence et les conflits d'intérêts qui entourent certains médicaments dans certains pays. Les agences du médicament dépendent de plus en plus des redevances versées par les firmes pharmaceutiques, ces redevances permettant aux agences d'être moins tributaires de fonds publics qui ont tendance à diminuer. Ces mêmes agences ont parfois beaucoup de mal à obtenir certaines données sur les médicaments entravant ainsi leur évaluation de certains EI (16,18).

3. Effets indésirables (EI)

3.1. Définitions

La définition originale de l'OMS de 1972 présente un EI médicamenteux comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, en prophylaxie, en diagnostic ou en thérapie, ou pour modifier une fonction physiologique. » Il faut noter que cette définition exclut les intoxications et les surdosages (11,12,17).

Un EI, contrairement à un événement indésirable, se caractérise par la suspicion d'une relation causale entre le médicament et l'événement.

Une définition plus récente reprise par l'OMS dans son *Pharmacovigilance Toolkit version 2.0* est : « une réaction sensiblement nocive ou déplaisante résultant d'une intervention liée à l'utilisation d'un médicament, qui présage d'un risque pour une administration future et justifie d'une prévention ou d'un traitement spécifique, ou d'une modification de la posologie ou le retrait du produit » (19).

Cette définition a l'avantage d'inclure les erreurs médicamenteuses et les surdosages accidentels qui sont une cause importante d'EI, ainsi que les risques dus à une mauvaise qualité des produits : problèmes d'excipient, médicaments contrefaits... Cette définition a un champ beaucoup plus large que la précédente. En outre, elle souligne l'importance d'avoir des connaissances importantes de ces effets, le but étant de savoir lesquels il est possible de prévenir, diagnostiquer et traiter (20).

La Directive européenne 2010/84 transposée dans le droit français par l'Article R5121-152 du Code de la Santé Publique définissant un EI comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament », fait plutôt écho à la définition la plus récente de l'OMS.

Dans tous les cas, il est important de noter que c'est la réponse du patient qui est prise en compte, que les facteurs individuels peuvent jouer un rôle important et que le phénomène est toujours nocif : un traitement peut provoquer une réponse thérapeutique inattendue mais, faute de nocivité, elle ne sera pas considérée comme un effet indésirable (17).

3.2. Différents types d'EI

3.2.1. EI inattendus

Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit. Sa survenue ne peut généralement pas être expliquée par les propriétés pharmacologiques du médicament (21).

3.2.2. EI graves

Les EI peuvent être classés en fonction de leur gravité. Sont considérés comme graves les EI provoquant le décès ou la mise en danger de la vie du patient, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (17,22).

La législation française et espagnole ajoute une nuance à cette définition en qualifiant de graves les EI suspects considérés comme « importants d'un point de vue médical » bien qu'ils ne répondent pas aux critères précédemment cités (14).

3.2.3. Classification de Rawlins et Thompson et *ABCDE System*

La classification de Rawlins et Thompson (23), bien qu'ancienne, reste encore une des plus fréquemment utilisée par les anglo-saxons (24–26). Elle classe les EI, en fonction de leur mécanisme de survenue, en 2 catégories : les effets de type A et les effets de type B.

- Effets de type A (*Augmented*) : dus à l'augmentation de l'activité pharmacologique d'un médicament.

- Ils peuvent être dus à « l'exagération indésirable de l'effet pharmacologique recherché », après administration d'une dose habituelle chez un sujet sensible ou d'une dose élevée. Cela résulte d'un excès de stimulation des récepteurs ciblés par le principe actif. Exemple : une hypotension induite par un antihypertenseur.

- Ils peuvent être dus à un effet pharmacologique délétère du médicament résultant de la stimulation de récepteurs non ciblés. Exemple : brûlures gastriques induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les EI de type A ont donc un mécanisme connu et pharmacologiquement prévisible. Ils sont dose-dépendants et peuvent être parfois résolus par un ajustement de posologie. Leur incidence est élevée mais la mortalité qu'ils induisent est généralement faible.

- Effets de type B (*Bizarre*) : non dus aux propriétés pharmacologiques du médicament. Il existe deux sous-classes :

- EI de cause idiosyncratique : ces réactions sont peu fréquentes et mettent en jeu des phénomènes qui ne sont pas toujours expliqués. Elles sont spécifiques à un individu donné. Elles peuvent être d'origine génétique. C'est le cas des déficits enzymatiques.

- EI de cause immunologique : il se produit une réaction d'hypersensibilité. Ce sont les réactions non dose-dépendantes les plus fréquentes. Elles nécessitent généralement une sensibilisation préalable à la molécule ou à une molécule proche. Une exposition ultérieure provoque une réaction antigène-anticorps déclenchant la libération d'histamine, de leucotriènes, prostaglandines *etc.* Ces réactions d'hypersensibilité peuvent se décomposer en quatre types cliniques :

- Type 1, anaphylactique : réaction d'hypersensibilité immédiate, médiée par les immunoglobulines E. Elles peuvent aller du simple érythème au choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital. Exemple : allergie à une pénicilline.

- Type 2, cytotoxique : réaction consécutive à la fixation du complément et conduisant à la lyse cellulaire. Exemple : anémie hémolytique après prise de méthylidopa.

- Type 3 : réaction due au dépôt des complexes antigène-anticorps dans les organes. Cela conduit à l'activation du système du complément et à la détérioration des tissus environnants. Exemple : maladie sérique avec une céphalosporine.

- Type 4 : réaction par médiation cellulaire résultant d'une interaction directe entre l'allergène et les lymphocytes préalablement sensibilisés induisant la libération de lymphokines. C'est la réaction responsable de la majorité des cas d'eczéma et de dermatose de contact.

Les EI de type B sont donc, pour la plupart, de mécanisme inconnu et sont non prévisibles d'un point de vue pharmacologique. Ils ne sont pas dose-dépendants. Leur incidence est faible mais leur taux de mortalité peut être élevé.

Certains EI étaient difficilement classifiables dans ces catégories. Cette classification s'est vue graduellement étendue à d'autres lettres de l'alphabet (27,28). Ces nouvelles catégories ne sont pas fondées sur le mécanisme de l'effet mais sur ses caractéristiques d'apparition :

- EI de type C (*Chronic/continuous*) : EI dû à une exposition prolongée à une substance. Exemple : ostéoporose induite par les corticoïdes
- EI de type D (*Delayed*) : EI apparaissant longtemps après la prise du médicament et rendant le diagnostic difficile. C'est le cas de la carcinogenèse ou de la tératogénèse.
- EI de type E (*End of treatment*) : EI apparaissant après l'interruption d'un traitement. Exemple : insuffisance surrénalienne consécutive à l'interruption brutale d'une corticothérapie au long cours.

3.3. Incidence et prévalence

3.3.1. EI conduisant à une hospitalisation

Une enquête a été réalisée en 1998 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics français. Les hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament représentaient 3,19 % des hospitalisations. Cette étude montrait également que les accidents hémorragiques des médicaments anticoagulants de la classe des antivitamines K (AVK) arrivaient au premier rang des EI responsables d'une hospitalisation (29).

L'étude ENEIS (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins), menée entre avril et juin 2004 auprès d'un échantillon représentatif national d'unités de soins d'établissements publics ou privés, révèle que 0,5 à 1 % des admissions à l'hôpital sont dues à un EI évitable grave. La même étude, reconduite en 2009, donne quant à elle une proportion de 0,8 à 1,8 %. ENEIS montre aussi que 4,1 % des hospitalisations sont dues à un EI (30,31).

En 2007, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque), menée par les 31 CRPV dans 63 centres hospitaliers et centres hospitaliers universitaires, trouvait pour les hospitalisations dues à un EI d'un médicaments un taux d'incidence de 3,60 %, ce qui correspond à un nombre annuel d'hospitalisations dues à des EI en France de 143 915. La moitié de ces EI était estimée évitable (32,33).

Ces différentes études montrent qu'en 10 ans en France, le nombre d'hospitalisations dues aux EI est resté stable, bien qu'une grande partie de ceux-ci semble évitable.

En Australie les hospitalisations dues à des EI sont estimées entre 2 et 3 % (34). Une étude réalisée en Argentine a montré que 8,8 à 12,6 % des hospitalisations étaient probablement dues à un EI, les médicaments les plus souvent en cause étant les AINS (35). Une étude dans deux grands hôpitaux du Merseyside, en Angleterre, a montré que 6,5 % des hospitalisations chez les plus de 16 ans étaient dues à un EI (36).

Bien que le taux d'incidence des hospitalisations dues à un EI soit variable en fonction des études et des pays, la part des EI évitables reste élevée à chaque fois. Pour tenter de

réduire cette part, les entretiens pharmaceutiques en officine ont été mis en place durant l'été 2013 en France. Ils visent à renforcer le suivi des patients sous traitement chronique à l'origine de nombreux EI, à commencer par les AVK.

3.3.2. EI pendant l'hospitalisation

Un article faisant la synthèse des différentes études prospectives relatives aux EI durant l'hospitalisation montre que leur prévalence se situe entre 13,5 et 20,2 % (37). Ce résultat est néanmoins à interpréter avec précaution de par la grande hétérogénéité des données prises en compte.

Une étude récente sur la fréquence et la gravité des événements indésirables liés aux soins à l'hôpital a été réalisée à partir d'un échantillon de l'assurance maladie fédérale des Etats-Unis, *Medicare*, qui couvre les personnes âgées de 65 ans ou plus, les personnes invalides inaptes au travail et les patients insuffisants rénaux. Parmi eux, 13,5 % ont présenté un événement indésirable grave, dont 31 % dus aux médicaments (32,38). Durant l'hospitalisation 4,2 % des patients auraient donc présenté un EI grave.

Une synthèse de la littérature parue au début des années 2000 montre que le taux d'incidence des EI lors d'une hospitalisation varie entre 2 et 8 % dans différents pays, de 5,2 à 8,2 aux Etats-Unis à 2,4 à 3,6 % en Australie. Deux études réalisées à la fin des années 1990 en France montrent un taux de prévalence entre 4,2 et 22,1 % des EI lors d'une hospitalisation (39). Ces résultats peuvent être complétés par l'étude ENEIS qui estime la densité d'incidence des EI évitables graves de 0,6 ‰ et 0,7 ‰ respectivement en 2004 et 2009, sachant que 40 % des événements indésirables graves en 2004 et 47 % en 2009 étaient considérés comme évitables (30,31).

3.3.3. EI en milieu ambulatoire

Une analyse de la littérature récente montre que le taux médian de prévalence des EI en milieu ambulatoire serait de 3,3 % pour les études rétrospectives et de 9,6 % pour les études prospectives. Par groupe d'âge, il serait de 2,4 % pour les enfants, 5,3 % pour les adultes, 16,1 % pour les patients âgés et 3,4 % tout âge confondu (40).

En médecine de ville, l'incidence serait de 1,99 EI par médecin généraliste par jour. Le nombre d'EI grave a été estimé à 0,01 par généraliste par jour (39).

3.4. Coût

3.4.1. Coût humain

Aux Etats-Unis, le taux de mortalité du aux EI serait entre le quatrième et le sixième rang sur l'échelle des causes de mortalité, avec plus de 100 000 morts par an (41). Cependant la méta-analyse à l'origine de ce chiffre a été remise en question en raison de la grande hétérogénéité des études sélectionnées (42). Même si la mortalité liée aux EI des médicaments est peu étudiée, les quelques données publiées conduisent à estimer

que, approximativement, les EI seraient la cause d'environ 20 000 morts par an en France (32).

3.4.2. Coût financier

Aux Etats-Unis le coût additionnel d'une hospitalisation due à un EI serait de 2284 à 5640 US\$ par patient. Le coût d'un EI selon son incidence et sa gravité se situerait entre 215 et 5640 US\$. Le coût total des problèmes relatifs aux médicaments pour l'année 2000 serait de 177 milliards de dollars américains (43).

Une étude récente portant sur un échantillon d'adultes suédois estime le coût direct moyen par patient causé par les EI à 444,9 US\$. Cela correspond à une dépense de 21 millions de dollars américains pour 100 000 adultes par an. D'après cette étude, les EI seraient à la source de 9,5 % du coût total de santé de la population (44).

En Allemagne, l'extrapolation des résultats d'une étude estime les coûts annuels de santé relatifs aux EI au niveau national à 1,058 milliards d'euros (45).

En ce qui concerne la France, l'étude EMIR de 2007 estime le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un EI à 1 480 885 (33).

4. La pharmacovigilance en France

4.1. Règlementation

Le premier texte relatif à l'organisation de la pharmacovigilance est le décret 84-402 du 24 mai 1984. Il porte notamment sur les rôles et la composition de la Commission nationale de pharmacovigilance. Le système national de pharmacovigilance en France est organisé en application du décret du 13 mars 1995 modifiant le code de la santé publique. L'arrêté du 28 avril 2005 apporte des informations relatives aux Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Le décret du 10 juin 2011 élargit le signalement d'EI susceptibles d'être liés aux médicaments et produits de santé aux patients et associations de patients. La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 qui signe la fin de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et donne naissance à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), redéfinit les responsabilités de l'ANSM vis à vis de la pharmacovigilance. Enfin, le décret n°2012-2014 du 8 novembre 2012, transposition de la directive européenne 2010/84/UE du 15 décembre 2011, renforce les dispositions en matière de sécurité du médicament à usage humain soumis à l'AMM et à la pharmacovigilance (46,47).

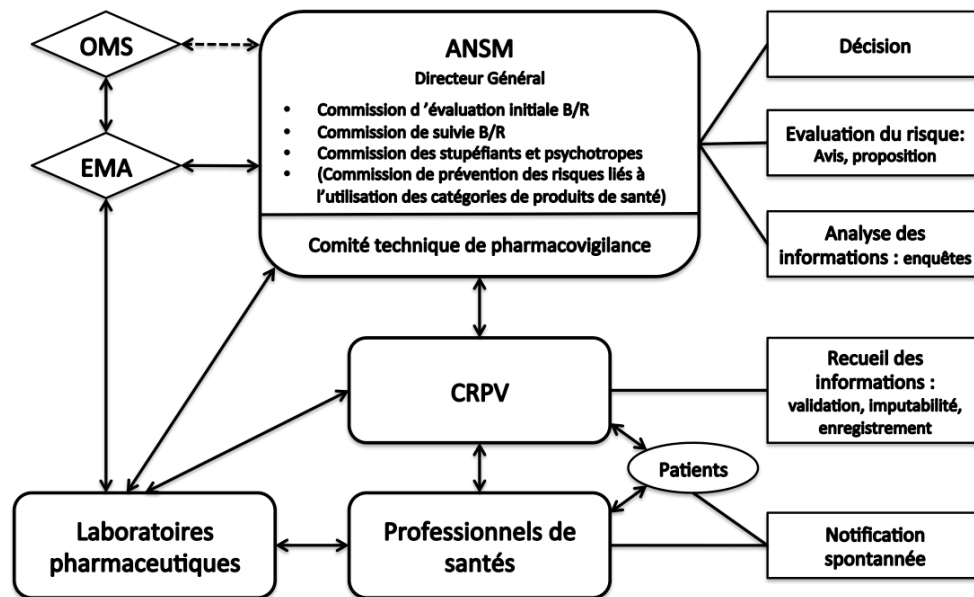
4.2. Les acteurs

Concrètement, les acteurs du système de pharmacovigilance français sont :

- l'ANSM
- les CRPV
- les professionnels de santé

- les établissements pharmaceutiques (préparation hospitalière et préparation magistrale)
- les patients et associations agréées de patients
- les laboratoires pharmaceutiques

Le système de pharmacovigilance français peut être illustré par l'organigramme suivant (Figure 1):



OMS : Organisation Mondiale de la Santé, EMA : *European Medicines Agency*, ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

Figure 1 : Organigramme du système français de pharmacovigilance

4.2.1. Les notificateurs

Les professionnels de santé libéraux ou hospitaliers, les patients ou associations agréées de patients et les laboratoires pharmaceutiques sont en charge de la déclaration des EI suspectés par, la plupart du temps, la notification spontanée.

4.2.2. Les CRPV

Il y a 31 CRPV en France. Leur répartition est disponible en annexe (Annexe 2). Leurs missions sont (46–48) :

- le recueil, l'analyse, l'évaluation et l'enregistrement des informations émanant des notifications spontanées
- le renseignement des professionnels de santé et patients de leur territoire à propos du médicament
- le suivi de pharmacovigilance des nouveaux médicaments

- la réalisation d'enquête de pharmacovigilance suite à la génération d'un signal
- la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie
- la formation et l'enseignement
- la contribution au progrès scientifique

4.2.3. L'ANSM

Elle assure la mise en œuvre et la coordination du système national (46), évalue périodiquement ce système et transmet les résultats à la Commission européenne. Elle évalue les mises à jour du système de gestion des risques et surveille les informations enregistrées dans la base de données européenne *EudraVigilance*. Elle informe l'Agence européenne du médicament, *European Medicines Agency* (EMA) et les entreprises des risques nouveaux, changement de risque ou modification du rapport bénéfices/risques. Elle enregistre et transmet à *EudraVigilance* tous les EI. Elle communique aussi avec l'UMC dans le cas du Programme international pour la pharmacovigilance de l'OMS.

Pour mener à bien ces tâches l'ANSM dispose d'un comité technique de pharmacovigilance composé des 31 responsables de chaque CRPV (ou de leurs suppléants) et du directeur de la surveillance de l'ANSM. La présidence est assurée par un représentant des CRPV désigné par le directeur général de l'ANSM pour une durée de 3 ans. Ce comité a pour missions de :

- donner un avis sur les risques des médicaments et produits de santé
- coordonner les enquêtes officielles, suivis nationaux et travaux demandés aux CRPV et d'évaluer les résultats de ces expertises
- colliger les cas marquants d'EI notifiés et de proposer le cas échéant des mesures d'investigation complémentaires
- assurer la veille bibliographique sur les publications nationales et internationales concernant les données de pharmacovigilance
- donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation des médicaments ou produits en cause.

Le Directeur général de l'ANSM peut, en outre, consulter s'il le juge nécessaire :

- la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices/risques
- la Commission du suivi du rapport bénéfices/risques
- la Commission des stupéfiants et des psychotropes

La Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé n'intervient pas sur le médicament, mais sur tous les autres « produits de santé ».

5. La pharmacovigilance au niveau international

5.1. La pharmacovigilance européenne

La création, le 1^{er} janvier 1995, de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) devenue l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2010, a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire (46).

La révision communautaire (directive et règlement) adoptée par le Parlement européen et la Commission européenne en décembre 2010 a rationalisé le processus décisionnel de l'Union Européenne sur les questions de sécurité des médicaments et garantit l'application des mesures à tous les médicaments sur l'ensemble de la Communauté.

5.1.1. Les acteurs de la pharmacovigilance européenne

Les trois principaux acteurs de la pharmacovigilance européenne sont la Commission européenne à Bruxelles, l'EMA à Londres et les autorités sanitaires des états membres. Cette structure reproduit l'organisation française. Il existe un recueil et une validation décentralisés au niveau de chaque état membre. L'évaluation, les avis et/ou décisions sont centralisés au niveau européen à l'EMA par l'intermédiaire du Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) et du Comité de pharmacovigilance européen (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) qui fait une évaluation scientifique et donne un avis au CHMP (46,49).

Le PRAC est composé :

- d'un président élu parmi les membres
- d'un membre nommé par chacun des 28 états membres
- d'un membre nommé par l'Islande et la Norvège
- de six experts indépendants nommés par la Commission européenne
- d'un membre nommé par la Commission européenne après consultation du Parlement pour représenter les professionnels de santé
- d'un membre nommé par la Commission européenne après consultation du Parlement pour représenter les associations de patients.

Le CHMP est composé :

- d'un président élu parmi les membres
- d'un membre nommé par chacun des 28 états membres
- d'un membre nommé par l'Islande et la Norvège
- d'un à 5 membres supplémentaires choisis parmi les experts nommés par l'EMA ou les états membres si des compétences scientifiques spécifiques sont nécessaires.

Ce système européen est censé permettre :

- une identification et communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance
- une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments
- la mise en place de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance
- une information commune sur les médicaments.

5.1.2. *EudraVigilance*

Un des piliers de la pharmacovigilance européenne est sa base de données, *EudraVigilance*. La 1ère version a été lancée en décembre 2001 (50). Elle permet la notification directe des cas par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes des pays membres. C'est le point unique de collecte et de partage des déclarations d'EI.

Ses principaux objectifs sont (46) :

- la mise en place et la gestion d'une base de données commune d'EI
- le traitement et la transmission électronique des cas de pharmacovigilance
- l'amélioration de la communication
- la collaboration en matière de pharmacovigilance entre les autorités compétentes.

5.1.3. Plans de gestion de risque

En 2005, après l'arrêt de commercialisation de la cérvastatine en raison de décès par rhabdomyolyse et de celui du rofécoxib en raison de décès cardiovasculaires, la pharmacovigilance européenne a mis en place, dans le cadre de la réglementation européenne, les plans de gestion de risques (PGR). C'est un ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permet de mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament après sa mise sur le marché et de surveiller son bon usage. Ces PGR sont obligatoires pour toute nouvelle substance active et pour toute demande d'extension d'AMM d'une substance. Ils peuvent également être mis en place si un problème de sécurité est détecté après l'AMM. Un PGR comporte des mesures de pharmacovigilance renforcées, des études complémentaires si nécessaire et un plan de réduction des risques visant à réduire les risques ou à contrôler l'utilisation du médicament ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ces mesures (46).

Par exemple, le thalidomide est soumis à un PGR. Cela comporte, entre autres, au niveau européen (46) :

- un programme de prévention des grossesses

- une étude de sécurité visant à évaluer le risque de survenue d'accidents thrombo-emboliques et de neuropathies en fonction des posologies
- une surveillance de l'utilisation hors AMM
- un programme d'information des patients.

5.1.4. Réseau Européen de centres de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance

Il existe également au niveau européen un Réseau européen de centres de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, ENCePP). C'est un réseau de plus de 170 centres de recherche, déjà existants et fournisseurs de données de santé, coordonné par l'EMA. Son but est de renforcer le suivi post-AMM en facilitant la conduite d'études indépendantes multicentriques centrées sur la sécurité et la balance bénéfices/risques (49).

5.2. Rôle de l'Organisation Mondiale de la Santé

5.2.1. WHO Programme for International Drug Monitoring

Le Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale (*WHO Programme for International Drug Monitoring*) a été créé en 1968 après le drame du thalidomide. La France y participe depuis 1986. Le but de ce programme était de s'assurer que les premiers signaux d'alerte concernant un médicament puissent être identifiés et partagés au niveau mondial afin que des mesures soient prises. Aujourd'hui les fonctions de ce programme ont été élargies. Il comprend en plus de sa fonction initiale (51):

- l'identification et l'analyse des signaux des notifications d'EI transmis par les états membres
- l'alimentation de la base de donnée de l'OMS (*VigiBase*), ainsi que sa mise à disposition pour la réalisation d'études et d'enquêtes
- l'échange d'informations entre l'OMS et les états membres via *Vigimed*
- la publication de revues, bulletins d'informations, directives et ouvrages dans le domaine de la pharmacovigilance et de la gestion de risques
- la mise à disposition d'outils de gestion de l'information tel que le *WHO Drug Dictionary* (WHO-DD) et le *WHO Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART)
- la possibilité de formation et de soutien aux centres nationaux
- le développement de logiciels de gestion de notifications d'EI
- l'organisation du congrès annuel des centres nationaux sur la pharmacovigilance (dernier en date : Tianjin en Chine du 14 au 17 Octobre 2014)
- la recherche méthodologique pour le développement de la pharmacovigilance

Ce programme compte à ce jour (18/09/2014) 118 membres officiels et 30 membres associés. Les membres associés sont en attente d'inscription, le temps que la compatibilité entre leur système national et le système de l'OMS soit établie. La liste complète des états membres ainsi que la carte les représentant est disponible en annexe (Annexes 3 et 4).

Lorsqu'un pays devient membre, il bénéficie (52) :

- de l'accès à *VigiBase*
- des informations d'actualité sur les risques potentiels, fondées sur les analyses de données mondiales et les communications des pays membres
- des logiciels et outils nécessaires à la transmission, au stockage, encodage et analyse des cas de pharmacovigilance
- d'un appui, de directives et ressources nécessaires à la pratique de la pharmacovigilance.

Il est demandé en échange aux pays membres (52) :

- de transmettre l'ensemble des notifications dont ils ont connaissance avec un niveau de qualité optimal au format ICH-E2B
- de transmettre la liste des médicaments utilisés sur le territoire afin de pouvoir effectuer des recherches à partir d'un nom de spécialité nationale
- de transmettre leurs bulletins nationaux d'informations relatifs aux EI et à la pharmacovigilance
- de participer activement au programme en maintenant une bonne communication avec l'UMC, en participant au forum *Vigimed* et en assistant au congrès annuel des centres nationaux.

5.2.2. *Uppsala Monitoring Centre*

Dans chaque pays participant, le ministre de la santé ou son équivalent a désigné un centre national de pharmacovigilance responsable des relations avec l'OMS pour toute question relative à l'innocuité des médicaments. Le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments d'Uppsala, plus couramment appelé *Uppsala Monitoring Centre* ou UMC, coordonne le réseau de centres nationaux. L'UMC est une fondation créée par le gouvernement suédois sur la base d'un accord entre la Suède et l'OMS. Selon cet accord, l'OMS est responsable de toutes les questions politiques relatives au programme. L'UMC, quant à lui, gère la base de données *VigiBase*, sur les cas de pharmacovigilance (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) envoyés par les centres nationaux du réseau de l'OMS (52).

5.2.3. *VigiBase*

VigiBase est la base de données internationale de cas d'effets indésirables de l'OMS créée en même temps que le *WHO Programme for International Drug Monitoring* en 1968. C'est la plus grande et la plus complète au monde. C'est une source de référence sur la sécurité du médicament au niveau national et international. L'UMC est en charge de

son développement et de sa maintenance. En juin 2014, le nombre de 9 millions de cas a été franchi. Il avait fallu plus de 25 ans pour arriver au 1^{er} million. Aujourd'hui le nombre de cas augmente de près d'un million tous les ans. Le 26 juin 2014, la France a transmis 900 cas. La France n'avait pas transmis de notifications à l'UMC depuis 2007 à cause d'un problème technique. Malgré cela elle reste dans la liste des 10 pays ayant fourni le plus de cas.

Le centre national de chaque pays envoie ses cas à *VigiBase*, à l'UMC, en utilisant ses propres outils ou *VigiFlow* au format ICH-E2B. Ce format de données répond aux normes fixées par la Conférence Internationale d'Harmonisation (*International Conference on Harmonization*, ICH) et permet ainsi l'échange de données entre les différents acteurs de pharmacovigilance au niveau mondial. Une terminologie est utilisée pour la codification des informations : le WHO-ART ou le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) pour les effets indésirables et le WHO-DD pour la dénomination des médicaments. Du texte libre est utilisé pour la description de l'EI. Cependant, la plupart des champs de textes sont liés à un système de contrôle du vocabulaire avec un contenu prédéfini (table de recherche). *VigiBase* est consultable par les états membres par l'intermédiaire de *VigiLyze*, portail permettant de chercher, filtrer et analyser les données. *VigiLyze* permet également l'accès au WHO-DD et au WHO-ART. Pour des raisons de confidentialité, *VigiBase* ne contient aucune donnée pouvant permettre d'identifier le patient ou le notificateur (51–54).

Le flux de données peut être illustré par le diagramme suivant (Figure 2) :

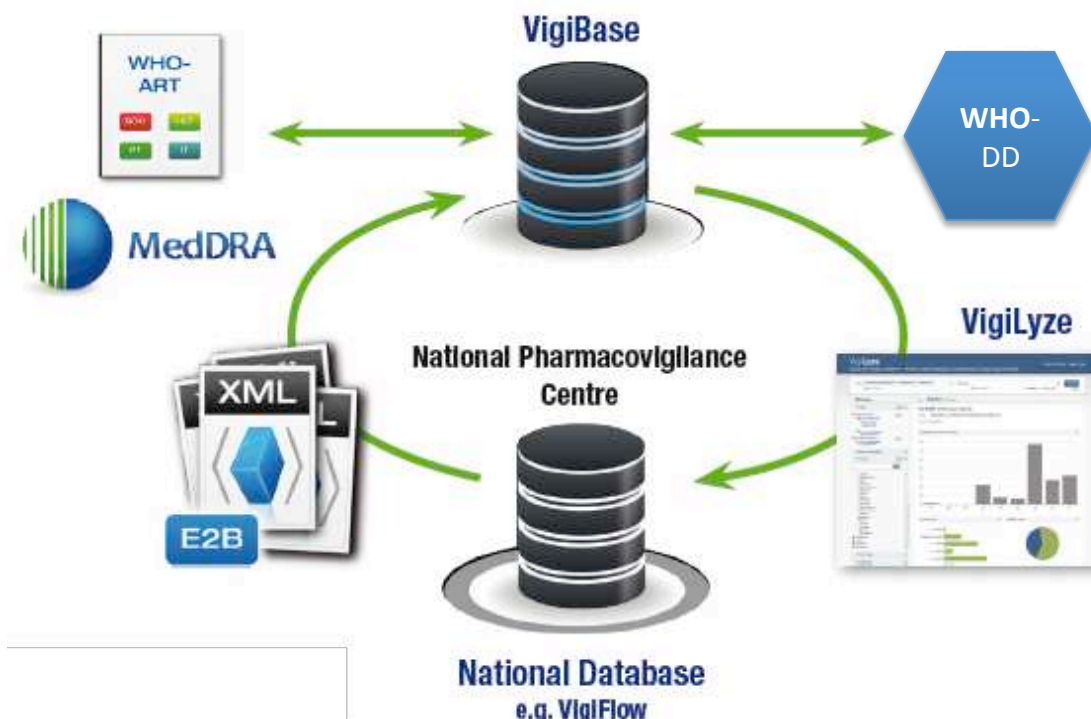


Figure 2 : Diagramme de flux du WHO Programme for international Drug Monitoring (52)

5.2.4. *VigiFlow*

Pour les pays le souhaitant, l'UMC a développé en collaboration avec l'agence suisse du médicament, *Swissmedic*, un système complet de gestion des notifications d'EI, le seul prérequis étant de disposer d'une connexion à l'Internet. Cet outil est disponible en plusieurs langues. Un module de notification par Internet pour les patients et professionnels de santé peut lui être ajouté. Il permet également d'accéder aux WHO-DD, WHO-ART, ainsi qu'à la Classification Internationale des Maladies (CIM-10 ou ICD-10). L'accès à la version complète de *Vigiflow* est payant. Une version bridée du logiciel est disponible gratuitement. Quinze pays utilisaient cet outil en 2007 (52,54).

5.2.5. *Vigimed*

Vigimed est un forum Internet fermé et dédié au personnel des centres nationaux de pharmacovigilance des pays membres. Il permet l'échange rapide d'informations entre les centres et l'UMC et les centres entre eux (51,52).

6. La pharmacovigilance aux Etats-Unis

Les prémices de la pharmacovigilance ont vu le jour aux Etats-Unis en 1954, lorsque la FDA a engagé *the American Society of Hospital Pharmacists*, *the American Association of Medical Record Librarians* et *the American Medical Association* dans un programme volontaire de notification d'EI. Depuis, la pharmacovigilance a connu une croissance extrêmement importante aux Etats-Unis. Le pays était entre 2000 et 2005 le plus gros contributeur à *VigiBase* avec 954 000 cas envoyés et le 2^e en termes de cas par million d'habitants avec 538 cas par million d'habitants (54).

6.1. *MedWatch*

Le système de pharmacovigilance tel que nous le connaissons date de 1993. *MedWatch* fut lancé par la FDA sous l'impulsion du Dr. David Kessler, commissaire de la FDA, qui estimait que l'identification et l'évaluation des EI graves ne pouvait pas être mené à bien par la FDA seule sans le soutien et la collaboration des professionnels de santé (55). *MedWatch* est un système dédié à la collecte d'EI liés aux médicaments, produits de santé et également aliments et boissons. Initialement réservé aux professionnels de santé, il est maintenant ouvert aux patients. La notification peut se faire directement en ligne sur le site de la FDA.

Les principaux buts de *MedWatch* sont (56) :

- d'améliorer les connaissances des maladies induites par les médicaments ou les produits de santé et de souligner l'importance de la notification
- de clarifier ce qui doit et ne doit pas être notifié
- de faciliter la notification
- de fournir un retour aux professionnels de santé concernant ces données.

6.2. FDA Adverse Event Reporting System

Les notifications provenant de *MedWatch* sont par la suite saisies dans le *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* créé en 1998. C'est une base de données centralisant les informations sur les événements indésirables et les erreurs médicamenteuses notifiés à la FDA. Elle répond aux normes ICH et permet ainsi l'échange de données avec les autres acteurs de la pharmacovigilance au niveau mondial (format ICH-E2B). Les données sont ensuite 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 (57,58).

MedWatch et *FAERS* sont les principaux outils du *Postmarketing Surveillance Programs* de la FDA en charge de la surveillance des médicaments et produits de santé après leur mise sur le marché, c'est à dire de la pharmacovigilance.

7. La pharmacovigilance en Amérique Latine

La participation et la contribution de l'Amérique latine à la pharmacovigilance sont peu connues au niveau international. Si l'on prend l'entrée au programme de pharmacovigilance de l'OMS comme preuve de maturité d'un système national de pharmacovigilance, il en ressort une grande disparité entre les états. On observe néanmoins un *boom* à partir des années 90. Le Costa Rica fut le premier inscrit, en 1991. Ont suivi l'Argentine et Cuba en 1994, le Venezuela en 1995, puis le Chili et le Mexique en 1996 et 1999. Entre 2001 et 2002, quatre pays se sont ajoutés à la liste : Brésil, Uruguay, Pérou et Guatemala. La Colombie a rejoint le programme en 2004 et le Suriname en 2007. La Jamaïque et la Bolivie sont les derniers inscrits, en 2012 et 2013 respectivement. Le Panama est en cours d'inscription et n'est à ce jour que membre associé.

Ne sont pour l'instant ni membre officiel ni membre associé : le Nicaragua, le Honduras, l'Equateur, le Guyana, le Paraguay, Puerto Rico, Haïti, El Salvador et la République Dominicaine (51,52).

Une revue des articles scientifiques publiés entre 1966 et 2004 portant sur la pharmacovigilance, ou sur des EI, rédigés par un auteur résidant dans un des 19 pays majeurs d'Amérique latine montre une augmentation exponentielle des publications à partir des années 80. L'Argentine, le Brésil, le Chili, le Costa Rica et le Venezuela publient des rapports de leur centre nationaux. Aucune publication n'a été trouvée pour 6 pays : la République Dominicaine, El Salvador, le Honduras, le Nicaragua, le Paraguay et l'Uruguay (59).

Par ailleurs, on peut préciser que Cuba était le 15^e plus gros contributeur à *VigiBase* en nombre brut de cas (9000 contre 40 000 pour la France) et en nombre de cas par million d'habitant (135) entre 2000 et 2005 (54).

Ces données montrent que les contributions des pays d'Amérique latine à la pharmacovigilance sont remarquables au regard des contraintes qu'ils subissent. Des progrès restent néanmoins à faire, surtout pour les états ne faisant pas encore partie du *WHO Programme for International Drug Monitoring*.

Partie 2. Le processus de pharmacovigilance

Le processus de pharmacovigilance se décompose en plusieurs étapes articulées de manière définie. Ces différentes activités sont ici présentées dans leur Ordre chronologique d'exécution.

1. Détection des EI

1.1. Objectifs

La détection des EI est la première étape du processus de pharmacovigilance. Son rôle est de détecter de nouveaux EI graves ou une augmentation de la fréquence d'EI connus, allant être à la base de la génération de signaux de pharmacovigilance.

1.2. Les éléments importants à détecter

L'OMS attire l'attention sur certaines EI importants à détecter et notifier (60). C'est le cas :

- des EI, mêmes mineurs, dus à l'utilisation de nouveaux médicaments (médicaments sur le marché depuis moins de 5 ans)
- des EI graves et/ou inattendus de médicaments bien connus
- des EI pour lesquels on observe une augmentation de fréquence
- des EI résultant d'une interaction entre plusieurs médicaments ou entre un médicament et l'alimentation
- des EI résultant de situations particulières comme une pharmacodépendance, en cas de grossesse ou d'allaitement, ceux associés à un sevrage médicamenteux, à un surdosage ou à une erreur médicamenteuse.
- lorsqu'on suspecte une détérioration du médicament.

1.3. Différentes méthodes

Différentes méthodes de détection d'EI existent. On distingue les méthodes de surveillance passive et active.

1.3.1. Méthodes de surveillance passive

Notification spontanée

La méthode de surveillance passive la plus utilisée est la notification spontanée. C'est la communication non sollicitée par un professionnel de santé ou un consommateur à un centre de pharmacovigilance, qui décrit un ou plusieurs EI suspect(s) chez un patient qui a pris un ou plusieurs médicament(s) (61).

C'est actuellement la source principale d'information en pharmacovigilance. Elle permet l'observation de toute la population d'un territoire, surveillée de manière ouverte

par des observateurs volontaires. Tous les médicaments, anciens et nouveaux sont pris en compte (62).

Une de ses limites est la sous-notification. De plus, les données accompagnant les notifications spontanées sont parfois incomplètes (61).

La notification spontanée peut être dite « ciblée » lorsqu'elle met l'accent sur la capture d'EI dans un groupe bien défini de patients sous traitement.

Notification stimulée

La notification stimulée 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 par des intervenants extérieurs auprès d'une équipe de soins dans le but d'encourager leur vigilance quant à la détection des EI (61,63).

Bien que ces méthodes améliorent la notification, elles conservent néanmoins les limites des méthodes passives, c'est à dire une notification sélective de certains médicaments avec des informations souvent incomplètes.

1.3.2. Méthodes de surveillance active

Contrairement à la surveillance passive, ces méthodes visent à déterminer l'ensemble des événements indésirables *via* un processus pré-organisé continu. Elles peuvent se fonder sur l'examen de dossiers médicaux et/ou d'entretiens avec des patients et/ou des médecins, dans des échantillons de sites déterminés. Ces patients peuvent être identifiés à partir de prescriptions électroniques, de données de l'assurance maladie ou par croisement de registres. Ces méthodes ne sont pas exemptes de défaut. Elles peuvent entraîner des biais de sélection, être très coûteuses et lourdes à gérer (61,62).

L'information médicale étant aujourd'hui largement disponible sous format électronique, des méthodes de détection automatique des EI se développent. Elles sont fondées sur le *data mining*, c'est à dire la fouille de données électroniques (64,65).

2. Documentation des EI

La documentation consiste à rassembler les éléments d'information sur un EI apparu chez un patient et d'en dégager les circonstances d'apparition (63). La qualité de l'information contenue dans ces notifications est décisive afin de réaliser l'évaluation la plus juste possible de la relation causale entre le médicament et l'EI.

2.1. Données requises

D'après les *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance pour les Amériques* (17), les informations minimales que doit contenir une notification sont:

- les données du patient : poids, âge, sexe et un bref historique clinique quand cela est pertinent

- la description de l’EI : nature, localisation et intensité, date d’apparition des signes ou symptômes, évolution
- les données sur le médicament suspecté : dénomination commune internationale ou marque commerciale, dose, voie d’administration, dates de début et fin du traitement, indication, date de péremption, numéro de lot et fabricant
- les données du patient relatif à sa maladie : état de santé avant l’administration du médicament, co-morbidité et antécédents familiaux pertinents
- les médicaments concomitants : tous les médicaments utilisés par le patient
- les données du professionnel de santé notificateur.

Il est souhaitable et pratique d’avoir en plus :

- les facteurs de risque du patient (insuffisance rénale ou hépatique, allergies *etc.*)
- des informations sur le diagnostic de l’effet indésirable
- l’évolution clinique du patient
- les résultats d’examens biologiques
- les informations sur la réponse à l’arrêt du médicament et son éventuelle réintroduction
- toutes autres informations jugées pertinentes.

Beaucoup d’agences sanitaires pensent qu’il est important d’inclure une partie descriptive dans les fiches de notification pour transmettre le sens des observations étant donné que cela permet de capter l’ensemble du contexte et la séquence des événements.

2.2. Suivi des notifications

Quand une notification reçue est considérée comme incomplète, celle-ci doit être suivie en vue d’obtenir les informations manquantes. Les méthodes de suivi doivent être personnalisées, dans le but d’encourager le notificateur à fournir les informations utiles pour l’évaluation du cas.

Dans le cas où la notification incomplète provient directement d’un consommateur, il convient d’essayer d’obtenir le consentement de ce dernier pour communiquer avec un professionnel de santé désigné et ainsi obtenir plus d’informations (66).

3. Evaluation des cas

Pour que les notifications puissent influencer sur la sécurité de l’usage du médicament, il faut qu’elles soient analysées. Cette évaluation nécessite des connaissances en médecine, pharmacologie, toxicologie et épidémiologie clinique (17,67).

3.1. Pertinence

Certaines notifications sont plus pertinentes que d'autres, notamment lorsqu'elles concernent (67) :

- un nouveau médicament : tout produit mis sur le marché depuis moins de cinq ans
- un effet indésirable inattendu : (cf. Partie 1, chapitre 3.2.2)
- un effet indésirable grave (cf. Partie 1, chapitre 3.2.1).

3.2. Identification des doublons

Dans le but d'éviter l'apparition de doublons dans la base de données, une vérification préalable pour voir si le cas n'a pas déjà été notifié est réalisée grâce aux informations contenues dans le formulaire de notification, notamment les caractéristiques du patient (initiales, date de naissance, date d'exposition au médicament) et du médicament.

4. Imputabilité ou estimation d'une relation causale

4.1. Définition

L'imputabilité consiste en l'analyse, cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population (21).

Il est plus adéquat dans la démarche d'imputabilité d'employer le terme d'événement indésirable au lieu d'effet indésirable. La raison à cela est que l'expression « événement indésirable » ne sous entend pas forcément de lien causal entre le médicament et l'épisode observé.

4.2. Finalités

L'évaluation individuelle de l'imputabilité est une composante importante de la pharmacovigilance. Ses finalités et son intérêt sont les suivants (68) :

- analyser de façon approfondie la relation causale entre un médicament et un événement indésirable afin de le classer comme étant un effet indésirable
- constituer un support scientifique pour une prise de décision
- assurer la reproductibilité de l'évaluation de la causalité
- échanger des données entre différents centres et publier des articles scientifiques
- détecter un signal.

4.3. Critères d'imputabilité

La plupart des méthodes d'imputabilité existantes utilisent des critères communs qui sont de trois ordres : chronologique, sémiologique et bibliographique (69).

4.3.1. Critères chronologiques

Délai d'apparition

Il repose sur la logique que l'administration du médicament a lieu avant la survenue de l'événement indésirable. Ce délai doit être compatible avec les caractéristiques pharmacologiques du médicament suspect et le mécanisme physiopathologique de l'événement observé (63). Par exemple, la découverte d'une tumeur une semaine après la prise d'un médicament exclut la responsabilité de ce dernier. *A contrario*, un choc anaphylactique quelques minutes après l'injection d'un vaccin est évocateur de la responsabilité du vaccin.

Evolution à l'arrêt du médicament (*Dechallenge*)

La régression spontanée de l'effet après l'arrêt du médicament est un argument en faveur de sa responsabilité. Ce critère doit être jugé à la lumière des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament et de la physiopathologie de l'événement. S'il s'agit d'un effet dose-dépendant, la diminution de la posologie peut être considérée comme l'équivalent d'un arrêt du traitement. Il reste cependant ininterprétable dans certains cas :

- événement irréversible : décès, surdité
- régression extrêmement lente de l'effet
- utilisation d'un traitement correcteur
- événement dont la régression peut être spontanée.

Réadministration du médicament (*Rechallenge*)

Ce critère s'appuie sur la réapparition des symptômes ou de leur aggravation dans un délai compatible après une réadministration du médicament responsable. Rarement conseillée car souvent dangereuse, la réadministration volontaire d'un médicament peut être justifiée lorsque ce médicament est absolument indispensable. La réadministration « positive », c'est à dire la réapparition de l'EI est un argument très fort en faveur du lien causal. A l'opposé, une réadministration négative (absence de la réapparition de l'EI), n'exclut pas catégoriquement la responsabilité du médicament : il faut s'assurer que le contexte clinique et environnemental du malade étaient le même lors des différentes administrations. Une insuffisance rénale ou hépatique présente lors du premier traitement et corrigée avant la réadministration peut expliquer la non réapparition de l'EI.

4.3.2. Critères sémiologiques

Résultat d'un examen complémentaire pertinent et fiable

Les résultats d'examens complémentaires à visée étiologique tel qu'un dosage du médicament ou la recherche d'anticorps spécifiques pèsent fortement sur le niveau d'imputabilité. Cependant, dans la pratique, ce critère est peu souvent évaluable, faute d'examens complémentaires prouvant la responsabilité du médicament.

Présence d'un facteur favorisant bien validé

La présence d'un tel facteur favorisant la responsabilité du médicament, et non pas de l'événement indésirable lui même, est un argument de poids. C'est le cas, par exemple, d'une insuffisance rénale ou hépatique pouvant entraîner un surdosage.

Sémiologie évocatrice, clinique et/ou biologique

La symptomatologie peut être évocatrice du rôle du médicament. Il s'agit alors le plus souvent d'effets liés aux propriétés pharmacologiques de la molécule. Ce critère peut aussi être retrouvé dans certains cas particuliers comme la réaction au point d'application du médicament.

Elimination d'une autre cause

L'EI reproduit souvent des symptômes ou des maladies aux causes multiples et est rarement spécifique du médicament suspect. Il faut donc savoir si les principales étiologies alternatives ont été recherchées et éliminées au moyen d'un bilan approprié au malade, à son âge et à son état physiologique. Dans un bon nombre de cas, il sera impossible de trancher sur ce critère.

4.3.3. Critère bibliographique

L'existence de nombreux cas, publiés ou non, sera un argument en faveur d'une relation causale. L'existence de cas identiques avec un médicament proche, de la même classe thérapeutique ou apparenté du point de vue structure chimique sera également en faveur d'un lien causal. L'absence de cas antérieurs n'exclut pour autant pas l'existence d'un lien causal, en particulier pour les médicaments récents (70).

Ce critère n'est pas toujours pris en compte par les méthodes d'imputabilité. Lorsque ce critère est retenu, un degré de causalité plus important est accordé aux EI déjà existants. Les EI jusque là non connus seront alors sous-estimés. La non prise en compte du critère bibliographique augmente donc la sensibilité de la méthode : une association jusque là non connue produira plus facilement un signal (63).

4.4. Méthodes

4.4.1. Jugement d'expert et analyse globale

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, en estimant leur importance relative et en les pondérant, exprime un jugement sur le degré de responsabilité d'un médicament pris par un malade dans la survenue de cet événement indésirable (71).

Cette évaluation peut être standardisée ou non (63).

- L'évaluation non standardisée exprime un avis personnel non structuré de l'expert. Superposable à la démarche du diagnostic clinique, elle souffre donc 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, un consensus devant être recherché. Cependant la variabilité du jugement demeure à cause de l'absence de standardisation ce qui donne à cette méthode une faible reproductivité.

- L'évaluation standardisée est une méthode structurée sous forme d'une série de questions ou de points à évaluer. Il est possible alors de parler d'un système d'évaluation. Elle diffère d'un algorithme par le fait que les réponses données aux questions sont le résultat du jugement d'un expert ou d'un panel d'experts en fonction du contexte et non pas des réponses absolues choisies parmi une sélection et prenant la forme de scores numériques.

La méthode d'imputabilité de l'OMS-UMC est un exemple d'évaluation globale standardisée.

Méthode d'imputabilité de l'UMC

La méthode de l'UMC (71,72) a été développée en accord avec les centres nationaux qui participent au programme de surveillance internationale des médicaments. Il s'agit d'une évaluation globale, prenant en compte, entre autres, les aspects physiopathologiques et pharmacologiques du cas et la qualité de la documentation de l'observation. La causalité est divisée en 6 catégories (Annexe 5).

Cette méthode est utilisée en routine dans de nombreux pays à travers le monde comme, par exemple en Allemagne, en Argentine, à Cuba ou encore en Suisse.

4.4.2. Les algorithmes

Un algorithme est un logigramme spécifique d'un problème avec des instructions à suivre pas à pas pour arriver à une réponse. Ces instruments cliniques ont été développés entre les années 70 et 80. Ils se présentent sous la forme de questionnaires donnant des critères opératoires détaillés pour classer la probabilité de causalité d'un EI suspecté. Les algorithmes donnent des méthodes structurées et standardisées d'évaluation pour identifier les EI en fonction de paramètres définis. Les cas individuels sont toujours

abordés de manière systématique selon un même modèle. Cela confère à ces méthodes un haut degré de cohérence et de reproductibilité. Le jugement clinique est néanmoins nécessaire aux différentes étapes pour parvenir à une conclusion (71).

Méthode française d'imputabilité

En France, la première méthode d'imputabilité a été publiée en 1978 (73). Cette méthode fut actualisée une première fois en 1985 par Bégaud *et al.* (74) puis une deuxième fois en 2011 par le Cercle de Réflexion sur l'imputabilité (75). C'est néanmoins la version de 1985 qui reste actuellement d'utilisation obligatoire en France pour les CRPV et les industriels.

Cette méthode envisage séparément l'imputabilité intrinsèque reposant sur les critères sémiologiques et chronologiques et l'imputabilité extrinsèque reposant sur les données bibliographiques (Annexe 6).

Chaque médicament suspect voit son imputabilité évaluée séparément. C'est une méthode didactique qui permet de réduire les distorsions d'interprétation par les utilisateurs. Elle est utilisée par plusieurs pays francophones comme l'Algérie, la Tunisie et le Maroc.

Algorithme de Naranjo

Il a été publié en 1981 (76). Il est fréquemment utilisé par les auteurs anglo-saxons et est reconnu par la communauté internationale (69,77). Il est prisé pour sa simplicité d'utilisation.

Il met en jeu 10 questions (Tableau I) 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 :

- certaine : plus de 9 points
- probable : entre 5 et 8 points
- possible : entre 1 et 4 point(s)
- improbable : 0 point ou inférieur.

Tableau I : Algorithme de Naranjo

Question	Oui	Non	Ne sait pas
1) Y a-t-il déjà eu des cas concluants sur cette réaction ?	+1	0	0
2) L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?	+2	-1	0
3) L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique ?	+1	0	0
4) La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré ?	+2	-1	0
5) Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
6) La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été donné ?	-1	+1	0
7) Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
8) La réaction était-elle plus grave quand la posologie était augmentée ou moins grave quand la posologie 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 précédente exposition ?	+1	0	0
10) L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ?	+1	0	0
Score total			

4.4.3. Les méthodes probabilistes

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 modifiée à la hausse ou à la baisse par une série de coefficients qui sont la mise en forme probabiliste des critères d'imputabilité déjà évoqués précédemment, relatif au cas en question. La nouvelle probabilité obtenue est dite « *a posteriori* » et peut varier de 0 à 1.

Plusieurs articles montrent que ces méthodes ont une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive positive. Leur spécificité reste en revanche moyennement satisfaisante mais va en s'améliorant (78,79). Ces méthodes sont très lourdes à mettre en place ce qui rend leur utilisation en routine très compliquée.

4.5. Evaluation de l'ensemble des méthodes d'imputabilité

Les méthodes d'imputabilité publiées ont chacune leurs avantages et inconvénients. Aucune méthode n'est universellement acceptée. Elles restent néanmoins extrêmement utiles pour classer les cas et identifier ceux où il existe une relation causale forte. Elles contribuent à formaliser un jugement et à augmenter la reproductibilité entre différents observateurs.

5. Standardisation et codification des données

5.1. Nécessité

Afin de pouvoir être exploitées, les données contenues dans les notifications d'EI doivent être codifiées. Il faut pour cela préalablement identifier les médicaments suspectés et des EI déclarés dans la terminologie choisie. Ces notifications sous formes codifiées sont par la suite enregistrées dans une base de données. Cette étape permettra également de partager les données avec d'autres acteurs mondiaux de la pharmacovigilance tel que l'EMA ou l'OMS.

5.2. Terminologie

5.2.1. Terminologie utilisée pour les médicaments

Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)

Le système de classification ATC (80) est recommandé depuis 1981 par l'OMS. Le centre collaborateur de l'OMS chargé de son développement est situé à l'Institut Norvégien de Santé Publique. En 1996, l'OMS a reconnu le besoin de développer ce système comme standard international pour les études sur l'utilisation des médicaments.

Les médicaments sont classés en groupes dans 5 niveaux différents selon :

- Niveau 1 : l'organe ou le système sur lequel ils agissent
- Niveau 2 : leur propriété thérapeutique
- Niveau 3 : leur propriété pharmacologique
- Niveau 4 : leur groupe chimique
- Niveau 5 : la substance chimique

Exemple :

Tableau II : Classification du lansoprazole selon le système ATC

A	Tube digestif et métabolisme
A02	Médicaments pour les troubles liés à l'acidité
A02B	Médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien
A02BC	Inhibiteur de la pompe à protons
A02BC03	Lansoprazole

Les nouveaux médicaments ne sont pas inclus dans le système ATC avant qu'une demande d'autorisation de commercialisation ait été soumise dans au moins un pays. Les compléments alimentaires et les produits de médecine traditionnelle ne sont en général pas non plus classifiés dans le système. Une substance peut avoir plusieurs codes du fait de différents usages thérapeutiques et de différentes formulations (voie orale, application locale *etc.*).

WHO-Drug Dictionary (WHO-DD)

Le WHO-DD (81) contient les médicaments soumis à prescription, ceux vendus sans ordonnance, les produits dérivés du sang et les produits de contraste. Il regroupe l'ensemble des marques commerciales des différents médicaments vendus dans les pays ayant fourni leur liste de médicaments autorisés sur leur territoire à l'OMS et les fait correspondre aux différentes molécules répertoriées. Au 1^{er} juin 2014, le WHO-DD répertoriait 2 325 161 médicament différents et marques commerciales.

A chaque substance est attribuée un code unique, un « *Medicinal Product ID* », basé sur des attributs-clefs comme le pays, le détenteur de l'AMM et la forme pharmaceutique. Le WHO-DD utilise également la classification ATC. Des Groupes standardisés de médicaments (*Standardized Drug Groupings* ou SDGs) sont aussi inclus. Ce sont des classifications croisées de médicaments généralement fondées sur la classe pharmacologique ou la voie métabolique. Cet outil peut être utile dans le cadre de la pharmacovigilance pour identifier de possibles interactions médicamenteuses.

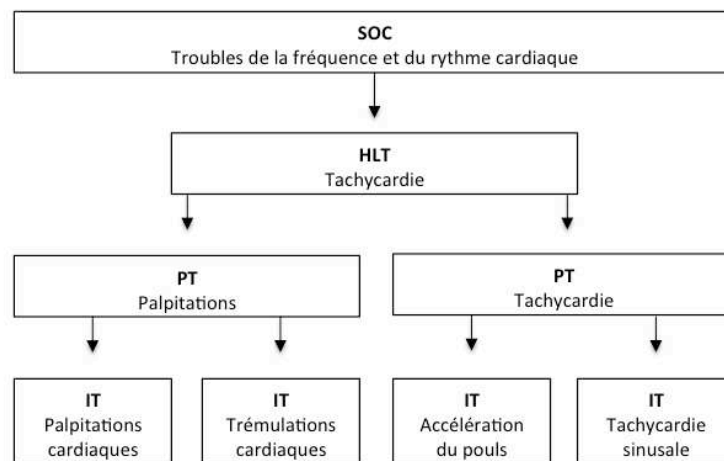
5.2.2. Terminologie utilisée pour les effets indésirables

Aujourd'hui la grande majorité des pays codifiant leurs notifications utilise soit le WHO-ART soit le MedDRA pour la terminologie relative aux EI.

WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)

Cette terminologie a été développée depuis plus de 30 ans (81). Elle est flexible et permet l'incorporation de nouveaux éléments si besoin. Elle est développée en anglais et traduite en français, allemand, espagnol, portugais et italien. La logique de base de ce système est une structure hiérarchique incluant 4 niveaux (Figure 3) :

- SOC : *System Organ Class* (Classe de système ou organe), regroupe les *Preferred Term* pour les EI se rapportant à un même système ou organe.
- HLT : *High Level Term* (Terme de haut niveau), groupe de termes liés ou similaires utilisé pour retrouver plus facilement l'information. Tous les *Preferred Term* n'ont pas forcément de HLT.
- PT : *Preferred Term* (Terme préférentiel), principal terme utilisé pour décrire l'EI. Ce sont les termes les plus souvent employés.
- IT : *Included Term* (Terme inclus), proches synonymes des PT indiqués par les pays notificateurs. Ils ont pour but d'aider à trouver le PT correspondant afin de coder correctement l'EI.



SOC : *System Organ Class*, HLT : *High Level Term*, PT : *Preferred Term*, IT : *Included Term*

Figure 3 : Exemple montrant le principe hiérarchique du WHO-ART

Certains termes dans le WHO-ART sont indiqués par un astérisque. Il s'agit de *Critical Terms* (Termes critiques). C'est un sous-ensemble de termes considérés comme étant probablement un signe d'état pathologique grave. Si un PT est un terme critique, l'ensemble de ses IT le sera aussi.

Le WHO-ART existe en version électronique et en version papier. La version papier se présente en deux parties : par catégorie de système-organe ou par Ordre alphabétique (82,83).

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Créée à l'initiative des industries du médicament en 1994 dans le but de standardiser la terminologie médicale internationale réglementaire dans les années 90, MedDRA est une amélioration de la terminologie médicale utilisée par la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* du Royaume-Uni. La terminologie MedDRA s'applique à toutes les phases du développement du médicament et codifie les signes, symptômes, maladies, diagnostics, indications thérapeutiques, noms et résultats qualitatifs des examens complémentaires, erreurs médicamenteuses et problèmes de qualité d'un médicament, interventions chirurgicales et médicales, antécédents médicaux, sociaux et familiaux.

La logique de base que suit le MedDRA est la même que celle du WHO-ART, à cela près qu'elle compte un niveau supplémentaire de termes (84).

Comparaison WHO-ART et MedDRA

Le WHO-ART ne sert qu'à coder les EI. Le MedDRA, lui, peut tout coder. Sa partie relative à la terminologie des EI est plus détaillée que le WHO-ART. Son utilisation est donc beaucoup plus complexe (51,82).

Il existe un outil (*WHO-ART – MedDRA Cross Reference Tool*) faisant correspondre chaque *Preferred Term* du WHO-ART au terme correspondant de MedDRA. Différents termes MedDRA pourront quant à eux correspondre à un même terme WHO-ART.

5.2.3. Terminologie utilisée pour les indications de traitement

Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – 10^e révision (CIM-10)

Le but initial de la CIM (85) est de permettre l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des époques différentes. En pratique, la CIM est devenue la classification diagnostique internationale unique pour tout ce qui concerne l'épidémiologie en général et de nombreux problèmes sanitaires.

En pharmacovigilance, la CIM-10 est utilisée pour coder les indications de traitement pour lequel un médicament a été prescrit lorsque MedDRA n'est pas utilisé (54).

6. Génération de signaux

Le signal est défini par l'EMA comme une « information qui découle d'une ou plusieurs sources [...] qui suggère une nouvelle association potentiellement causale ou un nouvel aspect d'une association déjà connue entre une intervention (par exemple, l'administration d'un médicament) et un événement ou un ensemble d'événements associés, soit positif soit négatif, qui est jugé suffisamment vraisemblable pour justifier une action vérificatrice » (66).

Plus simplement dit, c'est un événement qui a attiré l'attention par sa fréquence d'apparition ou par sa nouveauté (62) et qui donne généralement lieu à des investigations pharmaco-épidémiologiques afin de le confirmer. En général plus d'un cas est nécessaire pour générer un signal, en fonction de la gravité de l'événement et de la qualité de l'information.

La détection ou la génération de signaux est généralement réalisée par les laboratoires pharmaceutiques, les centres nationaux de pharmacovigilances ou l'OMS (86).

6.1. Méthodes d'identification d'un signal

6.1.1. Evaluation clinique d'événements individuels

Une évaluation minutieuse, en routine et standardisée des notifications spontanées est une méthode extrêmement utile pour détecter des signaux sur des EI rares, graves et non attendus. Durant l'évaluation des notifications, si un évaluateur identifie un événement comme potentiellement nouveau, une recherche d'événements similaires doit être entreprise pour confirmer son avis. La base nationale d'EI doit être vérifiée. C'est la source principale de détection d'alerte en raison de son ampleur et de sa diversité (20,63).

6.1.2. Détection automatisée de signal

Les méthodes automatiques peuvent servir à identifier des signaux qui sont passés inaperçus lors de l'évaluation des notifications spontanées. Elles peuvent également servir à consolider un signal identifié par l'évaluation clinique.

La détection automatique d'EI est basée 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 EI ne sont pas plus notifiés qu'à l'accoutumée, en se basant sur un modèle statistique. On peut citer par exemple le *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN) utilisé par l'UMC pour scanner régulièrement Vigibase.

Tous les signaux identifiés par le biais d'une procédure automatique nécessitent un jugement médical et une évaluation du contexte clinique pour savoir si le signal potentiel mérite que l'on s'attarde sur lui (20,86).

6.2. Renforcement du signal

Après détection d'un signal, il faut estimer sa pertinence. Cette étape de « validation » du signal passe généralement par un processus de renforcement progressif résultant de nouvelles découvertes en matière de pharmacovigilance ou de recherche clinique. Le processus implique l'examen plus détaillé des données ayant servi à générer le signal mais aussi de données externes selon les principes suivants (20) :

- L'examen de cas similaires, dans la base de données nationale ou Vigibase, pour le même médicament ou des médicaments du même groupe ATC. La recherche de ces cas peut passer par une revue de la littérature scientifique ou encore une demande de renseignements auprès des laboratoires pharmaceutiques.
- La recherche de tendance non aléatoire. L'examen des données d'un groupe de notifications peut afficher des tendances qui ne sont pas aléatoires et qui, en absence de biais, suggèrent que l'événement peut être lié au médicament :
 - Le délai d'apparition des symptômes dans les différents cas converge-t-il vers une même valeur ?
 - La posologie moyenne est-elle significativement plus élevée chez les patients ayant présenté l'événement ?
 - L'âge moyen des patients ayant présenté l'événement est-il significativement différent de ceux n'ayant pas eu l'événement ?
 - Un sexe est-il plus touché que l'autre ?
- La recherche d'un mécanisme pharmacologique plausible.
- La consultation d'experts en pharmacovigilance de l'autorité nationale, de l'EMA, de l'OMS ou autre.

- La réalisation d'études pharmacologiques, toxicologiques ou épidémiologiques.

6.3. Réalisation d'études complémentaires

A la fin de la phase de consolidation d'un signal, lorsque le doute persiste, il peut être décidé de réaliser des études complémentaires afin de tester l'hypothèse du signal. Ces études sont souvent longues et coûteuses. Si ce signal constitue un risque majeur pour la population, les autorités peuvent être amenées à prendre des mesures avant la réalisation de l'étude puis les réévaluer à la fin de celle-ci.

6.3.1. Etudes pharmacologiques et toxicologiques

Leur but est d'identifier le mécanisme de l'événement indésirable.

6.3.2. Les études épidémiologiques

Dans le cas de l'évaluation de l'alerte en pharmacovigilance, les études réalisées sont de type observationnel à visée descriptive ou analytique.

Les études transversales

Le principe est de mesurer en même temps l'existence de l'exposition à un médicament et de l'EI, les sujets étant issus d'un échantillon de l'ensemble de la population visée. Ce sont des études de courte durée ne permettant d'estimer que des mesures de prévalence (87). Ce type d'étude a généralement une visée descriptive.

Les études de cohorte

Il s'agit de constituer deux groupes (au moins) appelés cohortes, caractérisés par leur statut vis-à-vis de l'exposition à un médicament, et d'étudier dans chacun des groupes l'incidence d'un EI.

Les études cas-témoins

La comparaison porte généralement sur 2 groupes constitués en fonction de leur statut vis-à-vis de l'EI : un groupe de sujets présentant l'EI, les « cas » et un groupe de sujets ne présentant pas l'EI, les « témoins ». On étudie dans chacun des groupes l'exposition antérieure à un médicament. Ce type d'étude permet d'estimer la prévalence de la prise du médicament chez les cas et chez les témoins.

Les études cas-témoins sont plus rapides et moins coûteuses que les études de cohorte. L'accès aux sources d'information n'est cependant pas toujours facile. La quantité et la qualité des données laissent parfois à désirer (63).

Notion sur la causalité

Il est important de préciser que même si ces études fournissent des informations supplémentaires concernant le signal, elles ne permettent pas d'estimer directement une relation causale entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un EI (87). Un certain nombre de critères doivent être réunis pour conclure quant à la causalité d'une relation. Les arguments de causalité les plus connus sont ceux proposés par Austin Bradford-Hill (88) :

- force de l'association
- cohérence (répétition des observations dans différentes populations)
- spécificité (une cause produit un effet)
- relation temporelle (l'exposition précède l'évènement)
- relation dose-effet
- plausibilité
- preuve expérimentale
- analogie (possibilité d'explication alternative)

7. La prise de décision

Un signal, après validation constitue une alerte devant entraîner une prise de décision (89). La prise de décision en pharmacovigilance s'appuie généralement sur l'avis d'experts (63).

7.1. La publication de bulletins de vigilance

Les autorités peuvent prendre la décision de publier un bulletin pour informer l'ensemble des professionnels de santé d'une nouvelle alerte. Ce bulletin peut contenir, entre autres, les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'alerte et un éventuel changement de la balance bénéfices/risques du médicament. Même si aucune modification n'est introduite quant à l'utilisation du médicament, ce type de communication laisse à chaque praticien la liberté et le soin de gérer personnellement les cas qu'il traite en tenant compte de l'alerte. Cette rétro-information est essentielle en pharmacovigilance : elle prouve aux professionnels de santé que les EI qu'ils notifient ont une utilité.

7.2. Les mesures réglementaires

Les mesures réglementaires s'imposent pour faire cesser un EI jugé suffisamment dangereux pour la santé publique et dont le contrôle dépasse les capacités des professionnels de santé dans leur pratique courante. Les mesures peuvent être les suivantes :

- modification du RCP
- modification des conditions de prescription
- modification des conditions de délivrances
- suspension d'AMM
- retrait du marché.

Partie 3. Mise en place d'un programme pilote de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées: expérience de l'*Hospital General de la Plaza de la Salud*, République Dominicaine

1. Contexte

1.1. La République Dominicaine : généralités

1.1.1. Démographie et indicateurs socio-économiques

La République Dominicaine (RD), *La República Dominicana* en espagnol, occupe environ les deux tiers occidentaux de l'île d'Hispaniola qu'elle partage avec Haïti dans la mer des Caraïbes (Annexe 7). Le pays a une surface de 48 670,8 km², divisée en 31 provinces plus un district national (90). Sa population était estimée à 10 135 105 en 2012 avec une densité de 208,2 habitants/km² et un taux de croissance annuel de 1,1 %. Sa population est très jeune : 62 % des habitants ont moins de 30 ans et seulement 5,6 % plus de 65 ans. La population est à 75,7 % urbaine. L'espérance de vie à la naissance est de 72 ans (74,5 ans pour les femmes et 69,8 ans pour les hommes). Le taux brut de natalité est estimé à 21,4 pour 1000 habitants, avec un taux global de fécondité de 2,5 enfants par femme. Le taux de mortalité infantile estimé était de 26 pour 1000 nouveau-nés en 2012 (91,92).

Le taux d'emploi en 2012 en RD était de 61,5 % chez les hommes et 35 % chez les femmes, ce qui donne un taux global de 48,2 % dans la population (91,92). On estime à 12,1 % la proportion d'analphabètes chez les plus de 10 ans. En 2011, 31,6 % de la population étaient considérés comme pauvre, c'est à dire gagnant moins de 94,2 US\$ par personne par mois (91,94).

Le Programme des Nations Unies pour le Développement classe la RD dans le groupe des pays à « développement humain moyen ». Avec un indice de développement humain de 0,702, elle se situe au 96^e rang mondial. Cet indice mesure la moyenne des avancées en se fondant sur trois dimensions de base du développement humain que sont la durée de vie, le niveau de connaissance et le niveau de vie (95).

1.1.2. Conditions de santé

L'urbanisation du pays, l'élévation du niveau d'éducation, les améliorations de l'hygiène et de la nutrition ainsi que le meilleur accès aux services de santé ont permis de réduire, entre autres, la morbi-mortalité relative aux maladies transmissibles, même si ces dernières persistent dans les zones de pauvreté. Dans un même temps, la prévalence des maladies non transmissibles et des traumatismes ont augmenté (96). La RD a le 2^e taux de mortalité par accident de la circulation le plus élevé au monde (97).

Durant ces dernières années la mortalité infantile a diminué, mais reste supérieure à celle des autres pays des Caraïbes et d'Amérique latine dans la même situation économique. La RD compte néanmoins une couverture de centre de soins prénatals de

98,9 % contre 62,4 % en moyenne en Amérique latine. La dénutrition infantile reste importante : 9,8 % des enfants de moins de 5 ans seraient malnutris d'après des chiffres de 2007 (91,96).

Entre 24 et 34 % de la population est hypertendue, 29,2 % est en surpoids et on compte 20 % de fumeurs. La prévalence du VIH en 2007 était de 0,9 % chez les femmes et 1,1 % chez les hommes. La RD fait partie des pays d'Amérique latine avec une très forte incidence de tuberculose : on compte 80 à 90 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (96).

Les principales causes de décès en 2010 chez les femmes sont les maladies cardiaques ischémiques, les maladies cérébrovasculaires et le diabète qui regroupent à eux trois plus de la moitié du total des décès. Chez les hommes, les maladies cardiaques ischémiques et les maladies cérébrovasculaires regroupaient près de 40% des décès en 2004 ; elles restent respectivement les 1^{ère} et 2^e causes de décès en 2010. On peut préciser que chez les hommes, les accidents de la voie publique représentaient à eux seuls 11,8 % des décès en 2004 et restent la 3^e cause de décès chez les hommes en 2010. La mort par violence est quant à elle la 8^e cause décès chez les hommes (96,98).

1.2. Le système de santé

En 2001 la RD a adopté la *Ley General de Salud* (Ley 42-01) (99) ainsi que la loi créant le *Sistema Dominicano de Seguridad Social* (SDSS) (Ley 87-01) (100). Elles donnent un nouveau cadre légal au système de santé et redéfinissent et organisent les institutions en charge de ce programme.

Le système de santé dominicain peut être représenté par l'organigramme suivant (Figure 4) (96) :

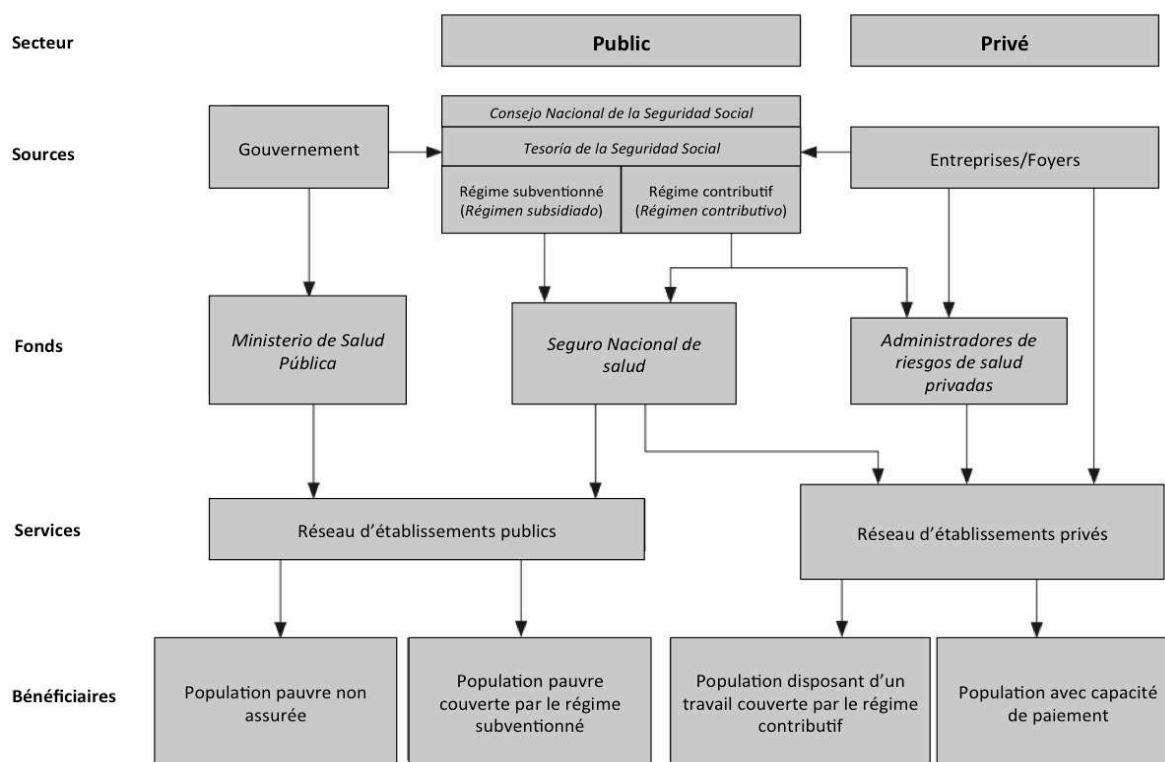


Figure 4 : Organigramme du système de santé dominicain (96)

Le système de santé dominicain se compose d'un secteur public et d'un secteur privé. Les principaux acteurs du secteur public sont le *Ministerio de la Salud Pública* (MSP), le *Consejo Nacional de Salud* (CNSS), la *Tresorería de la Seguridad Social* (TSS) et le *Seguro Nacional de Salud* (SENASA) qui est le principal assureur public. Le secteur privé comprend les *Administradoras de riesgos de salud* (AdmRS), les établissements privés de santé et les organisations non gouvernementales du domaine de la santé. Les fonds du MSP sont d'origine fiscale et financent son réseau d'établissements publics en charge de la population pauvre n'ayant pas d'assurance santé. Jusqu'en 2013, cette population devait payer des droits de recouvrement après avoir reçu des soins, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui. Le régime subventionné est financé par l'Etat : il couvre les travailleurs à leur compte ayant des revenus instables et inférieurs au salaire minimum national ainsi que les sans-emplois et les personnes handicapées. Le régime contributif couvrant les travailleurs du public ou du privé est financé par les cotisations des employés et employeurs, y compris l'Etat. Les cotisations sont collectées par la TTS qui dépend du CNSS. La TTS transmet à chaque AdmRS un montant total correspondant au nombre de ses affiliés. Les AdmRS se chargent de passer un contrat avec les établissements de santé. Le principal AdmRS public, le SENASA, est en charge du régime subventionné et rembourse les frais correspondants aux soins faits dans les établissements du service public et parfois privé à

but non lucratif si nécessaire. Le SENASA couvre également une partie des personnes ayant souscrit au régime contributif et l'ayant sélectionné comme AdmRS. Les AdmRS privées peuvent être choisies seulement par la population pouvant cotiser. Elles ont également le droit de vendre des contrats privés d'assurance santé. Pour la mise à disposition des services à ses bénéficiaires, elles passent des contrats avec des établissements privés à but non lucratif. Enfin, une partie de la population ayant suffisamment de ressources paie de sa propre poche les services de santé dans des établissements privés (96).

Environ 54 % de la population n'avait toujours pas d'assurance santé en 2010 et continuait à fonctionner avec l'ancien système : en cas de besoin, elle se rend dans un établissement public ou paie les soins dans un établissement privé (96).

Les dépenses publiques de santé représentaient, en 2012, 12,6 % des dépenses totales du gouvernement (contre 8,4 % en 2009). Les dépenses de santé s'élèvent à 2,8 % du produit intérieur brut (91,101). Même si pour une partie de la population les soins de santé sont sensés être gratuits, les patients sont en réalité amenés à payer des médicaments et des fournitures faisant défaut à l'hôpital. Des auteurs ont estimé qu'une proportion importante des dépenses totales de santé restait à la charge du patient en République Dominicaine (102,103).

D'après des chiffres du MSP, la RD comptait, en 2006, 472 dispensaires et cabinets de consultation, 16 sous-centres et centres sanitaires, 105 hôpitaux municipaux, 22 hôpitaux provinciaux, 8 hôpitaux régionaux et 14 hôpitaux nationaux de référence. En outre, un inventaire des hôpitaux publics et privés parle de l'existence de 307 centres, dont 76 se concentreraient dans le district national et la province de Saint Domingue. Dans le système public, il existe plus de 1300 établissements de divers niveaux de prise en charge. La RD possède également un grand nombre d'établissements privés : plus de 7121 (dont 487 cliniques et 544 centres diagnostiques) d'après un sondage de 2001.

L'OMS estime qu'une couverture minimale du territoire est obtenue avec 2,5 professionnels de santé pour 1000 habitants. D'après le MSP, en 2008, on comptait 1,3 médecin et 0,25 infirmier diplômé pour 1000 habitants. La répartition de ces professionnels est très inégale selon les zones : le rapport du nombre d'infirmiers par médecin varie de 0,41 à 3,63 selon les zones (96).

La nouvelle législation se trouve dans un processus de mise en place long et difficile. Elle se heurte à des résistances dans la culture institutionnelle et dans les comportements traditionnels, même si elle a provoqué un changement de mentalité. La loi relative au SDSS prévoyait une couverture complète de la population en 2011, mais cela est très loin d'avoir été le cas. Pour continuer à assurer la population, le SDSS a besoin de plus de fonds, ce qui impliquerait un changement important dans les priorités publiques. La mauvaise qualité du système de santé dominicain peut s'expliquer par des problèmes de gestion clinique et administrative dans les établissements du secteur public. Il y a un manque de contrôle et de supervision du personnel : les salaires sont parfois versés plusieurs fois et il arrive que le personnel ne respecte pas ses horaires de travail. On note de plus des carences dans la gestion des crises et, de manière générale, des faiblesses dans les institutions, problème récurrent dans le système de santé du pays (96).

1.3. Structure du secteur pharmaceutique en République Dominicaine

La description du secteur pharmaceutique qui suit (sauf notes contraires) est tirée du *Plan de Desarrollo Estratégico Institucional* rédigé en 2008 par la *Dirección General de Drogas y Farmacias* avec l'appui de l'Organisation Panaméricaine de la Santé suite à la parution en juin 2006 du *Reglamento 246-06* relatif au médicament (104).

1.3.1. *Dirección General de Drogas y Farmacias*

La *Dirección General de Drogas y Farmacias* (DGDF) dépend du *Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social* intégré au MSP. Le *Reglamento 246-06* faisant suite à la *Ley General de Salud* (Ley 42-01) définit les fonctions et les compétences de la DGDF.

La DGDF est l'instance administrative chargée de promouvoir les propositions en matière de régulation et de politique pharmaceutique nationale relative aux médicaments à usage humain et aux établissements pharmaceutiques. De ce fait, elle est chargée de favoriser et coordonner, entre autres, la régulation des produits sanitaires, des cosmétiques, des produits d'hygiène personnelle et des produits ménagers.

Sa mission est de « contribuer à garantir la santé de la population, par la régulation du secteur pharmaceutique et l'assurance de la qualité des médicaments, produits sanitaires, cosmétiques et d'hygiène ».

L'organigramme de la DGDF est disponible en annexe (Annexe 8).

1.3.2. Laboratoires pharmaceutiques

En juin 2008, la DGDF comptait 160 laboratoires enregistrés au niveau national pour la fabrication de médicaments, cosmétiques, produits d'hygiène, produits ménagers et matériel médical chirurgical. Seuls 9 d'entre eux correspondaient à des entreprises multinationales ; les 151 autres étaient des laboratoires locaux.

La capacité de manufacture de la RD se limite à la formulation de médicaments à partir de matières premières et au reconditionnement de formes pharmaceutiques. Il n'y a pas de recherche et développement ni de production de principes actifs (105).

A ce jour, la liste des laboratoires disponibles sur le site internet de la DGDF fait apparaître environ 214 établissements, 174 ayant une licence. Parmi ces 174 établissements ayant une licence, 84 se dédient à la fabrication de médicaments (106).

1.3.3. Distributeurs et importateurs

Le marché dominicain se caractérise par une grande pénétration des industries internationales auxquelles il manque pour la plupart une structure de fabrication sur le territoire. Ces établissements pharmaceutiques autorisés par la DGDF à importer et distribuer des médicaments et produits pharmaceutiques sur le territoire national étaient au nombre de 490 en 2008. On comptait également 364 structures dédiées uniquement à la distribution.

1.3.4. Pharmacies

L'article 172 du *Reglamento 246-06* définit les pharmacies comme « des établissements sanitaires de propriété privée, publique ou mixte, d'intérêt public, sujets à la planification sanitaire établie par le MSP. Son titulaire peut être n'importe quelle personne physique ou juridique et le fonctionnement de l'établissement sera garanti par un pharmacien, dûment inscrit et autorisé au registre des professionnels. La présence d'un professionnel pharmaceutique dans la pharmacie sera garantie durant tout le temps régulier d'ouverture. »

Les pharmacies doivent [théoriquement] se conformer aux *Bonnes Pratiques de Stockage* et aux normes de dispensation.

On différencie les pharmacies privées, les pharmacies publiques dites « pharmacies du village » (*Farmacias del pueblo*) et les pharmacies hospitalières. En 2008, on dénombrait selon la DGDF 2812 pharmacies privées et 424 pharmacies du village.

La liste des pharmacies sur la page internet de la DGDF dénombre à ce jour environ 3170 pharmacies sans précision sur leur nature (106).

Pharmacies privées

Ce sont les plus présentes sur le territoire. Elles doivent être inscrites au *Registro Sanitario de Establecimientos*. Seules les pharmacies autorisées peuvent dispenser et commercialiser des médicaments en milieu ambulatoire. Cela exclut la commercialisation de médicaments par les pharmacies hospitalières, les cabinets de consultation, les dispensaires médicaux, les établissements de distribution, les laboratoires pharmaceutiques et les centres médicaux privés ou tout autre établissement non autorisé par le MSP.

La couverture du territoire n'est pas uniforme : la région de Saint Domingue et ses alentours regroupaient près de 38,5 % des pharmacies et la région autour de Santiago (2^e ville du pays) et Puerto Plata près de 31 % en 2008. Le sud-ouest du pays, frontalier avec Haïti, quant à lui, regroupait moins de 1 % de ces pharmacies privées.

A ce jour on ne connaît pas le nombre de pharmacies ouvertes sans l'autorisation.

Pharmacies du village (*Farmacias del pueblo*)

Elles composent un réseau de 424 pharmacies publiques. Elles se trouvent réparties sur tout le territoire national avec pour mission de fournir à la population l'assistance pharmaceutique adéquate. On y dispense des médicaments inscrits dans le *Cuadro Básico Nacional de Medicamentos Esenciales* à des prix nettement inférieurs à ceux des pharmacies privées.

Le *Cuadro Básico Nacional de Medicamentos Esenciales* correspond à la liste des médicaments essentiels de la RD. Ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires de la population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité (107). Ce concept se base sur le fait que (108) :

- la grande majorité des problèmes de santé d'une population peut être traitée avec un nombre limité de médicaments

- en pratique courante, les médecins utilisent moins de 200 médicaments
- il y a sur le marché une grande quantité de médicaments « en double » ou dont l'efficacité reste douteuse.

Pharmacies hospitalières

L'article 186 du *Reglamento 246-06* stipule que les pharmacies hospitalières sont des pharmacies spécialisées établies dans les hôpitaux et cliniques privées de plus de 20 lits. Les hôpitaux ou cliniques ne disposant pas de pharmacie en raison du nombre de lits auront une aire de distribution des médicaments pour les personnes hospitalisées et en situation d'urgence, sous la responsabilité d'un professionnel, en accord avec le règlement et les normes correspondantes.

En 2008, on comptait 54 pharmacies hospitalières dans le réseau public de la SESPA. Ce chiffre n'inclut donc pas les pharmacies installées dans des établissements privés.

1.3.5. Médicaments et produits de santé

Entre janvier 2003 et juillet 2008, 10 125 licences de commercialisation ont été attribuées à des spécialités pharmaceutiques, 429 à des produits naturels et 81 à du matériel médico-chirurgical, soit un total de 10 635 licences. Parmi celles-ci, environ 67,5 % correspondaient à des produits importés et 32,5 % à des produits élaborés par l'industrie nationale.

Les médicaments représentent le premier poste de dépense individuelle en matière de santé en RD. Le schéma de financement du médicament est mixte. L'état attribue un budget au MSP et au *Programa de Medicamentos Esenciales / Central de Apoyo Logístico* (PROMESE-CAL) pour subventionner les médicaments dispensés dans le réseau d'établissements publics (hôpitaux et pharmacie du village). Cependant, aucun mécanisme ne garantit que ces médicaments soient effectivement délivrés aux personnes les plus pauvres.

Les dépenses totales en matière de médicaments sont d'environ 400 millions de dollars américains, dont 33 % correspondent aux dépenses publiques et le reste aux dépenses des ménages. Une proportion importante de la dépense publique en médicaments se fait *via* PROMESE-CAL, principalement pour financer les hôpitaux publics. Cette entité réalise des achats centralisés après avoir réalisé des appels d'offres.

Plusieurs études ont montré une variation importante des prix entre les différentes pharmacies privées et une variation extrêmement importante entre les pharmacies privées et les prix de PROMESE-CAL. Cependant, une part importante des achats du MSP se fait encore directement sans passer par le mécanisme centralisé.

Les médicaments représentent 18 % des dépenses totales de santé et 38 US\$ par habitant en 2007 (96).

1.3.6. Faiblesses et défauts du système

La disparité technologique des différents laboratoires pharmaceutiques locaux font que les médicaments sur le marché ne sont pas d'une qualité uniforme. De plus, l'absence de structures de contrôle favorise la présence sur le marché de médicaments contrefaits, frelatés, non autorisés à la vente ou provenant d'importations non contrôlées. Cela, ajouté à l'augmentation des établissements non autorisés et à l'absence de pharmaciens lors de la dispensation, met en danger la santé et le bien-être de la population.

Disposer d'une source d'information fiable et actualisée est indispensable au contrôle et à l'évaluation du secteur pharmaceutique. Actuellement la RD dispose du *Sistema de Información Automatizada de Medicamentos* (SIAMED), programme informatique initialement développé par l'OMS pour aider les autorités nationales à réguler leur marché du médicament. La faible utilisation de ce système fait que, pour le moment, il n'existe aucune base officielle de données qui permette de connaître la consommation pharmaceutique au niveau national.

Le manque de personnel qualifié et motivé dans toutes les étapes de la chaîne du médicament fragilise les produits et les services. Ce constat est également valable pour la DGDF : on peut observer un manque cruel de personnel impliqué dans son travail et compétent. Il n'existe aucun programme de spécialisation adéquate dans le pays ni de programme de formation continue.

Le manque de protocole thérapeutique, d'éducation de la population quant à l'usage du médicament et de l'automédication ainsi que l'inexistence de formation continue des professionnels de santé fait que les médicaments ne sont pas utilisés de manière rationnelle : les prescriptions sont parfois aberrantes ou inappropriées et très fortement influencées par la publicité des laboratoires pharmaceutiques.

La DGDF manque de moyens financiers et humains pour jouer son rôle. Le manque de personnel formé, d'un financement stable et d'une organisation efficace fait qu'elle a beaucoup de mal à remplir son rôle institutionnel.

1.4. La pharmacovigilance en RD

Le *Reglamento 246-06* définit la pharmacovigilance comme « un ensemble de procédures et d'activités au sein du système national de santé, coordonné par la commission de pharmacovigilance, qui vise à recueillir, analyser et développer l'information sur les EI. » L'article 238 du *Reglamento 246-06* établit que le MSP réalisera à travers la DGDF la surveillance après commercialisation des spécialités pharmaceutiques (109).

La loi dominicaine oblige théoriquement tout titulaire de l'enregistrement d'un médicament à consigner et notifier au MSP tout EI grave avéré ou suspecté dont il aurait connaissance sur le territoire national ou à l'étranger. En revanche il n'y a aucune obligation légale pour les professionnels de santé de déclarer les EI dont ils ont connaissance.

La loi prévoit que la DGDF dispose d'une commission de pharmacovigilance (Annexe 8). Le *Reglamento 246-06* la définit comme un organisme composé de

pharmaciens, chimistes, médecins et d'autres professionnels de santé nommés par le MSP, avec pour fonction de conseiller et informer le MSP en matière d'identification et d'évaluation des EI (106,109). Cependant la publication en 2012 du *Profil pharmaceutique national de la RD* par le MSP en collaboration avec l'OMS met en avant le fait qu'il n'y a aucun comité consultatif national de pharmacovigilance capable de fournir une assistance technique ou de gérer l'évaluation de la causalité des EI et l'évaluation et la gestion des risques (105).

La DGDF compte également une unité de pharmacovigilance. Cette unité appartient au département de vigilance sanitaire du médicament créé en 2009 ; c'est la plus récente des unités créées. Elle était composée en 2013 d'un médecin et d'un pharmacien à temps plein.

Un formulaire de notification d'EI, la *tajeta amarilla*, est disponible sur la page internet de la DGDF (Annexe 9). Cependant, ce formulaire est incomplet, quasiment inconnu des professionnels de santé et donc quasiment jamais utilisé.

En 2012, les données nationales sur les EI n'étaient pas informatisées. Des discussions étaient en cours pour qu'elles le deviennent.

Aucune procédure, règlement ou circulaire n'explique ni ne définit clairement ce qui doit être notifié, par qui et comment, ni le devenir des notifications une fois arrivées à la DGDF. Ce flou total peut être expliqué en partie par les limitations financières et techniques de la DGDF ainsi que par le manque de formation du personnel en charge de la pharmacovigilance au sein de l'institution.

1.5. *Hospital General de la Plaza de la Salud* (HGPS)

1.5.1. Présentation générale

L'HGPS est un hôpital « semi-public ». Une partie de son financement provient de fonds de l'Etat et l'autre des bénéfices générés par l'exploitation de l'hôpital. La gestion est coordonnée par un « patronato¹ » faisant office de conseil d'administration. Les murs ont été initialement financés par l'état et appartiennent maintenant à l'HGPS. Il fait partie des meilleurs hôpitaux du pays en termes d'équipement et de qualité de soins.

L'HGPS se compose de 5 bâtiments organisés en 3 pôles:

- le pôle principal regroupant la plupart des services hospitaliers, les blocs opératoires, le pavillon administratif et le Service d'épidémiologie
- le pôle spécialisé regroupant les services de cardiologie, gastro-entérologie et gériatrie

¹ *Patronato* : groupe de personnalités sélectionnées par l'Etat qui administre une institution privée d'intérêt publique

- le pôle de soins de santé primaire regroupant les salles de consultations de quasiment toutes les spécialités y compris de médecine générale ainsi qu'un centre de vaccination. C'est là où les patients consultent lors d'une première visite ou se font suivre lorsque le problème ne nécessite pas une hospitalisation.

L'hôpital comporte 280 lits dans les services hospitaliers, une trentaine dans le service des urgences et dispose de 11 blocs opératoires. En 2014, l'HGPS emploie 456 médecins, 54 internes en médecine et 40 externes, 52 techniciens manipulateurs et 560 infirmières. Plusieurs de ses chefs de services ont été formés à l'étranger, en France, en Espagne et au Mexique notamment. Le laboratoire d'analyse médicale compte 82 techniciens. La gestion administrative des achats et les différents services annexes (cuisine, sécurité, maintenance, blanchisserie, etc.) regroupent 877 personnes (110). L'organigramme des différents services est présenté en annexe (Annexe 10).

La pharmacie hospitalière regroupe 40 auxiliaires de pharmacies et 4 pharmaciens, dont 2 jouent un rôle dans les services cliniques. Il existe une pharmacie centrale et 7 points de dispensation décentralisés dans les services (pédiatrie, traumatologies, urgences, chirurgie, médecine interne, blocs opératoires et hospitalisation de jour). La pharmacie ne gère que l'approvisionnement des différents services : les achats sont effectués par un département spécifique en collaboration avec un pharmacien. Les pharmaciens estiment qu'ils ne contrôlent que 30 % des prescriptions. Leur rôle clinique est quasi inexistant. Bien qu'un outil informatique soit à leur disposition pour le suivi des patients, il n'est pas utilisé. Il n'existe pas à proprement parler de « service de pharmacie » à l'HGPS. Le manque de formation et de compétence du personnel fait que très peu de responsabilités leur sont confiées. Un autre point frappant est l'anarchie avec laquelle sont gérés les médicaments remis par les visiteurs médicaux : ils sont entassés dans les tiroirs du cabinet de consultation du médecin visité et distribués aux patients selon le bon vouloir du médecin. La pharmacie reste un des points à améliorer dans l'établissement.

En 2012, l'HGPS a reçu 145 443 patients. Le nombre total de séjours hospitalier de plus de 24h était de 14 406 avec une durée moyenne de 4 jours. Le nombre total d'interventions chirurgicales a été de 10 403. On compte 133 passages aux urgences par jour. Le nombre de consultations externes s'élevait à 303 024 (110).

L'HGPS est en train d'effectuer les démarches en vue d'obtenir l'accréditation de la *Joint Commission International*. La *Joint Commission International* est une organisation indépendante à but non lucratif centrée sur la qualité et la sécurité des soins apportés aux patients. Elle réalise des audits et accrédite des structures de santé à travers le monde (111). Cette accréditation permettra à l'HGPS de dispenser des soins de santé répondant aux critères de qualité des Etats-Unis aux patients couverts par l'assurance santé américaine MEDICARE et MEDICAID.

1.5.2. Service d'épidémiologie

L'HGPS compte un Service d'épidémiologie dirigé par le Dr. Adrián M. Puello, médecin-épidémiologiste, dans laquelle travaillent 3 médecins, 4 infirmières et une secrétaire. Ses principales missions sont la gestion et la surveillance des maladies à notification obligatoire (notamment la dengue, le paludisme, le chikungunya), ainsi que la surveillance et la prévention des infections associées aux soins. C'est un service récent au sein de l'hôpital.

2. Objectifs du stage hospitalier

L'objectif initial de ce stage hospitalier était de découvrir le fonctionnement d'un hôpital dans un pays à ressources limitées, l'HGPS, et d'y mettre en place les bases d'un système pilote de pharmacovigilance comprenant la détection, l'évaluation et la codification des EI. Ce stage s'est déroulé du 08/07/2013 au 09/09/2013 dans le Service d'épidémiologie.

3. Elaboration du protocole de pharmacovigilance

L'élaboration, la révision de la procédure et des formulaires papiers ont pris deux semaines. La création et la mise en place des formulaires électroniques n'ont été effectives qu'à la fin du stage, début septembre.

3.1. Principales sources documentaires utilisées

3.1.1. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*

Ouvrage réalisé par le Réseau Panaméricain d'Harmonisation de la Réglementation Pharmaceutique avec l'appui de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) à destination des pays d'Amérique latine et des Caraïbes, ce guide cherche à répondre à deux questions : « Que faut-il faire pour mettre en place un système de pharmacovigilance ? » et « Comment améliorer un système de pharmacovigilance déjà existant ? » (17). Ce document fournit des informations sur les concepts de base de la pharmacovigilance, ainsi que des sections plus pratiques sur les ressources nécessaires et les activités de base à mener. Les règles d'analyses des notifications ainsi que des algorithmes de causalité sont aussi présents. Cet ouvrage a été la principale source d'informations sur le fonctionnement de la pharmacovigilance et un guide tout au long de la mise en place du programme.

3.1.2. *Pharmacovigilance Toolkit*

Disponible sur Internet, c'est un ensemble de ressources nécessaires à la pratique de la pharmacovigilance (20). Cet outil a été développé et mis à jour, entre autre, par l'OMS et l'UMC dans le but d'assurer aux pays de faible et moyen revenu l'accès à des données

sur la pharmacovigilance et les processus qu'elle englobe. C'est une source d'information de qualité complémentaire des *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*.

3.1.3. Procédure pour les observations de pharmacovigilance du CRPV de Bordeaux

Observer comment sont traitées les déclarations de pharmacovigilance au CRPV de Bordeaux a permis de se rendre compte, de manière plus pratique, des différentes étapes à envisager. La procédure interne de ce CRPV (112) a été utilisée comme base de travail pour l'élaboration du protocole de l'HGPS.

3.2. Eléments pris en compte lors de la rédaction

Les premiers jours de stage ont été réservés à la découverte et à l'observation du fonctionnement de l'hôpital. De ces observations ont découlé plusieurs constats qui ont influencé la rédaction du protocole :

- Il n'y a pas d'interne en pharmacie dans les services hospitalier en RD. L'organisation du système de pharmacovigilance en France et surtout à Bordeaux, s'appuie en partie sur la présence d'étudiants et internes en pharmacie passant dans les services pour identifier la présence d'éventuels EI.
- La faiblesse de la pharmacie hospitalière de l'HGPS limite fortement le rôle qu'elle peut avoir dans un processus interne de pharmacovigilance.
- L'HGPS compte un Service d'épidémiologie, déjà en charge du recensement des maladies à notification obligatoire et des infections associées aux soins, semblant motivé pour mener à bien de nouvelles missions. Ce service dispose de plus d'infirmières de veille sanitaire chargées de réaliser des passages au sein des services de l'établissement en vue de l'inspection de la sécurité sanitaire.
- L'HGPS comporte un Service de qualité en charge du contrôle qualité des différents services de l'hôpital. Elle est, entre autre, en charge du contrôle et de la validation des différentes procédures publiées au sein de l'hôpital.
- L'HGPS est doté d'un Intranet sur lequel est enregistré l'ensemble des dossiers cliniques des patients.
- Bien qu'il existât une procédure interne de déclaration des EI au sein de l'hôpital, cette dernière n'était quasiment pas utilisée : seulement six cas d'EI n'ayant donné lieu à aucune évaluation avaient été notifiés avant le mois de juillet 2013. Le concept de pharmacovigilance est totalement inconnu de la plupart du personnel de santé.

3.3. Choix techniques

L'essentiel du système de pharmacovigilance est conduit par le service d'épidémiologie.

3.3.1. Détection des EI

En plus du système classique de notification spontanée, a été mis en place un passage hebdomadaire dans les services de santé, réalisée par les infirmières de veille sanitaire du Service d'épidémiologie. Ce passage a pour but de stimuler les notifications. Pour compléter ce dispositif, une revue quotidienne du listing des motifs d'admissions aux urgences est effectuée afin de détecter d'éventuelles admissions liées à un EI. Ce passage et cette revue du listing étaient déjà réalisés par le Service d'épidémiologie dans le cadre du recensement des maladies à déclaration obligatoire. Il est important de préciser que, par la procédure mise en place, la notification des EI revêt dorénavant un caractère obligatoire dans l'hôpital.

3.3.2. Evaluation

L'évaluation de l'imputabilité des médicaments est faite avec l'algorithme de Naranjo *et al.* Ce dernier a été choisi pour sa reconnaissance par l'OMS et la communauté internationale, ainsi que sa simplicité d'utilisation (17,68,77).

Cette démarche est complétée par l'évaluation du niveau de documentation de l'EI (imputabilité extrinsèque) sur le modèle de celle réalisée dans la *Méthode française d'imputabilité* (75). Les sources documentaires à dispositions sont le *Diccionario de Especialidades Farmaceuticas, PLM* ainsi que le *Vademecum* électronique disponible sur www.vademecum.es, propriété du groupe Vidal.

3.3.3. Codification

La codification doit se faire selon les ouvrages de références de l'OMS :

- classification ATC utilisée dans le WHO-DD pour les médicaments
- CIM-10 pour les indications des médicaments
- WHO-ART

3.4. Rédaction de la procédure

La procédure complète est disponible en annexe (Annexe 11).

3.4.1. Objectifs

L'objectif est de documenter et standardiser la procédure de notification des EI et la collecte des données.

3.4.2. Portée

Cette procédure concerne les médecins, infirmiers, internes, aides-soignants, biologistes, pharmaciens et odontologues exerçants au sein de l'HGPS, ainsi que le Service d'épidémiologie et le Service de qualité.

3.4.3. Politique de la procédure

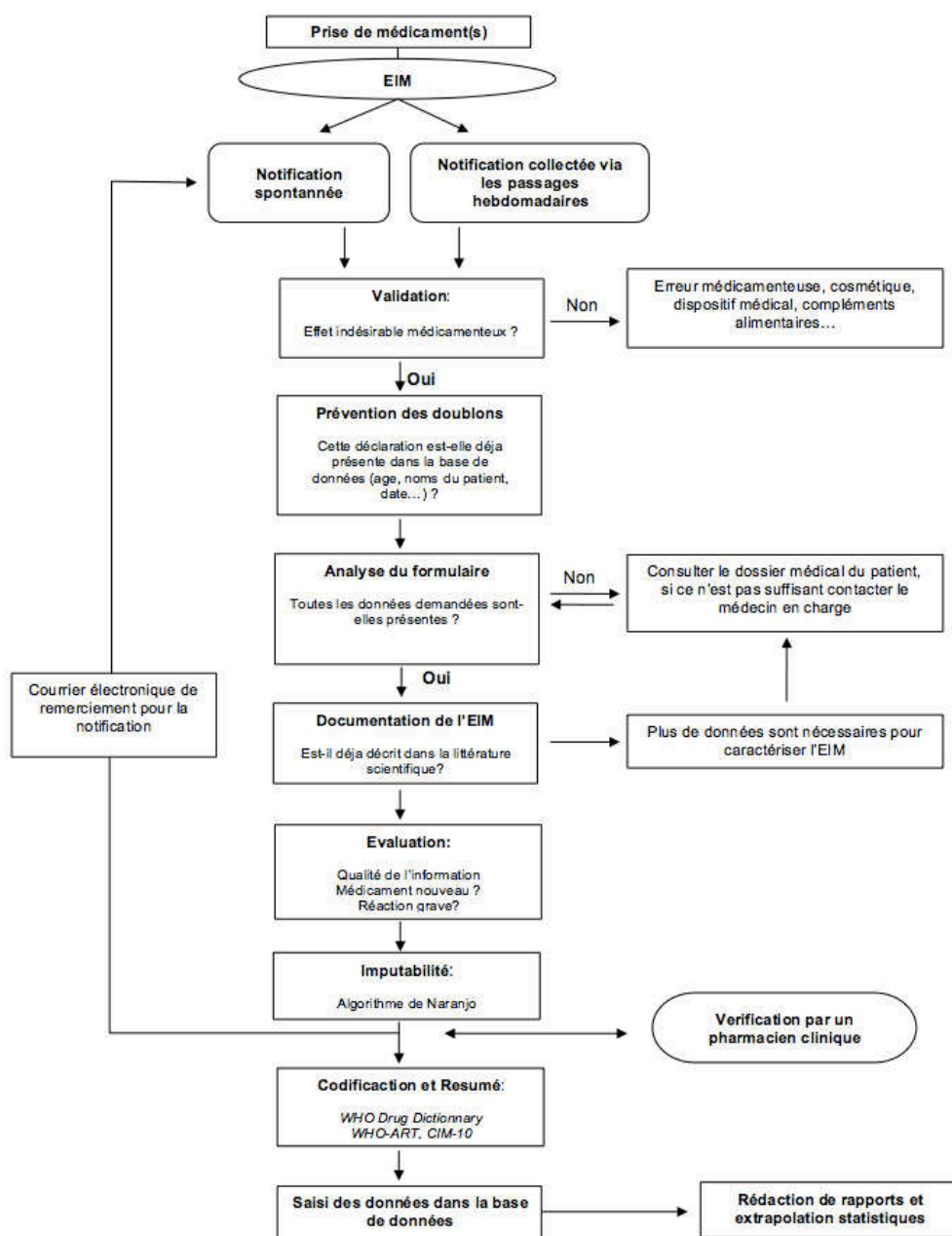
- Tous les EI doivent être obligatoirement déclarés
- Les formulaires doivent être complétés de la manière la plus précise possible par le professionnel de santé qui identifie l'EI.
- Peuvent notifier : les médecins, les internes, les externes, les pharmaciens, les infirmiers, les biologistes et les odontologues.
- Les différentes manières de notifier sont :
 - le formulaire papier (Annexe 12), envoyé au Service d'épidémiologie et complété selon le mode d'emploi (Annexe 13)
 - le formulaire électronique
 - le signalement à l'infirmière de veille sanitaire lors de son passage
 - l'appel direct au Service d'épidémiologie.
- Le Service d'épidémiologie est en charge de :
 - valider les notifications
 - prévenir les doublons dans les notifications
 - s'assurer de l'exactitude et de l'exhaustivité des informations
 - compléter les formulaires incomplets
 - superviser la codification des données
 - communiquer les données à la DGDF.
- La pharmacie se charge de :
 - évaluer la documentation des EI (Annexe 14)
 - évaluer l'imputabilité suivant l'algorithme de Naranjo (Annexe 15 et 16).
- Le Service de qualité se charge de :
 - vérifier la base de données toutes les semaines
 - réaliser un rapport mensuel interne au service
 - réaliser un rapport trimestriel pour la direction.

3.4.4. Description de la procédure

Responsables	Etapes et activités
Médecins, pharmaciens, internes, infirmiers, externes, biologistes, odontologistes	1. Identifient l'EI 2. Notifient l'EI : • En utilisant le formulaire papier (Annexe 12) ou électronique • En prévenant une infirmière de vigilance sanitaire • En appelant le Service d'épidémiologie
Stagiaires en épidémiologie et infirmières de veille sanitaire	1. Contrôlent quotidiennement l'apparition d'EI 2. Vérifient les listes d'admission pour détecter d'éventuels EI 3. Comparent les données du patient et la date d'apparition de l'EI avec les données antérieures pour qu'il n'y ait pas de doublon entre une déclaration et celle d'un autre professionnel de santé 4. Révisent le formulaire en s'assurant que toutes les données soient correctes • Vérifient que l'historique du patient soit correctement transcrit. Dans le cas où les données ne coïncident pas, le médecin en charge du patient doit être consulté. 5. Valident les formulaires de notifications 6. Évaluent la gravité de l'EI 7. Codifient l'EI et son évolution 8. Complètent les champs <i>Gravité (Gravedad)</i> et <i>Effet indésirable médicamenteux (Reacción adversa a medicamentos)</i> du formulaire de codification (Annexe 17) Pour les formulaires papier seulement: 9. [Font passer le formulaire de notification agrafé au formulaire de codification à la pharmacie]
Pharmacie et étudiants en pharmacie	1. Évaluent la documentation de l'EI selon l'Annexe 14 2. Confirment et explicitent l'arrêt et la réadministration (si elle a eu lieu) des médicaments 3. Évaluent la relation causale de chaque médicament avec l'EI (Annexes 15 et 16) Les EI peuvent être classés en : • Certain • Probable • Possible • Douteux 4. Complètent le champ <i>médicament (fármaco)</i> du formulaire de codification (Annexes 17 et 18) 5. Font un résumé du cas

Responsables	Étapes et activités
	Pour les formulaires papier seulement : 6. [Remettent les formulaires de notification et de codification au Service d'épidémiologie pour la saisie des données]
Service de qualité	1. Consulte la base de données d'EI et rédige un rapport mensuel interne 2. Prépare un rapport trimestriel à remettre aux directeurs
Service d'épidémiologie	1. Extrapole les données 2. Communique avec le Service de qualité mensuellement 3. Transmet les données au ministère

3.4.5. Logigramme général



WHO-ART : WHO Adverse Reaction Terminology ; CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes 10^e édition

Figure 5 : Logigramme général de la procédure de pharmacovigilance à l'HGPS

Les schémas représentant le circuit de l'information selon le mode de notification, papier ou électronique, se trouvent en annexe (Annexes 19 et 20).

3.5. Elaboration des formulaires

D'un point de vue technique, les formulaires ont d'abord été conçus sur *Microsoft Word®* avant d'être transformés en formulaires PDF via *Adobe Acrobat®*. Ils ont été par la suite repris pour intégrer l'ensemble des formulaires en ligne disponibles sur le réseau intranet de l'HGPS. Chaque formulaire est accompagné d'un mode d'emploi pour son remplissage.

3.5.1. Formulaire de notification d'EI

Le formulaire et son guide son disponible en annexe (Annexes 12 et 13).

Le formulaire de notification a été élaboré après avoir étudié ceux de plusieurs autres pays : Etats-Unis, Espagne, Mexique, France (version 2013) et Chili. Il s'appuie notamment sur ces deux derniers (Annexes 21 et 22).

Il se compose :

- de champs reprenant l'identification du patient : nom et prénom, sexe, date de naissance, poids et taille, statut spécifique (nouveau-né, femme enceinte) ainsi que le numéro de dossier médical. Ces champs permettent d'identifier le patient afin d'éviter les doublons dans la base de données et de retrouver son dossier médical si la fiche de notification est incomplète
- d'un champ reprenant les antécédents médicaux importants
- de champs relatifs aux informations sur le notificateur : nom et prénom, compétence, service et coordonnées
- la date de notification
- d'un champ relatif aux médicaments suspects. Sont inclus dans ces médicaments les produits dérivés du sang, les produits de contraste et les produits de nutrition parentérale. Ce champ comporte un tableau de 3 lignes pouvant correspondre à 3 médicaments différents. Chaque ligne doit être complétée par les informations permettant d'identifier le produit : nom commercial, dosage, forme, dénomination commune internationale, laboratoire, numéro de lot et date de péremption. Doivent être précisés en plus la voie d'administration du médicament, le motif de prescription, la dose par prise, la fréquence de prise par jour, la date de début et de fin du traitement. Si d'autres médicaments ont été pris de manière concomitante, cela peut être précisé. Trois questions complémentaires sont posées :
 - L'EI est-il survenu après l'arrêt du médicament ?
 - L'EI a-t-il disparu après l'arrêt du médicament ?
 - L'EI est-il réapparu lors de la réadministration du médicament ?

Pour ces 3 questions, il est possible de répondre en sélectionnant les numéros correspondant à un des 3 médicaments suspects.

- d'un champ permettant la description de l'EI avec sa date de début et sa date de fin. Il est demandé de donner les informations les plus précises possibles. On recommande au notificateur de joindre le plus d'éléments cliniques possibles.
- d'un champ permettant de caractériser l'évolution de l'EI : guérison avec séquelles, sans séquelle, guérison en cours, décès ou inconnue
- d'un champ permettant de définir la gravité de l'EI (cf. Partie 1, chapitre 3.2.1)

Le mode d'emploi joint au formulaire reprend l'ensemble de ces éléments et fournit en plus un exemple de remplissage du tableau relatif aux médicaments suspects (Annexe 13).

3.5.2. Formulaire de codification d'EI

Le formulaire de codification et son guide sont disponibles en annexe (Annexes 17 et 18). Ce formulaire reprend toutes les données importantes du formulaire de notification. Il est indispensable à l'uniformisation des données et à leur exploitation future. Toutes les données qui y sont saisies doivent l'être sous une forme prédéfinie ou codifiée selon les ouvrages de référence préalablement cités.

Ce formulaire s'inspire de celui utilisé au CRPV de Bordeaux (Annexe 23). Il se décompose en 4 parties : la gravité de l'EI, l'EI et son évolution, les médicaments suspects et le résumé du cas.

Le champ Gravité (*gravedad*) reprend celui du formulaire de notification. Si l'effet est considéré comme grave il faut préciser pourquoi en sélectionnant un des 5 critères de la définition.

Le champ EI (*reacción adversa a medicamentos* ou *RAM*) peut comporter jusqu'à deux termes d'EI. Pour chacun d'eux, il faut préciser la terminologie WHO-ART de l'effet, la date de début et la date de fin de l'effet si elle est connue. Ce champ reprend en plus l'évolution de l'EI comme dans le formulaire de notification. Une case à cocher permet de préciser si le cas provient d'une notification spontanée ou d'un autre dispositif.

Le champ Médicaments (*farmacos*) permet de codifier les données de 3 médicaments suspects. Pour chaque médicament doit être saisi le code correspondant de la classification ATC, ainsi que le code CIM-10 de son indication. Il est possible de préciser si l'EI provient d'une mauvaise utilisation du médicament, d'un surdosage, d'une interaction médicamenteuse ou d'automédication. A chaque fois, il est demandé de sélectionner la l'arrêt de traitement : arrêt simple du médicament, maintien de la posologie, diminution de posologie, augmentation de posologie, inconnu en l'absence de données ou non applicable dans le cas d'un médicament à prise unique par exemple. L'arrêt du médicament est censé entraîner un changement de l'état de santé du malade qui doit être

lui aussi codé. Il faudra sélectionner si l'on observe une « amélioration significative » ou « aucune amélioration ». On peut cocher « inconnu » en l'absence de données ou « non applicable » dans le cas d'un patient décédé de l'EI par exemple. Pour chaque médicament, est également demandé si une réadministration a été faite. Si c'est le cas, il faudra préciser s'il y a eu réapparition des symptômes ou pas ou sélectionner « non interprétable » si l'on ne pas conclure. Le niveau de documentation de l'EI pour chaque médicament doit être précisé. Un EI peut être bien documenté, faiblement documenté, ou non documenté. Enfin, il est demandé pour chaque médicament d'estimer l'imputabilité, qui pourra être certaine, probable, possible ou douteuse.

Un résumé du cas, court et concis, est demandé à la fin de la fiche de codification.

3.5.3. Formulaire électronique

L'idée initiale était de limiter au maximum l'utilisation des formulaires papier au profit de formulaires électroniques. Sont ainsi évités, entre autres les pertes de formulaires, l'étape de saisie du formulaire papier et la non notification par absence de formulaire. Un avantage supplémentaire est que leur remplissage est plus « encadré » : l'utilisateur est obligé de remplir certains champs d'une certaine manière s'il veut pouvoir envoyer son formulaire : réponses à choix unique, champs à saisie obligatoire, *etc.* L'HGPS dispose d'un parc informatique de qualité. Chaque service est équipé de plusieurs postes informatiques avec accès au réseau Intranet de l'hôpital. Les formulaires de notification et de codification ont été développés par le service informatique de l'HGPS. Ils reprennent exactement les mêmes champs et la même mise en page que les formulaires papier.

Le formulaire de notification est accessible à tout le personnel médical de l'hôpital sur une page Intranet (Annexe 24). Une fois rempli et envoyé, un numéro est attribué au formulaire qui ne peut plus être modifié. Le Service d'épidémiologie consulte quotidiennement sa page Intranet. Il a accès à tous les formulaires (Annexe 25), les contrôle et les complète si besoin. Les formulaires reçus sous formats papier sont eux aussi transposés au format électronique.

Le formulaire de codification est, lui, uniquement accessible au Service d'épidémiologie. Avant de le remplir il faut préciser le numéro du formulaire de notification auquel il correspond (Annexe 26). Formulaire de codification et de notification sont ainsi liés (Annexe 27).

3.6. La base de données

La base de données est sous format Excel®. Elle est directement importable depuis l'Intranet de l'hôpital (Annexe 28). Chaque ligne correspond à l'association d'un formulaire de notification avec un formulaire de codification. Chacune des cases de cette ligne correspond à un champ de chacun des 2 formulaires de telle sorte que dès qu'un formulaire est complété, les données sont automatiquement rentrées dans la base.

Lors de la mise en place de la version finale des formulaires électroniques et de la base de données, le 05/09/2013, le service informatique de l'hôpital est venu présenter l'outil au personnel du Service d'épidémiologie.

4. Mise en route du programme de pharmacovigilance

La dernière semaine de juillet a été consacrée à la préparation des ateliers et des conférences de sensibilisation à la pharmacovigilance. La mise en route du programme s'est faite de manière progressive à partir du début du mois d'août.

4.1. Sensibilisation du personnel de santé

La sensibilisation du personnel de santé a été une étape extrêmement chronophage. La pharmacovigilance ne faisant pas partie de la culture médicale dominicaine, il a fallu expliquer en quoi elle consistait, faire comprendre que ce n'était pas une démarche punitive et quels en étaient les aboutissants. Plusieurs présentations et conférences ont été menées à l'hôpital tout au long du stage.

4.1.1. Internes en médecine

Tous les matins, lors de la prise de poste des internes, a lieu un *débriefing* suivi d'une présentation sur un thème défini.

Le 25/07/13, avant la mise en place des formulaires a eu lieu une première intervention d'une dizaine de minutes intitulée « Pharmacovigilance : l'affaire de tous » afin de présenter le concept de pharmacovigilance, en quoi cela était important et le projet pilote en cours au sein de l'HGPS.

Le 09/08/13 s'est tenue la deuxième partie de cette présentation. En plus de l'ensemble des internes ont également été invités l'ensemble des responsables de chaque unité ainsi que les pharmaciens et tout le personnel du Service d'épidémiologie. Le but de cette seconde intervention était de présenter les formulaires, la manière de les remplir et leur devenir après leur arrivée au Service d'épidémiologie. La présentation a été illustrée par plusieurs cas cliniques d'EI.

4.1.2. Pharmacie

Le 02/08/13 a été organisé un atelier auquel étaient conviés, entre autres, les pharmaciens ainsi que des représentants de différents services de l'HGPS, des pharmaciens, des professeurs de pharmacie de l'*Universidad Autónoma de Santo Domingo* et un membre de l'Unité de pharmacovigilance de la DGDF. Cet atelier avait pour but de présenter la pharmacovigilance, son fonctionnement et surtout, l'ensemble du processus d'évaluation des EI selon le protocole établi dans l'hôpital. Plusieurs cas cliniques ont été abordés dont les EI ont par la suite été évalués suivant la procédure.

4.1.3. Infirmiers

Les infirmiers sont les professionnels de santé les plus en contact avec les patients. De par l'organisation des soins dans l'hôpital, ils sont un maillon clef de la notification. Une

présentation de la pharmacovigilance et des formulaires de notification leur a été faite le 06/08/13. Ils se sont montrés très intéressés.

4.1.4. Passage dans les services

L'étape la plus importante de la sensibilisation du personnel a été le passage dans chaque service de l'hôpital. Ces passages ont été répétés plusieurs fois en changeant de jour et à différents moments de la journée afin de rencontrer le maximum d'équipes possibles. Dans chaque service le formulaire et son fonctionnement, ainsi que l'idée générale de la procédure ont été présentés aux chefs de services, infirmiers et internes. Des exemplaires du formulaire de notification ont été laissés dans les services.

Certains services se sont montrés plus réceptifs que d'autres. C'est le cas de l'unité d'anesthésie qui a demandé à avoir une formation pour l'ensemble de ses médecins.

4.1.5. Equipe de soins de santé primaire

L'action de sensibilisation a été étendue au bâtiment de soins de santé primaire (*Atención primaria*). Dans ce cadre, le message a été plus difficile à faire passer : les médecins enchainent les consultations et ont peu de temps à consacrer aux intervenants extérieurs. Les dermatologues se sont néanmoins montrés très intéressés et une présentation a été organisée pour les médecins généralistes.

4.2. Déroulement du programme

Au début du mois d'août, le Service d'épidémiologie s'est vu attribuer un interne. Un de ses rôles était la participation au programme de pharmacovigilance, avec soutien aux infirmières lors de leur passage hebdomadaire et participation à l'évaluation des EI. Entre le début du mois d'août et mi-septembre, 15 EI ont été notifiés ; seulement 2 provenaient de la notification spontanée, preuve que le passage et la revue du listing des admissions sont indispensables au bon fonctionnement du programme.

La supervision de la pharmacovigilance au sein de l'hôpital a été peu à peu transmise au Dr. Delgado, médecin au sein du Service d'épidémiologie.

5. Actions de diffusion et de promotion de la pharmacovigilance extérieures à l'HGPS

Le stage fut ponctué de nombreuses interventions et prises de contacts à l'extérieur de l'HGPS.

5.1. Collaboration avec la *Dirección General de Drogas y Farmacias* (DGDF)

Dès les premières semaines de stage, un rendez-vous fut pris avec la directrice de la DGDF et l'Unité de pharmacovigilance. Cette première entrevue a permis de découvrir les textes de lois en vigueur relatifs à la pharmacovigilance, ainsi que les actions nationales en place sur ce point, c'est à dire ... pas grand chose.

Au fur et à mesure de la mise en place du programme à l'HGPS, l'Unité de pharmacovigilance de la DGDF fut invitée à venir en voir le fonctionnement. Plusieurs entrevues ont également eu lieu pour étudier comment ce programme pourrait être transposé au niveau national. A la fin de la période de stage, un protocole ainsi que des formulaires adaptés au fonctionnement de la DGDF (Annexes 29 et 30) leurs furent remis. Il avait été initialement prévu que ce programme soit étendu aux 10 meilleurs hôpitaux publics du pays.

Cependant au 30/09/2014 aucun changement n'a été pour l'instant constaté concernant la pharmacovigilance dans ces hôpitaux ni à la DGDF.

5.2. Collaboration avec l'OPS et l'OMS

Dans le cadre de la collaboration avec la DGDF, nous avons été amenés à prendre contact avec l'OPS/OMS. Une entrevue avec la consultante nationale en médicaments, sang, technologies et opérations de santé nous a permis d'avoir un regard extérieur sur le secteur pharmaceutique et la vigilance sanitaire dans le pays. L'OPS/OMS ne peut soutenir que des structures publiques. C'est donc à travers la DGDF que nous avons réalisés une demande de ressources bibliographiques, notamment le WHO-ART et le *Martindale : The Complete Drug Reference*, demande qui au 30/09/14 n'a toujours pas été pourvue.

Une demande d'inscription auprès du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale a également été entreprise (Annexe 31) à travers la DGDF.

5.3. Conférences à l'*Universidad Autónoma de Santo Domingo* (UASD)

L'UASD est la principale université publique et la seule université d'Etat de RD. Elle fut fondée en 1914, mais se considère comme l'héritière de l'Université Saint-Thomas d'Aquin, créée en 1538 par une bulle du pape Paul III (113). En 2012, elle comptait plus de 180 000 étudiants (114). C'est un des plus gros campus des Caraïbes.

5.3.1. Conférence à l'Ecole de Pharmacie de la UASD

Le 30/08/2013 a eu lieu dans la *Aula Magna* de la UASD une journée de conférence pour les internes en médecine et les étudiants en pharmacie dont le thème était l'usage rationnel du médicament (Annexe 32). L'objectif de cette journée était d'apporter aux étudiants les connaissances de base et les stratégies de bon usage des médicaments. Dans le cadre de cet événement, nous avons été invité à faire une intervention dont le thème était « Pharmacovigilance : garantie de la sécurité dans l'usage des médicaments ». Le but de notre intervention était de sensibiliser les futurs médecins et pharmaciens à la

pharmacovigilance, leur faire toucher du doigt en quoi elle était nécessaire et comment cela fonctionnait. Le rôle de l'OMS dans la pharmacovigilance internationale a lui aussi été abordé.

5.3.2. Conférence à l'Ecole de Médecine de la UASD

Le 30/08/2013 était également prévu une rencontre avec le Dr. Gisselle A. Vasquez Mora, enseignant à la Faculté des Sciences de la Santé de la UASD, afin d'avoir un avis supplémentaire sur le protocole mis en place à l'HGPS. A la suite de cet entretien nous avons exposé à ses étudiants de 3^e année de médecines ce qu'était un EI et les tenants et aboutissants de la pharmacovigilance.

5.3.3. Conférence à l'Ecole de Santé Publique de la UASD

Dans le cadre de son cycle de conférences de Santé Publique 2013, l'Ecole de Santé Publique de la Faculté des Sciences de la Santé de l'UASD nous a invité le 03/09/2013. L'intervention était intitulée « ABC de la Pharmaco-épidémiologie et de la Pharmacovigilance » (Annexe 33). Elle reprenait notamment, en plus des concepts de bases, la place de la pharmacovigilance dans la chaîne de développement du médicament.

5.4. Conférence à l'Académie Dominicaine de Médecine

Une intervention a été réalisée devant l'Académie Dominicaine de Médecine le 27/08/2013 (Annexe 34). Le but de cet exposé était de présenter le projet pilote mis en place à l'HGPS, la manière d'évaluer les EI et de parler de la pharmacovigilance internationale. A la suite de cette intervention est parue une note de presse (Annexe 35) dans *Resumen de Salud* qui est l'unique média du secteur pharmaceutique et de santé de RD (115).

5.5. Programme de télévision *Vivir en Salud*

L'enregistrement d'un épisode de *Vivir en salud*, programme diffusé par NCDN sur le canal local n°37 en RD, dirigé par Dashira Martínez, directrice de la communication et des relations publiques de l'HGPS et présenté par le Dr. Nepomuceno Mejía, directeur médical de l'HGPS a été un autre moment fort du stage. Lors de cette émission, le Dr. Adrián M. Puello et moi-même avons présenté ce qu'étaient la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie au public (Annexe 36).

6. Evolution du programme et perspectives

6.1. A l'HGPS

Durant l'été 2014, le Service d'épidémiologie a accueilli une nouvelle stagiaire en pharmacie de l'*Université de Bordeaux*. Un de ses rôles a été d'assurer le suivi du programme de pharmacovigilance. A son arrivée, elle a constaté :

- une absence de notification d'effets indésirables depuis plusieurs mois
- une absence de codification d'effets indésirables depuis février 2014
- de nombreuses erreurs d'association entre les formulaires de notification et de codification électronique
- un remplissage incomplet des formulaires de notifications
- l'absence d'évaluation des EI par la pharmacie
- une mauvaise codification des données : codes ATC incohérents, antécédents non codés, *etc.*
- l'absence du WHO-ART
- un désintéressement général.

Afin de palier à ces lacunes, le service technique est intervenu pour résoudre les problèmes d'association des formulaires, le rôle de chacun a été rappelé et l'ensemble des cas ont été repris, réévalués et codifiés correctement. Une révision de la procédure a été entreprise. Il a été décidé :

- de transférer l'évaluation des EI de la pharmacie au Service d'épidémiologie
- de réaliser une réunion hebdomadaire au sein du Service afin d'évaluer les EI
- de simplifier les formulaires de notification (Annexe 37)
- de faire apparaître sur le bulletin épidémiologique mensuel une rubrique pharmacovigilance
- de réfléchir aux actions à prendre après la survenue d'EI à répétition avec certains médicaments.

Parallèlement, afin de promouvoir « une culture de pharmacovigilance » différentes actions ont été menées au sein de l'hôpital :

- une campagne d'affichage poussant à la notification (Annexe 38)
- six conférences réparties sur les mois de juillet et août afin de remobiliser les internes, externes, infirmiers et médecins
- la collaboration avec le Service d'enseignement pour inclure la notification de 2 EI minimum par an pour les externes et 5 pour les internes.

6.2. A l'extérieur de l'HGPS

Malheureusement, peu de nouvelles sont parvenues de la DGDF. Le médecin en charge de l'Unité de pharmacovigilance a été remplacé mais il semblerait qu'aucun changement significatif de la politique de pharmacovigilance de l'instance n'ait eu lieu.

Les discussions sont toujours en cours avec l'OPS/OMS. Plusieurs échanges de mails et communications téléphonique ont eu lieu avec l'UMC pendant l'été 2014. Faute de progression du système national de pharmacovigilance, l'OPS/OMS s'intéresse de plus en plus au programme de l'HGPS.

7. Résultats

Entre le début du mois d'août 2013 et le début du mois d'août 2014, 107 notifications ont été enregistrées dans la base de données de l'HGPS. La répartition du nombre de notifications sur cette période est présentée sur la Figure 6. Parmi elles, seules 29 proviennent de notificateurs extérieurs au Service d'épidémiologie et peuvent donc être considérées comme spontanées. Sur l'ensemble des cas, 10 (9,3 %) ont été identifiés comme ayant eu lieu à l'extérieur de l'hôpital : l'EI était le motif de consultation ou d'hospitalisation. Dans 64,5 % des cas, la notification d'EI concerne une femme. La répartition des notifications selon les tranches d'âge est présentée sur l'histogramme suivant (Figure 7).

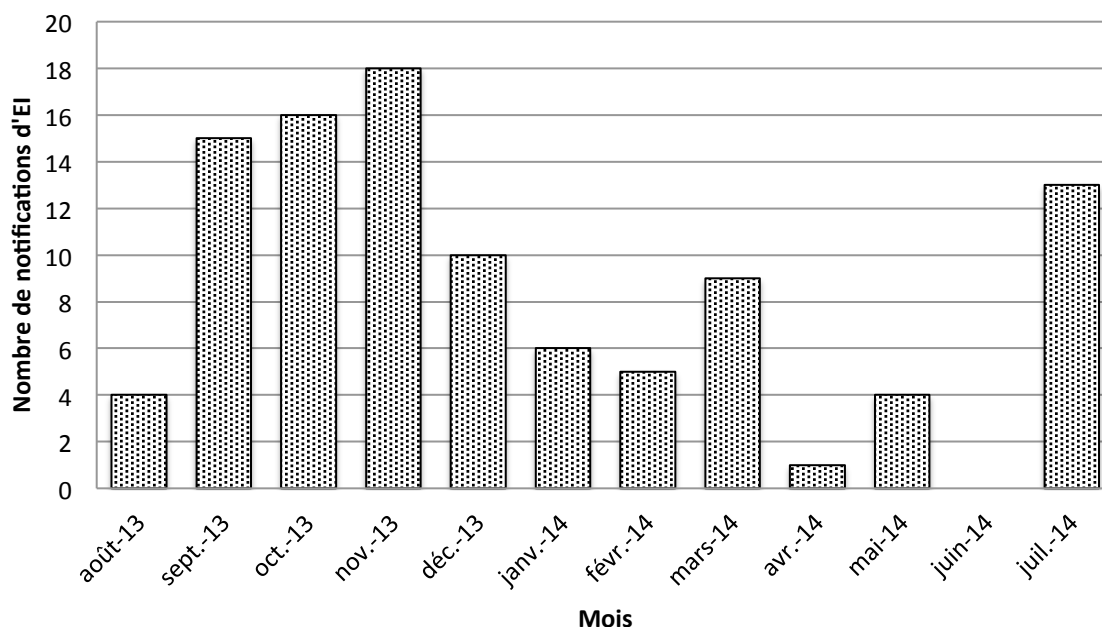


Figure 6 : Distribution selon le mois des 101 notifications d'EI entre août 2013 et juillet 2014

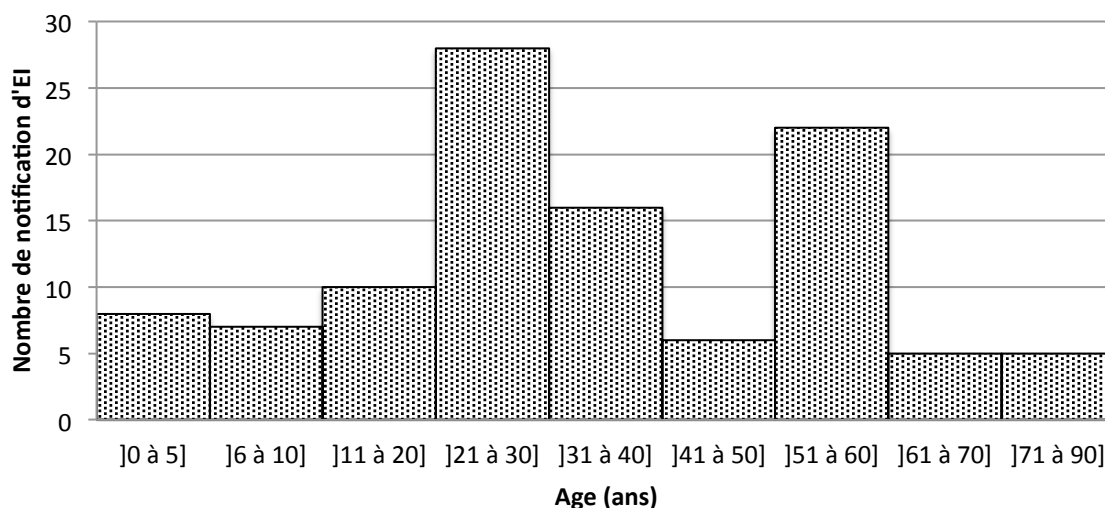


Figure 7 : Distribution selon l'âge des 107 notifications d'EI enregistrées entre août 2013 et août 2014

Sur ces 107 notifications, 29 ont été évaluées comme graves, soit 27,1 %. Parmi elles, 22 ont mis en jeu le pronostic vital du patient (75,9 %), 6 ont entraîné ou prolongé une hospitalisation (20,7 %) et une a provoqué une invalidité importante ou durable (3,4 %).

Dix notifications comportaient 2 médicaments suspects et 4 en comportaient 3. Le nombre total de médicaments suspects est donc de 125. Sur ces 125 cas, seuls 108 ont subi une évaluation des critères bibliographiques et 103 une évaluation de l'imputabilité intrinsèque. Environ 17,6 % des cas n'ont donc pas été évalués.

Plus de 90 % des cas évalués pour le critère bibliographique avaient déjà été décrits dans la littérature (Tableau III). Les cas ont très majoritairement été évalués, selon l'algorithme de Naranjo, comme « probables » ou « possibles », respectivement 48,5 % et 49,5 % (Tableau IV).

Parmi les 14 cas avec plus d'un médicament suspect, l'imputabilité n'a été réalisée pour l'ensemble des médicaments que dans 10 cas et n'a permis de mettre en avant un médicament par rapport aux autres que deux fois.

Tableau III : Répartition par niveau de documentation des 108 cas avec évaluation du critère bibliographique

Niveau de documentation	n	%
Bien documenté	84	77,8
Peu documenté	15	13,9
Pas documenté ou presque	9	8,3
Total	108	100

Tableau IV : Répartition de l'imputabilité des 103 cas évalués

Imputabilité	n	%
Certaine	2	1,9
Probable	50	48,5
Possible	51	49,5
Improbable	0	0,0
Total	103	100,0

Parmi les notifications, deux catégories de médicaments se détachent clairement : les anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens ainsi que les antibactériens à usage systémique (Figure 8). Elles cumulent à elles deux plus de 39 % des notifications (Tableau V). Les analgésiques et antipyrétiques sont aussi responsables d'une part importante des notifications (12 %).

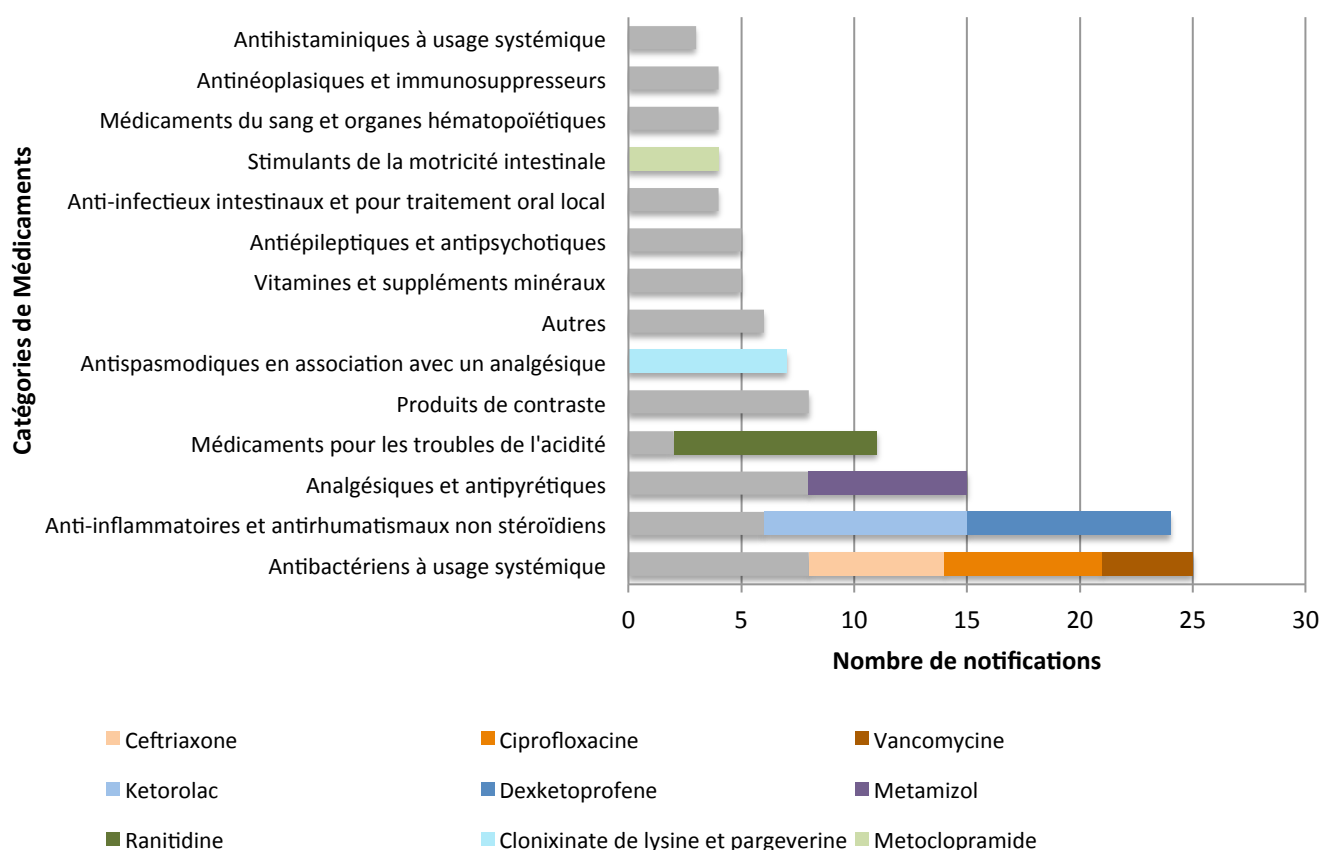


Figure 8 : Répartition du nombre de notifications selon les catégories de médicaments

Dans chacune des deux catégories en tête, deux médicaments représentent plus de 50 % des cas : le kétorolac et le dexketoprofène pour les anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens et la ciprofloxacine et la ceftriaxone pour les antibactériens.

Tableau V : Répartition du nombre de notifications selon les catégories de médicaments

Catégorie de médicaments	n	%
Antibactériens à usage systémique	25	20,0
Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens	24	19,2
Analgésiques et antipyrétiques	15	12,0
Médicaments pour les troubles de l'acidité	11	8,8
Produits de contraste	8	6,4
Antispasmodiques en association avec un analgésique	7	5,6
Autres	6	4,8
Vitamines et suppléments minéraux	5	4,0
Antiépileptiques et antipsychotiques	5	4,0
Anti-infectieux intestinaux et pour traitement oral local	4	3,2
Stimulants de la motricité intestinale	4	3,2
Médicaments du sang et organes hématopoïétiques	4	3,2
Antinéoplasiques et immunosuppresseurs	4	3,2
Antihistaminiques à usage systémique	3	2,4
Total	125	100

Soixante médicaments différents sont impliqués dans l'ensemble des cas. Parmi eux, 9 regroupent quasiment 50 % des notifications (Tableau VI). On retrouve dans le trio de tête le kétorolac, le dextkétoprofène mais aussi la ranitidine, responsables à eux trois de plus de 20 % des notifications. Le métamizole, la ciprofloxacine et le clonixinate de lysine associée à la pargévérine (*Sertal compuesto*®) jouent aussi un rôle important.

Tableau VI : Nombres de notifications pour les 9 médicaments les plus fréquents

Molécules	n	%
Ranitidine	9	7,2
Kétorolac	9	7,2
Dextkétoprofène	9	7,2
Clonixinate de lysine/pargévérine	7	5,6
Ciprofloxacine	7	5,6
Métamizole	7	5,6
Ceftriaxone	6	4,8
Métoclopramide	4	3,2
Vancomycine	4	3,2
Total	62	49,6

Plus de 40 % des EI graves sont dus aux anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens (Figure 9). Le kétorolac et le dextkétoprofène sont responsables de plus de 20 % des ces cas (Tableau VII). Les antibiotiques, eux n'arrivent qu'en troisième position avec 13,8 % des cas.

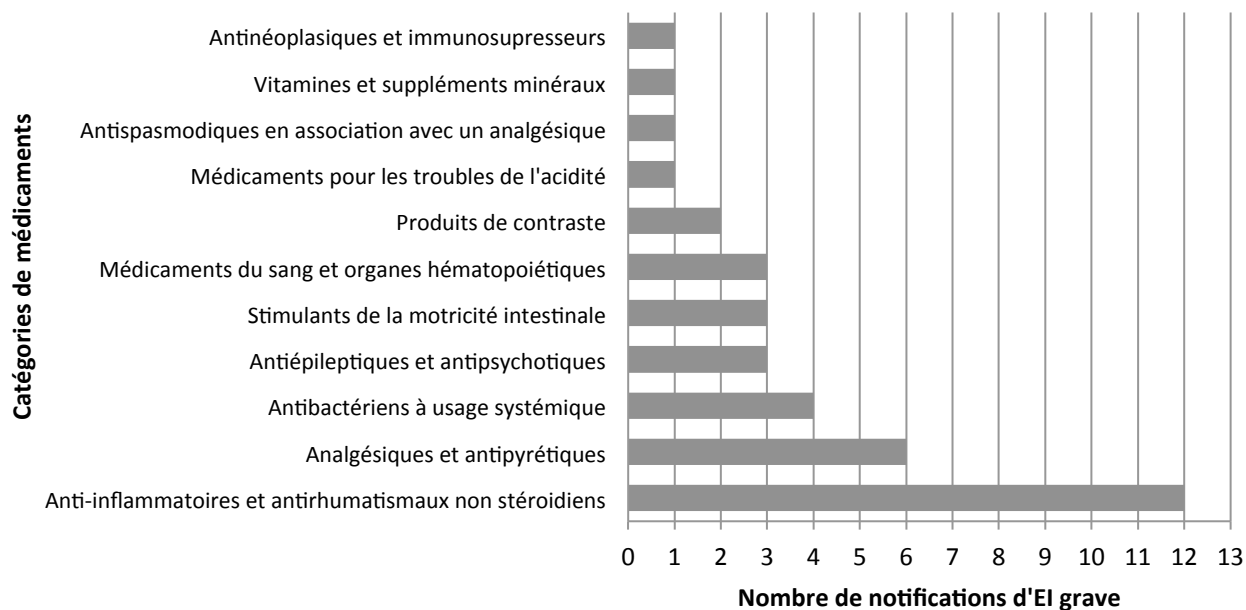


Figure 9 : Répartition du nombre de notifications d'EI graves selon les catégories de médicament

Tableau VII : Nombre de notifications des médicaments impliquées dans un EI grave

Molécules	n	%
Kétorolac	4	10,8
Dexkétoprofène	4	10,8
Métoclopramide	3	8,1
Ciprofloxacine	2	5,4
Diclofénac	2	5,4
Morphine	2	5,4
Métamizole	2	5,4
Carbamazépine	2	5,4
Ranitidine	1	2,7
Clonixinate de lysine/pargévérine	1	2,7
Association polyvitaminée	1	2,7
Prasugrel	1	2,7
Oxyde de fer	1	2,7
Albumine	1	2,7
Meropénem	1	2,7
Gentamicine	1	2,7
Rituximab	1	2,7
Acide méfénamique	1	2,7
Nimésulide	1	2,7
Acide acétylsalicylique	1	2,7
Paracétamol	1	2,7
Halopéridol	1	2,7
Acide diatrizoïque	1	2,7
Iohexol	1	2,7
Total	37	100,0

8. Discussion

Le champ juridique sanitaire en République Dominicaine s'est vu consolidé au cours des 10 dernières années avec l'approbation d'une série de lois et de décrets donnant un cadre légal à la pharmacovigilance (99,100,116). Cependant, l'évolution des hôpitaux et du Ministère est lente, limitant ainsi l'implémentation de programmes de pharmacovigilance, que ce soit au niveau régional ou national.

La mise en place d'un programme incluant la notification spontanée d'EI dans un pays à ressources limitées est toujours un défi. En République Dominicaine, l'HGPS a fait les premiers pas dans le développement de la pharmacovigilance en s'appuyant sur son Service d'épidémiologie et l'accueil d'un stagiaire en pharmacie français. Les premiers résultats de notre étude montrent que ce modèle fournit des résultats descriptifs de qualité. Néanmoins, il présente plusieurs limites, surtout en ce qui concerne les étapes post-notification, notamment l'analyse et l'interprétation des résultats.

Les activités de formation et de sensibilisation du personnel de santé à la pharmacovigilance ont montrés des résultats positifs, comme en témoigne l'augmentation du nombre de notifications entre le mois de septembre et le mois de novembre 2013 (18 notifications). En revanche, la diminution du nombre de ces mêmes notifications au cours des mois suivants pour atteindre 0 au mois de juin 2014 renforce l'idée que la sous-notification reste un problème majeur. La reprise des notifications en juillet 2014 coïncide avec l'arrivée d'un nouveau stagiaire en pharmacie de l'Université de Bordeaux dans le Service d'épidémiologie.

Le faible nombre de notifications entre le mois de novembre 2013 et le mois de juillet 2014 peut s'expliquer par les limites techniques et de capacité de gestion dont souffrent les pays à ressources limitées. Le maintien d'un taux minimum de notifications au cours du temps reste un obstacle à surmonter. L'équipe chargée de la pharmacovigilance au sein de l'établissement nécessite d'être formée et encadrée par un professionnel qualifié en pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, assurant le dynamisme et le bon déroulement du programme. Le recrutement à temps plein d'un pharmacien ou d'un médecin supplémentaire ayant une formation adéquate, semblerait être une bonne solution pour assurer le maintien de la qualité du programme.

Un facteur supplémentaire contribuant à la sous-notification est la mauvaise connaissance par le corps médical des EI et de leur symptomatologie. Un renforcement de l'enseignement des bases de pharmacologie clinique et le développement de l'enseignement de la pharmacovigilance dans le cursus de formation initiale des médecins, pharmaciens et infirmiers serait bénéfique. En outre le développement de la pharmacie clinique et la vérification des prescriptions par les pharmaciens seraient une évolution supplémentaire à envisager.

Une partie des cas non évalués peut être attribuée à un défaut de données cliniques. Le manque de données et le mauvais remplissage des fiches de notification sont courants. Cela peut s'expliquer par la mauvaise compréhension du formulaire et de son utilité. Ce manque de données est difficile à corriger : les équipes médicales n'ont pas pour habitude de décrire les EI dans les dossiers médicaux des patients. Ce défaut de données rend ainsi

l'évaluation de certains cas compliqués voir impossible et bride l'utilisation de la base de données.

Il a été constaté que plus de 9 % des cas notifiés sont survenus à l'extérieur de l'hôpital. Il existe en RD un gros problème d'usage rationnel du médicament, particulièrement en milieu ambulatoire : il est possible d'acquérir un médicament sur ordonnance sans cette dernière dans la plupart des pharmacies et les pharmaciens proposent spontanément des médicaments sur ordonnance sans consultation médicale préalable ni accompagnement spécifique. Il en résulte que le patient est souvent livré à lui-même et ne connaît pas son traitement. Cela peut se constater aux urgences : la majorité des patients admis pour un EI ne sont pas capables de nommer les médicaments préalablement pris.

L'évaluation de l'imputabilité des cas *via* l'algorithme de Naranjo a posé problème aux pharmaciens hospitaliers. Cette évaluation n'était pas systématique et parfois mal conduite. Pour palier ce problème l'évaluation des cas a été prise en charge par les médecins du Service d'épidémiologie.

Le Service d'épidémiologie manque actuellement de ressources pour coder de manière optimale les notifications. La codification des EI n'est pour l'instant pas possible faute de WHO-ART et l'absence de WHO-DD rend la codification de certains principes non référencés dans la classification ATC compliquée, notamment les associations. Un gros travail de recodage sera nécessaire lorsque ces outils seront disponibles afin de pouvoir exploiter ces données de manière plus fine. Une formation complémentaire des médecins en charge de la pharmacovigilance au sein du service serait souhaitable afin d'optimiser le traitement des notifications et leur interprétation.

Bien que ce programme de pharmacovigilance comporte quelques lacunes, il a le mérite d'être fonctionnel. Les différentes conférences de sensibilisation réalisées lors des étés 2013 et 2014 ainsi que la collaboration avec le Service d'enseignement ont fait que la pharmacovigilance est rentrée peu à peu dans les mœurs de l'HGPS. La publication du bulletin mensuel de pharmacovigilance du mois d'octobre 2014 (117) montre que le taux de notifications est reparti à la hausse et que la notification spontanée augmente. Le développement des formulaires électroniques a permis de rendre accessible la notification des EI depuis chaque poste informatique de l'hôpital. Le processus de traitement des formulaires s'en trouve accéléré : il n'est plus nécessaire de ressaisir les données. Le renforcement de la notification spontanée par la notification stimulée assurée par l'équipe d'infirmières du Service d'épidémiologie devrait permettre le maintien d'un taux de notification correct.

Les résultats obtenus grâce à ce programme permettent déjà d'envisager des pistes de travail au sein de l'hôpital. Certains médicaments se sont révélés très présents dans les notifications. Parmi eux, plusieurs n'ont pas d'alternative thérapeutique. C'est notamment le cas des anti-infectieux. Cependant, d'autres tel que le métamizole, utilisé en 1ère intention en RD pour le traitement de la fièvre chez l'enfant, ont des alternatives thérapeutiques connues pour présenter beaucoup moins de risque. Les données récoltées grâce à la pharmacovigilance pourront être utilisées en vue d'améliorer les protocoles thérapeutiques des services de soin. Elles pourront également être prises en compte lors de l'élaboration du livret thérapeutique de l'établissement.

9. Conclusion

La pharmacovigilance est un processus exigeant, où chaque étape a son importance. Elle joue un rôle majeur dans la santé publique et la sécurité du médicament. Comme l'a montré le travail exposé, la mise en place des bases d'un système fonctionnel de pharmacovigilance au sein de l'HGPS a été possible. Le suivi du programme réalisé au cours de l'été 2014 par un nouveau stagiaire a contribué à renforcer l'implantation du système et semble en assurer la pérennité au sein de l'établissement. Les objectifs initiaux ont été dépassés : ce programme a été remarqué par la DGDF et surtout par l'OPS/OMS. Les premiers résultats confortent l'idée que la RD a besoin d'un système de pharmacovigilance au niveau national. La DGDF dispose désormais de toutes les ressources nécessaires à la mise en place d'un tel système ; seule manque maintenant la volonté politique de le faire.

Références

1. Molière. Acte III, Scène 3. La Malade Imaginaire. 1673.
2. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier; 2010.
3. Trépardoux F. L'arrêt du conseil d'Etat du roi du 17 mars 1731, instituant la commission des remèdes spécifiques. *Rev Hist Pharm.* 1996;44(312 suppl):368-9.
4. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;2:1358.
5. Herbst AL et al. Adenocarcinoma of the vagina. *N Engl J Med.* 1971;284(16):878-81.
6. Kaufman RH. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;128:51-9.
7. Kaufman RH. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offsprings exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:299-308.
8. Gill WB. Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol.* 1977;117:477-80.
9. Marluce Bibbo. Follow-up study of male and female offsprings of D.E.S. exposed mothers. *Obst Gynecol.* 1977;49:1-8.
10. World Health Organisation. The Importance of Pharmacovigilance. 2002.
11. Organisation Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance internationale: rôle des centres nationaux [Internet]. Genève; 1972. Report No.: 498. Disponible sur: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_498_fre.pdf
12. Uppsala Monitoring Centre. Glossary of Terms used in Pharmacovigilance. 2011.
13. Ministère des solidarités de la santé et de la famille. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. juin 12, 2011.
14. Sistema Español de Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia" [Internet]. 2002. Disponible sur: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf
15. Strom BL. Pharmacoepidemiology. 2nd éd. Chichester: John Wiley;
16. International Society of Drug Bulletins. Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. 2005.
17. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2010. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
18. Bensadon A-C, Marie E, Morelle A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2011 juin. Report No.: RM2011-103P. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000331/0000.pdf>
19. Edward IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9.
20. World Health Organization. Pharmacovigilance Toolkit [Internet]. PV Toolkit. 2013 [cité 18 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.pvtoolkit.org/>
21. Département de Pharmacologie de Bordeaux. Petit lexique de pharmacovigilance

- [Internet]. Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm#13>
22. Article R5121-152 [Internet]. Code de la Santé Publique nov 10, 2012. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>
 23. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press; 1977.
 24. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Adverse drug reactions [Internet]. 2014 [cité 15 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/Informationforhealthcareprofessionals/Adversedrugreactions/index.htm#3>
 25. Centro de Farmacoepidemiologia y Uso Racional de Medicamentos. Farmacovigilancia – Reacciones Adversas – Notificaciones. Curso Libre de Farmacología II Guías de Práctica Clínica [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba; 2009. Disponible sur: www.cfe-fcm.unc.edu.ar
 26. Malgor-Valsecia. Farmacovigilancia y Mecanismo de reacciones adversas a medicamentos. Farmacologia medica [Internet]. Disponible sur: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf
 27. Aronson JK. Drug therapy. Davidson's principles and practice of medicine. 19th éd. Edinburgh: Elsevier Science; 2002. p. 147-63.
 28. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ. nov 2003;327(7425):1222-5.
 29. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. BMJ. 2000;320:1036.
 30. Comité de coordination de l'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine, DREES. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Dossiers solidarité et santé. nov 2010;(17).
 31. Mousnier A, Pellissier V. Etudes ENEIS Quel Bilan [Internet]. 2011 nov 23; Coordination OMEDIT PACA - ARS PACA. Disponible sur: http://omedit.e-santepaca.fr/sites/omedit.e-santepaca.fr/files/u4/2_Mousnier_Pellissier_23_11_2011_.pdf
 32. Prescrire La revue, éditeur. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. 2011;(Hors série 2011).
 33. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Matinées Avec Presse. 25 sept 2008;
 34. Philips AL, Nigro O, Scarborough KC. Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. Aust Health Rev. févr 2014;38(1):51-7.
 35. Alvarez PA, Bril F, Castro V, Meiville I, Gonzalez CD. Adverse drug reactions as a reason for admission to an internal medicine ward in Argentina. Int J Risk Saf Med.

2013;25(3):185-92.

36. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. juill 2004;329(7456):15-9.

37. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2012;21(11):1139-54.

38. Departement of Health and Human Services - Office of Inspector General. Adverse Events in Hospitals: National Incidence Among Medicare Beneficiaries [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-09-00090.pdf>

39. Haramburu F, Pouyane P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions. *Presse Med*. janv 2000;29(2):111-4.

40. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. juill 2011;45(7-8):977-89.

41. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.

42. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *MedGenMed*. avr 2000;2(2).

43. Rodríguez-Monguió R, Otero Mj, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(9):623-50.

44. Gyllenstein H, Hakkarainen KM, Hägg S, Carlsten A, Petzold M. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *PLoS One* [Internet]. mars 2014;9(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637879>

45. Rottenklober D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals--a microcosting study. *Value Health*. sept 2012;15(6):868-75.

46. Eftekhari P. Organisation de la Pharmacovigilance. 2013 nov 8; Paris : CRPV Fernand Widal.

47. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. 2014 [cité 17 juill 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

48. Lebrun-Vignes B. Organisation de la pharmacovigilance en France [Internet]. 2011 nov; CRPV Groupe Hospitalier Pitié-salpêtrière. Disponible sur: http://www.spif.info/2011_11_Pathologie_Pulmonaire_iatrogene/Organisation_de_la_pharmacovigilance.pdf

49. European Medicines Agency. European Medicines Agency [Internet]. [cité 17 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu>

50. European Medicines Agency. EudraVigilance - Pharmacovigilance in EEA [Internet]. 2012 [cité 17 juill 2014]. Disponible sur: <https://eudravigilance.ema.europa.eu>

51. Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Monitoring Centre [Internet]. 2014 [cité 19 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.who-umc.org>

52. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organisation. Being a member of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. 2014. Disponible sur:

<http://www.who-umc.org/graphics/28121.pdf>

53. Uppsala Monitoring Centre, Organisation Mondiale de la Santé. Que signifie être membre du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale. 2010.
54. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* 2008;42:409-19.
55. Marks S. MedWatch: Safety Information and Adverse Event Reporting. *Medscape Pharm.* 2009;
56. FDA. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions [Internet]. 2009 [cité 23 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm>
57. U.S. Food and Drug Administration. Postmarketing Surveillance Programs [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2009 [cité 19 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm090385.htm>
58. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2012 [cité 19 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>
59. González JC, Arango VE, Einarson TR. Contribution of Latin america to pharmacovigilance. *Ann Pharmacother.* août 2006;40(7-8):1394-9.
60. World Health Organization. Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action [Internet]. 2002. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/#Jh2992e>
61. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning E2E [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf
62. Benkirane R. Détection des effets indésirables des médicaments en post AMM : Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance.
63. 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.
64. PSIP. PSIP - Patient Safety through Intelligent Procedures in Medication Success Story [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.annuaire-secu.com/pdf/Success-Story-PSIP.pdf>
65. Chazard E. Prévention et détection des effets indésirables médicamenteux : le Projet européen PSIP. 2011 oct 18.
66. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2012.
67. Uppsala Monitoring Centre. Surveillance de la Sécurité d'Emploi des Médicaments.

2000.

68. Soulaymani-Bencheikh R. Imputabilité - Concepts de Base & Méthodes : Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance.
69. Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Rev Rhum Monogr. 2010;77(2010):173-5.
70. Haramburu F, Miremont-Salamé G, Macquin K. Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité. Rev Rhum. 2002;69:346-8.
71. Hire R, Kinage P, Gaikwad N. Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. Sch J App Med Sci. 2013;1(5):386-92.
72. Organisation Mondiale de la Santé, Uppsala Monitoring Centre. Utilisation de l'échelle de OMS-UMC pour une imputabilité standardisée.
73. Dangoumeau J, Evreux JC, Joulard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. 1978;33:373-81.
74. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie. 1985;40:111-8.
75. Cercle de réflexion sur l'Imputabilité. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. nov 2011;(66):517-252.
76. C.A. Naranjo, U. Busto, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. août 1981;30(2):239-45.
77. Syed Ahmed Zaki. Adverse drug reaction and causality assessment scales. Lung India. avr 2011;28(2):152-3.
78. Théophile H, Arimone Y, Miremont-Salamé G, Moore N, Fourier-Réglat A, Haramburu F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. Drug Saf. nov 2010;33(11):1045-54.
79. Théophile H, André M, Miremont-Salamé G, Arimone Y, Begaud 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. oct 2013;36(10):1033-44.
80. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2014 [cité 19 août 2014]. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
81. Uppsala Monitoring Centre. Products & Services [Internet]. Commercial Services. [cité 22 août 2014]. Disponible sur: <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73487&mn1=1107>
82. Uppsala Monitoring Centre. WHO-ART guide [Internet]. Disponible sur: <http://www.umc-products.com>
83. Alj L, Benkirane R, Soulaymani-Bencheikh R. WHO Adverse Reaction Terminology WHO-ART, Terminologie des Effets Indésirables : Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance.
84. ICH. Guide d'introduction MedDRA Version 17.0. 2014.
85. Organisation Mondiale de la Santé. Classification statistique internationale des

maladies et des problèmes de santé connexes - 10e révision [Internet]. 2008. Disponible sur:

http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml/ICD10Volume2_fr_2008.pdf

86. Pfizer Inc. What Is a Safety Signal? [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.pfizer.com/files/health/medicine_safety/2-4_What_is_a_Safety_Signal.pdf

87. Chêne G, Savès M, Benard A, Coureau G. Diplômes d'Université Méthodes et pratique en épidémiologie : Enseignement via Internet. Bordeaux : Université Bordeaux Segalen, ISPED; 2013.

88. Bradford-Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.

89. Soulaymani-Bencheikh R, Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc. Identification évaluation d'un signalement et déclenchement d'une alerte : Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance.

90. ONE. Departamento de Cartografía. División de Limites y Linderos. Listado de códigos de provincias, municipios y distritos municipales [Internet]. 2012. Disponible sur: www.one.gob.do

91. Ministerio de Salud Pública. Indicadores Basicos de Salud, Republica Dominicana 2013 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.digepisalud.gob.do>

92. ONE. Gerencia de Estadísticas Continuas. República Dominicana. Estimaciones y Proyecciones de Población 1950-2050 [Internet]. 2007. Disponible sur: www.one.gob.do

93. Banco Central de la República Dominicana. Departamento de Cuentas Nacionales y Estadísticas, Económicas. Encuesta nacional de fuerza de trabajo (ENFT) [Internet]. 2012. Disponible sur: www.bancentral.gov.do

94. Ministerio de Economía, Planificación y Desarrollo. Estimaciones de la pobreza monetaria y la desigualdad de ingresos familiares mediante la Encuesta de Fuerza de Trabajo (EFT) del Banco Central [Internet]. 2011. Disponible sur: www.economia.gob.do

95. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe sobre Desarrollo Humano 2013 - El ascenso del Sur: Progreso humano en un mundo diverso [Internet]. Communications Development Incorporated; 2013. Disponible sur: <http://odh.pnud.org.do/>

96. Rathe M, Moliné A. Sistema de salud de República Dominicana. *Salud Pública Mex.* 2011;53 supl 2(S255-S264).

97. World Health Organization. Global status report on road safety 2013: supporting a decade of action. 2013.

98. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD) [Internet]. [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.healthdata.org/gbd>

99. Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. Ley General de Salud - Ley No. 42-01. 2001.

100. Secretaría de Estado de Trabajo, Consejo Nacional de Seguridad Social. Ley No. 87-01 que crea El Sistema Dominicano de Seguridad Social. 2001.

101. Ministerio de Salud Pública. Indicadores Basicos de Salud, Republica Dominicana 2010. 2010.

102. Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. Modelo de Red de los

Servicios de Salud Pública y Asistencia Social (SESPAS). Fotomegraf. Santo Domingo, República Dominicana; 2006. 200 p.

103. Salmi LR, Puello A, Bhatti J. Feasibility of a road traffic injury surveillance integrating police and health insurance datasets in the Dominican Republic. *Inj Prev*. 10 janv 2012;18(Suppl 1):A52-A52.

104. Dirección General de Drogas y Farmacias. Plan de Desarrollo Estratégico Institucional (DGDF 2008-2012). 2008.

105. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud Pública. Perfil Farmacéutico de la República Dominicana [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp_repdominicana_sp.pdf

106. Dirección General de Drogas y Farmacias. Dirección General de Drogas y Farmacias [Internet]. [cité 23 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.drogasyfarmacias.gov.do>

107. Organisation Mondiale de la Santé. Médicaments essentiels [Internet]. 2014 [cité 24 juill 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/

108. Secretaría de Estado, de Salud Pública, y Asistencia Social. Cuadro Básico de medicamentos esenciales de República Dominicana [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18241es/s18241es.pdf>

109. Ministerio de Salud Publica. Decreto 246-06, Reglamento de medicamentos [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://drogasyfarmacias.gov.do/legislacion/decreto246-06.pdf>

110. Hospital General de la Plaza de la Salud. Memorias 2012. AF Comunicación estratégica; 2013.

111. Joint Commission International. Who is JCI [Internet]. [cité 6 août 2014]. Disponible sur: <http://www.jointcommissioninternational.org/>

112. Centre Regional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Procedure d'Observation de Pharmacovigilance. 2008.

113. Universidad Autónoma de Santo Domingo. Historia de la universidad [Internet]. Universidad Autónoma de Santo Domingo. [cité 12 août 2014]. Disponible sur: <http://uasd.edu.do/index.php/es/informacion-general/historia>

114. Alcántara R. El 66% de inscritos el pasado semestre en UASD son mujeres [Internet]. Hoy Digital. [cité 12 août 2014]. Disponible sur: <http://hoy.com.do/el-66-de-inscritoselpasado-semestre-en-uasd-son-mujeres/>

115. Resumen de Salud. Quiénes Somos [Internet]. Resumen de Salud. 2014 [cité 12 août 2014]. Disponible sur: <http://www.resumendesalud.com/do/index.php/nosotros>

116. Ministerio de Salud Publica de República Dominicana. Decreto 246-06, Reglamento de medicamentos [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://drogasyfarmacias.gov.do/legislacion/decreto246-06.pdf>

117. Unidad de Farmacovigilancia, Gerencia de Epidemiología, Hospital General de la Plaza de la Salud. Informe de farmacovigilancia junio 2013-septiembre 2014. 2014.

Annexes

Annexe 1 - Article R5121-150 et R5121-151 du Code de la Santé Publique



Chemin :

Code de la santé publique

- ▶ Partie réglementaire
 - ▶ Cinquième partie : Produits de santé
 - ▶ Livre Ier : Produits pharmaceutiques
 - ▶ Titre II : Médicaments à usage humain
 - ▶ Chapitre Ier : Dispositions générales
 - ▶ Section 13 : Pharmacovigilance

Sous-section 1 : Dispositions générales.

Article R5121-150

Modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5

La pharmacovigilance s'exerce :

- 1° Pour les médicaments et pour les produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 5121-8, après la délivrance de cette autorisation ;
- 2° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments à l'article R. 5121-169 ;
- 3° Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 5121-13, après l'enregistrement prévu par cet article ;
- 4° Pour les médicaments traditionnels à base de plantes mentionnés à l'article L. 5121-14-1, après l'enregistrement prévu à cet article ;
- 5° Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance ;
- 6° Pour les allergènes, préparés spécialement pour un seul individu, mentionnés à l'article L. 4211-6, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article ;
- 7° Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20 ;
- 8° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.

Article R5121-50-1

Créé par Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 4

Sans préjudice des dispositions prévues au 2° de l'article R. 5121-50, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie chaque année sur son site internet la liste des médicaments ou des produits pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues en France, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché, en mentionnant les motifs de ces mesures.

Elle rend également accessible, à partir de son site internet, la liste des médicaments, publiée chaque année par l'Agence européenne des médicaments, pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues dans l'Union européenne, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché.

Article R5121-151

Modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5

La pharmacovigilance comporte :

1° Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement ;

2° Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 ;

3° La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des recherches biomédicales d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article R. 5121-150, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation.

Les dispositions de la présente section ne font pas obstacle à l'application des dispositions du présent code relatives à la pharmacodépendance et à la toxicovigilance.

Article R5121-152

Modifié par Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2

Pour l'application du présent chapitre, on entend par :

1° " Effet indésirable " : une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;

2° " Effet indésirable grave " : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;

3° " Effet indésirable inattendu " : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 ;

4° " Mésusage " : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ;

5° " Abus " : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;

6° " Surdosage " : administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1 ;

7° " Etudes de sécurité post-autorisation " : toute étude portant sur un médicament ou un produit autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques ;

8° " Etudes d'efficacité post-autorisation " : toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit ;

9° " Système de gestion des risques " : un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché ;

10° " Plan de gestion des risques " : une description détaillée du système de gestion des risques défini au 9° ;

11° " Système de pharmacovigilance " : un système mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ainsi que par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de s'acquitter des obligations qui leur

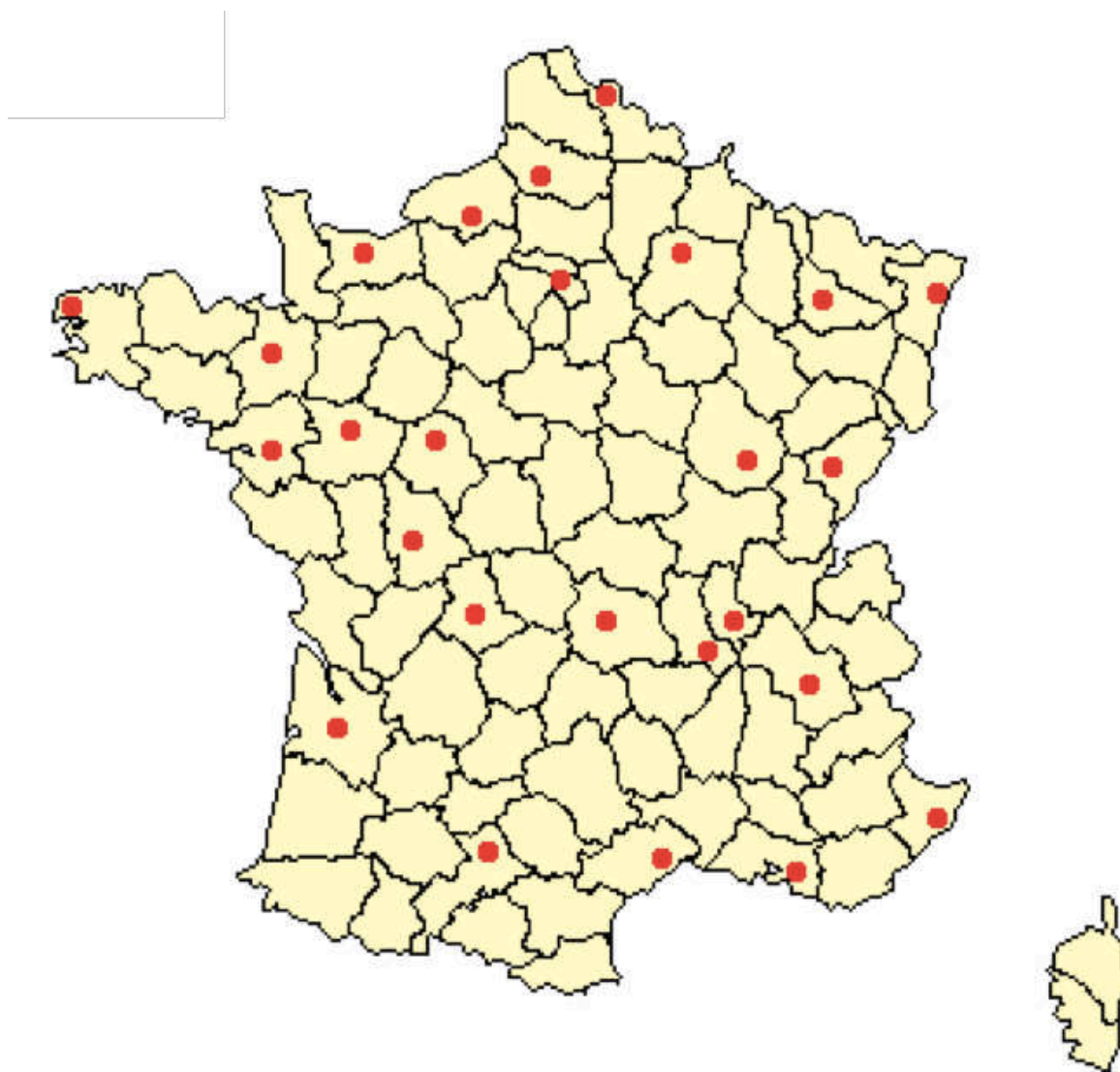
incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques ;

12° " Dossier permanent du système de pharmacovigilance " : une description détaillée du système de pharmacovigilance mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 concernant un ou plusieurs de ces médicaments ou de ces produits ;

13° " Erreur médicamenteuse " : une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ;

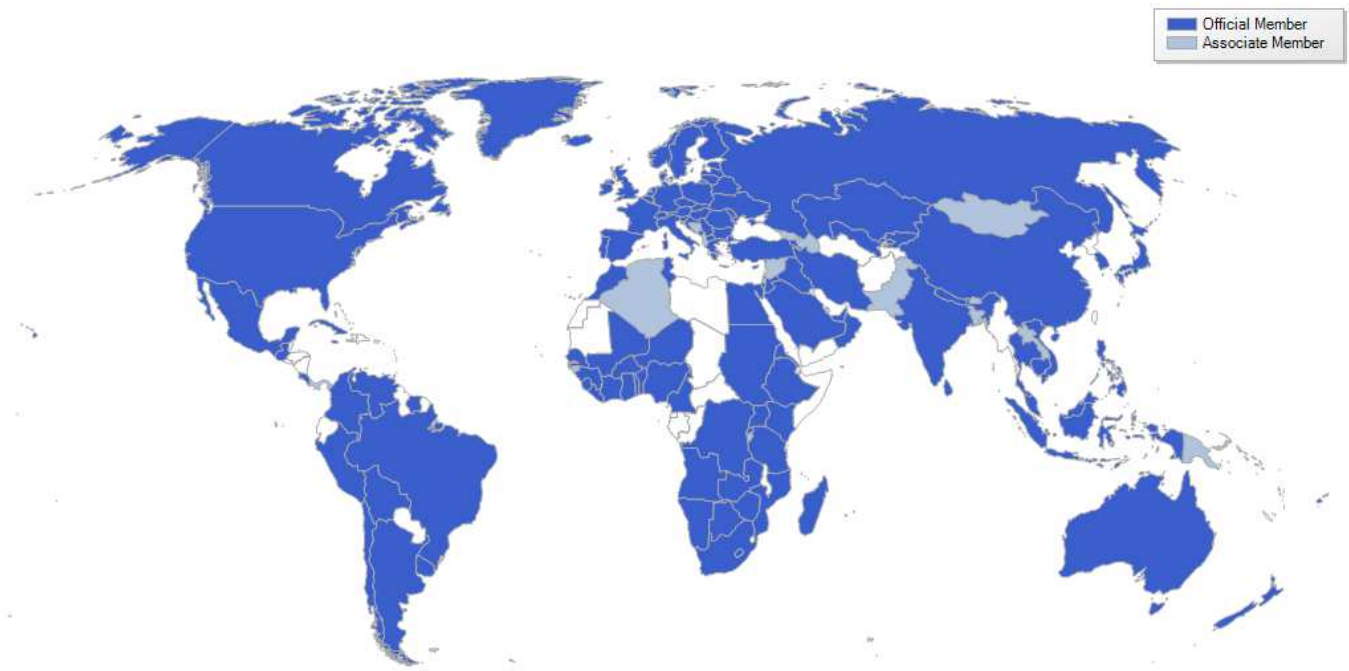
14° " Exposition professionnelle " : une exposition à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dans le cadre de l'activité professionnelle.

Annexe 2 – Implantation des CRPV sur le territoire français



Source : www.centres-pharmacovigilance.net

Annexe 3 – Carte des membres du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance Internationale au 06/05/2014



Source : Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. Being a member of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. 2014.

Disponible sur: <http://www.who-umc.org/graphics/28121.pdf>

Annexe 4 – Liste des membres du Programme de l’OMS pour la pharmacovigilance Internationale

Official Member Countries (118)

Andorra 2008	Hungary 1990	Peru 2002
Angola 2013		Philippines 1995
Argentina 1994	Iceland 1990	Poland 1972
Armenia 2001	India 1998	Portugal 1993
Australia 1968	Indonesia 1990	
Austria 1991	<i>Islamic Republic of Iran</i> 1998	Romania 1976
	Iraq 2010	Russian Federation 1998
Barbados 2008	Ireland 1968	Rwanda 2013
Belarus 2006	Israel 1973	
Belgium 1977	Italy 1975	Saudi Arabia 2009
Benin 2011		Senegal 2009
Bolivia 2013	Jamaica 2012	Serbia 2000
Botswana 2009	Japan 1972	Sierra Leone 2008
Brazil 2001	Jordan 2002	Singapore 1993
Brunei Darussalam 2005		Slovakia 1993
Bulgaria 1975	Kazakhstan 2008	Slovenia 2010
Burkina Faso 2010	Kenya 2010	South Africa 1992
	<i>Republic of Korea</i> 1992	Spain 1984
Cambodia 2012	Kyrgyzstan 2003	Sri Lanka 2000
Cameroon 2010		Sudan 2008
Canada 1968	Latvia 2002	Suriname 2007
Cape Verde 2012	Liberia 2013	Sweden 1968
Chile 1996	Lithuania 2005	Switzerland 1991
China 1998		
Colombia 2004	<i>The Former Yugoslav Republic of Macedonia</i> 2000	<i>United Republic of Tanzania</i> 1993
<i>Dem Rep of Congo</i> 2010	Madagascar 2009	Thailand 1984
Costa Rica 1991	Malaysia 1990	Togo 2007
Côte d'Ivoire 2010	Mali 2011	Tunisia 1993
Croatia 1992	Malta 2004	Turkey 1987
Cuba 1994	Mauritius 2014	
Cyprus 2000	Mexico 1999	Uganda 2007
Czech Republic 1992	<i>Republic of Moldova</i> 2003	Ukraine 2002
	Montenegro 2009	United Arab Emirates 2013
Denmark 1971	Morocco 1992	United Kingdom 1968
	Mozambique 2005	Uruguay 2001
Egypt 2001		U.S.A. 1968
Eritrea 2012	Namibia 2008	Uzbekistan 2006
Estonia 1998	Nepal 2006	
Ethiopia 2008	Netherlands 1968	Venezuela 1995
	New Zealand 1968	Vietnam 1999
Fiji 1999	Niger 2012	
Finland 1974	Nigeria 2004	Zambia 2010
France 1986	Norway 1971	Zimbabwe 1998
Germany 1968	Oman 1995	
Ghana 2001		
Greece 1990		
Guatemala 2002		
Guinea 2013		

Associate Members (29)

Albania	Dominica	Pakistan
Algeria		Panama
Anguilla	Gambia	Papua New Guinea
Antigua & Barbuda	Georgia	
Azerbaijan	Grenada	
	Guinea-Bissau	Qatar
Bahrain		
Bangladesh	Lao People's Democratic Republic	Saint Kitts and Nevis
Bhutan		Saint Lucia
Bosnia and Herzegovina	Maldives	Saint Vincent and the Grenadines
British Virgin Islands	Mongolia	Swaziland
Burundi	Montserrat	Syrian Arab Republic
		Zanzibar

Annexe 5 – Catégorie de l'imputabilité selon l'OMS-UMC

Grades d'imputabilité	Critères d'évaluation
Certain	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle plausible avec l'administration du médicament • Ne pouvant être liée à aucune maladie ou à aucun autre médicament • Réponse plausible à l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique) • Événement identifié au plan pharmacologique et physiopathologique • Réadministration positive (le cas échéant)
Probable/plausible	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament • Ne paraissant pas liée à une maladie ou à un autre médicament • Réponse raisonnable à l'arrêt du médicament (clinique) • Données sur la Réadministration non nécessaires
Possible	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament • Peut être aussi lié à une maladie ou à un autre médicament • Informations floues ou absentes sur l'évolution à l'arrêt du médicament
Improbable	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle improbable mais non exclue avec l'administration du médicament • Une maladie ou d'autres médicaments expliquent de façon plausible la survenue de l'effet
Conditionnel / non classé	• Anomalie clinique ou biologique • Nécessitant un complément d'information pour une évaluation approprié, ou • Informations complémentaires en cours d'évaluation
Non évaluable / Non classable	• Notification suggérant un effet indésirable • Ne peut être évalué car informations jugées insuffisantes ou contradictoires • Avec impossibilité de compléter les informations

Source : Organisation Mondiale de la Santé, Uppsala Monitoring Centre. Utilisation de l'échelle de OMS-UMC pour une imputabilité standardisée

Annexe 6 – Méthode française d'imputabilité

Définition du score d'imputabilité chronologique C en fonction des 3 critères :

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Rechallenge							
	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ; C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

Définition du score d'imputabilité sémiologique S en fonction des 4 critères :

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ; S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I :

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

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

Définition du score d'imputabilité extrinsèque B :

Critères bibliographiques	
B3 : effet notoire / décrit	Référencé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs.
B2 : effet non notoire dans les documents usuels	Publié à une ou deux reprises avec une sémiologie différente ou un médicament voisin
B1 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature
B0 : effet non décrit	Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

Source : Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Therapie 1985;40:111-8.

Annexe 7 – Situation géographique et carte de la République Dominicaine

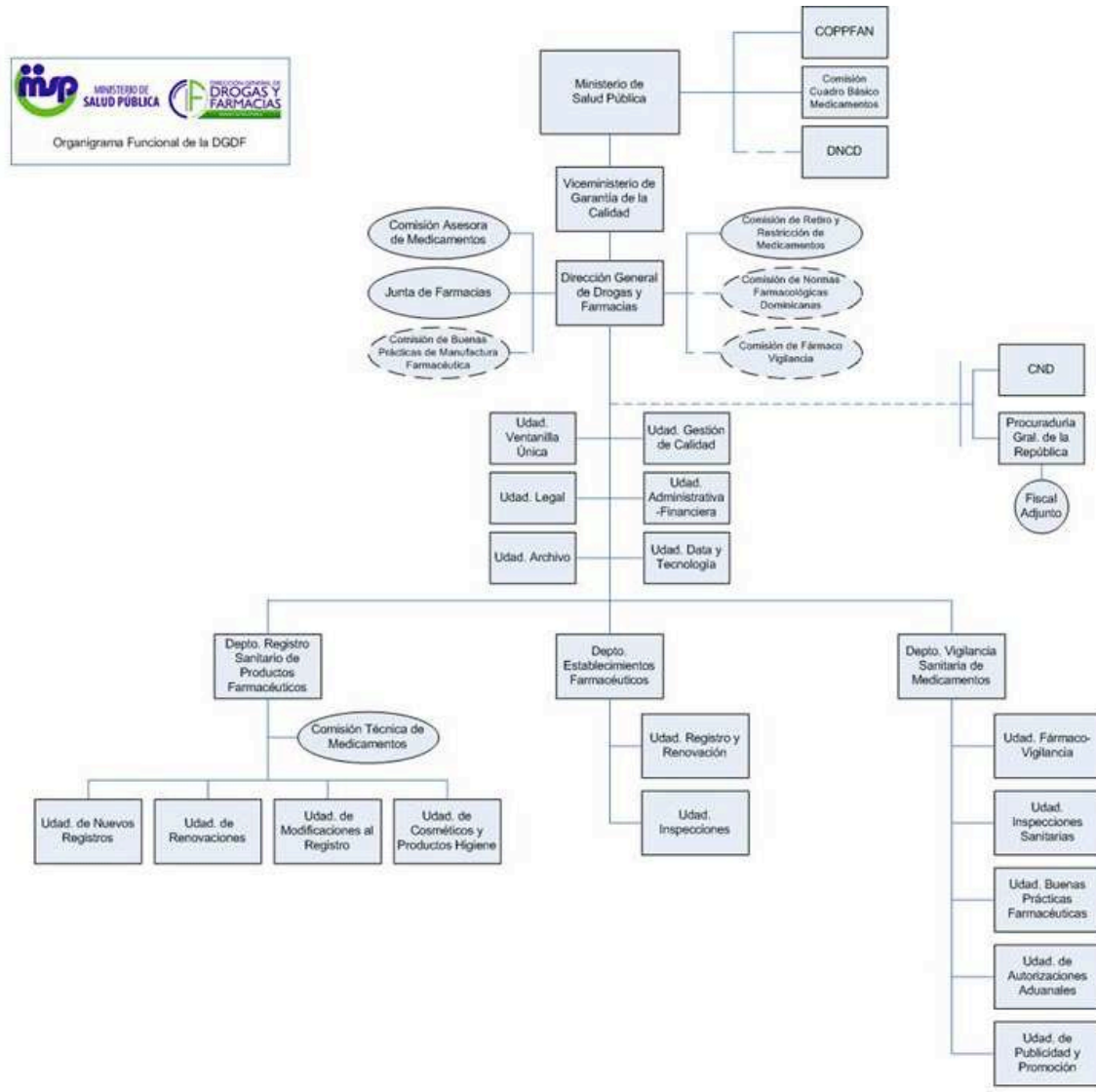


Tiré de Google Maps, disponible sur <http://www.google.fr/maps>



Source : University of Texas Libraries, disponible sur <http://www.lib.utexas.edu/>

Annexe 8 – Organigramme de la *Dirección General de Drogas y Farmacias*



Source : *Dirección General de Drogas y Farmacias*, disponible sur <http://www.drogasyfarmacias.gov.do>

Annexe 9 – Tarjeta Amarilla

	Formulario Reporte de Reacciones Adversas Centro de Información de Medicamentos	
	Código: DGDF-VS-FO-002	Fecha Emisión: 05 Noviembre 2009
	Página 1 Versión 03	

Nombre paciente	Sexo	Edad	Peso (kg-lbs.)
	M ☐ F ☐		
Nombre del establecimiento de salud	Localidad	Fecha de notificación	

Información del Medicamento					
Nombre del medicamento	Concentración y/o presentación	Vía de Administración	Indicación o motivo de prescripción	Fecha inicio	Fecha de Finalización
Reacciones Adversas					
Fecha de inicio de Reacción			Fecha de Finalización de Reacción		
Descripción de la Reacción Adversa a Medicamento:					
Comentarios: _____ _____					
Personal de salud o persona que notifica la reacción					
Nombre			Dirección		
Profesión			E-mail		Teléfono

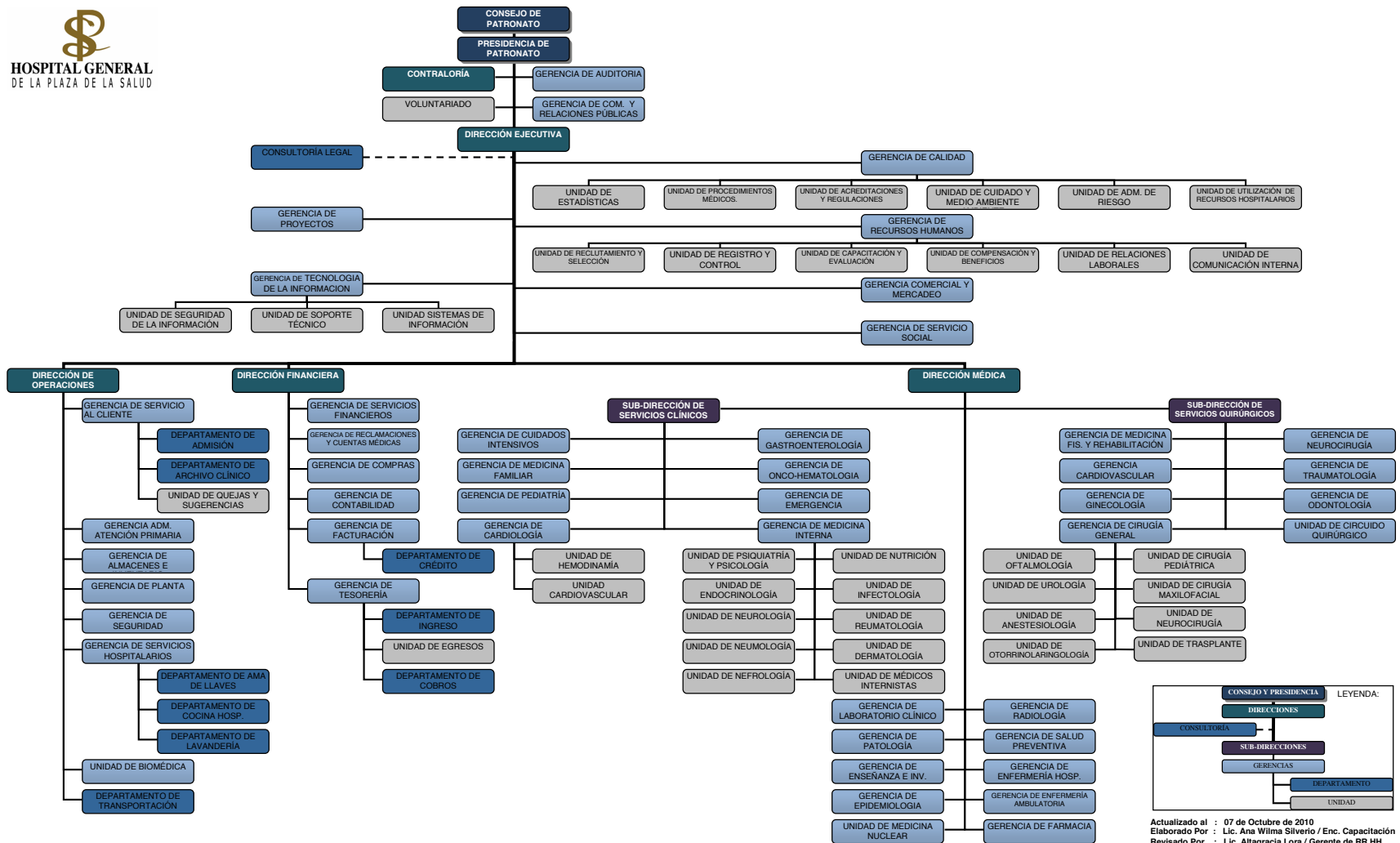
Nota: Por razones de seguridad identificar la persona que llena la tarjeta amarilla, llenar correctamente y en letra de molde, el contacto es confidencial, esto se hace para garantizar la calidad de los servicios.

Comunicación directa:

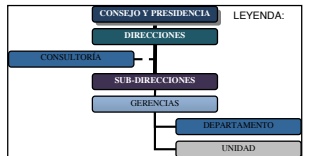
Tel: (809)-541-3121 Ext.2224 Fax: (809).541-0027 Línea gratuita: (809) 1-200-541-2538
 Correo electrónico: cimsepas@yahoo.com

O dirigirse al Centro de Información de Medicamentos (CIM) en el Departamento de Vigilancia Sanitaria de la Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social (SESPAS)

Source : Dirección General de Drogas y Farmacias, disponible sur <http://www.drogasyfarmacias.gov.do>



Annexe 10 – Organigramme HGPS



Actualizado al : 07 de Octubre de 2010
Elaborado Por : Lic. Ana Wilma Silverio / Enc. Capacitación
Revisado Por : Lic. Altigracia Lora / Gerente de RR.HH.



Procedimiento de Farmacovigilancia

Notificación, evaluación y codificación de las reacciones adversas
a medicamentos (RAM)

Fecha de emisión: 06 de julio 2013
Código: DM-GE 00X

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001

1. Objetivo:
Documentar y estandarizar el procedimiento de notificación en reacciones adversas a medicamentos (RAM) y recolección de datos.

2. Alcance:
Médicos, enfermeras, residentes, auxiliar de enfermería, bioanalistas, farmacéutico, odontólogos, estudiantes de epidemiología, gerencia de epidemiología y gerencia de calidad.

Este procedimiento sustituye cualquier otro realizado que sea contrario a este.

3. Políticas del Procedimiento:

- 1) Todas las reacciones adversas a medicamentos deberán ser notificada con carácter obligatorio.
- 2) El formulario de la RAM deberán ser llenado en letra de molde, lo más exacto posible.
- 3) Las informaciones del formulario deberán ser completadas por el profesional Salud que identifica la RAM.
- 4) Podrán notificar las RAM:
 - a. Médicos
 - b. Residentes y estudiantes
 - c. Farmacéuticos
 - d. Enfermeras
 - e. Bioanalistas
 - f. Odontólogos
- 5) Las formas de notificar serán :
 - a. Mediante el formulario físico de notificación de las RAM. (anexo 1), enviado a la gerencia de epidemiología y completado según el (anexo 2)
 - b. Mediante el formulario digital de notificación de la RAM disponible en XXXXXX.
 - c. Avisando a las enfermeras de vigilancia epidemiológica
 - d. Llamando directamente a epidemiología
- 6) La gerencia de epidemiología se encargara de:
 - a. Validar las notificaciones
 - b. Prevenir la duplicación
 - c. Asegurarse de la exactitud y de la exhaustividad de la información
 - d. Completar los formularios incompletos
 - e. Supervisar la codificación de los datos
 - f. Comunicar los datos al Ministerio de la Salud

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001

- 7) La coordinación de farmacia se encargara de:
 - a. Evaluar la documentación de la RAM siguiendo el (anexo 3)
 - b. Evaluar la causalidad de la RAM, regido por el algoritmo de Naranjo (anexo 4 y 5)
- 8) La gerencia de calidad se encargara de:
 - a. Verificar semanalmente la base de datos de RAM
 - b. Realizar un informe mensual para el personal de Calidad
 - c. Realizar un informe trimestral a los Directores

4. Descripción del procedimiento

Responsables	Pasos o Actividades
Médicos, farmacéuticos, residentes, enfermeras, estudiantes, bioanalistas, odontólogos	1. Identifica la RAM. 2. Notifica la RAM que presencio: • utilizando el formulario anexo (1) por vía física o informática • avisando a las enfermeras de vigilancia epidemiológica • llamando a epidemiología
Rotante de epidemiología, enfermeras de vigilancia epidemiológica	1. Monitoriza diariamente la ocurrencia de la RAM 2. Verifica los ranking de ingreso para detectar eventuales RAM 3. Compara los datos del paciente y la fecha del inicio del RAM y lo compara con los datos anteriores para que no haya duplicidad en la declaración por otro profesional de salud. 4. Revisa el formulario asegurándose de que todos los datos sean correcto. • Comprueba que la historia clínica del paciente está correctamente transcrita. En caso contrario que la historia clínica no coincida con lo escrito en el formulario, debe consultar con el médico encargado del paciente. 5. Validan los formularios de notificación 6. Evalúa la gravedad de la RAM según la definición 7. Codifica la reacción adversa y su evolución 8. Completa los campos <i>Gravedad</i> y <i>Reacción adversa a medicamentos</i> del formulario de codificación (anexo 6). Para los formularios físicos solamente:

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001

Responsables	Pasos o Actividades
Coordinador de farmacia, estudiante de farmacia	9. [Transfiere el <i>formulario de notificación</i> grapado al <i>formulario de codificación</i> a la coordinación de farmacia] 1. Evalúa la documentación de la RAM según el (anexo 3) 2. Confirma y explicita la suspensión y la readministración de los medicamentos 3. Evalúa la relación causa efecto de cada medicamento con las RAM ver (anexo 4 y 5) RAM se pueden clasificar en: • Definida • Probada • Posible • Dudosa 4. Completa el campo <i>fármaco</i> del formulario de codificación (anexo 6) 5. Resume el caso Para los formularios físicos solamente: 6. [Remite el <i>formulario de notificación</i> y el <i>formulario de codificación</i> completados a la gerencia de epidemiología para el ingreso de los datos]
Gerencia de calidad	1. Consulta la base de datos de RAM y redacta un informe mensual interno para Calidad. 2. Prepara informe trimestral para presentar a los Directores.
Gerencia de Epidemiología	1. Extrapoló los datos 2. Informe a la Gerencia Calidad mensual 3. Transmite los datos al ministerio

Fin del Procedimiento

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas: 6

DM-GE 001

5. Documentos de referencia

Documentos	Código (cuando aplique)
(1) Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2010. Recuperado de: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf	
(2) Sistema Español de Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia" [Internet]. 2002. Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf	
(3) World Health Organisation. Pharmacovigilance Toolkit [Internet]. 2013 [cité 2013 juill 18]. Recuperado de: http://www.pvtoolkit.org/	

6. Registros

Tiempo de Conservación	Responsable de conservarlo	Código de registro o identificación única
5 años	Gerencia de Calidad	

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001

7. Glosario

Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (1)

Imputabilidad: Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. (2)

Medicamentos: Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones corporales. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos(1).

Reacciones Adversas Medicamentos: Reacción adversas a medicamentos: según la OMS es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.(1)
Puede ser provocado por un producto dentro o fuera de sus términos de utilidades definidos por la autorización de comercialización. Las condiciones de uso fuera de la autorización de comercialización incluye: el uso fuera del resumen de características del producto (RCP), las sobre dosis, el mal uso, el error medicamentoso.(3)

Reacción adversa grave: Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la propagación de la hospitalización es una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.(1)

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001

8. Anexos

- 1) Formulario de notificación de la RAM
- 2) Instructivos para llenar formulario de notificación
- 3) Diferentes niveles de documentación o imputabilidad extrínseca
- 4) Algoritmo de Naranjo
- 5) Definición de la puntuación del algoritmo de Naranjo
- 6) Formulario de codificación
- 7) Instructivo para completar el formulario de codificación de RAM
- 8) Esquema del proceso de notificación por vía física
- 9) Esquema del proceso de notificación por vía electrónica

9. Cambios a esta versión

Número de revisión	Fecha de la actualización	Descripción del cambio
NA		

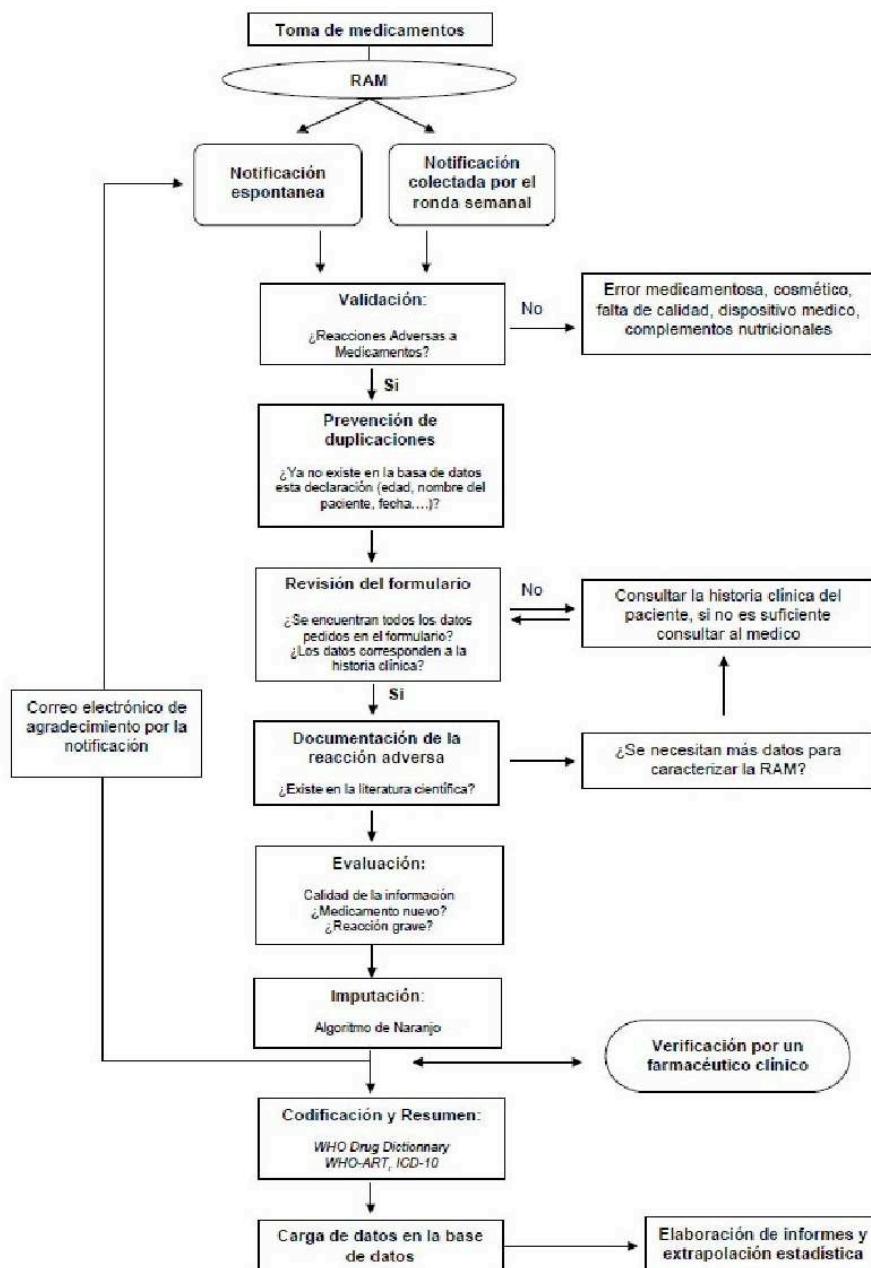
10. Control de emisión:

Elaboró	Revisó	Autorizó
Dr. Nicolas H. Thurin		
Lcda. Socorro Beato		

Dra. Melida Ortiz
Gerente de Calidad

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Cantidad de páginas:6

DM-GE 001



Annexe 12 – Annexe 1 de la Procédure de Pharmacovigilance de l'HGPS : Formulaire de notification d'El

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Gerencia de Epidemiología Coordinación de Farmacia Formulario de notificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)	Código: RAM001 Fecha emisión: 09 de agosto, 2013 Página 1
--	---	--

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Nombres: Apellidos: Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino Fecha de nacimiento: Peso lb kg Talla pulgadas Embarazada semana(s) N° de historia clínica:	Si se trata de un recién nacido, los fármacos fueron tomado: ☐ Por el recién nacido ☐ Al amamantar ☐ Por la madre durante su embarazo	IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR Nombres: Apellidos: Profesión: Hospital: Servicio: Teléfono: Correo electrónico:	FECHA DE NOTIFICACIÓN:
---	---	--	---

ANTECEDENTES RELEVANTES:

MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE LA REACCIÓN ADVERSA	Se incluyen productos derivados de la sangre, productos de contraste y productos de nutrición parenteral
--	--

	Marca comercial, dosis, forma	DCI*	Laboratorio	N° de lote	Fecha de caducidad
# 1					
# 2					
# 3					

*Denominación Común Internacional (molécula)

DETALLES:						
	Vía	Motivo	Dosis/toma	Frecuencia/día	Fecha de inicio	Fecha de fin
# 1						
# 2						
# 3						

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

RAM producida después de la suspensión del medicamento Desaparición de la RAM al suspender el medicamento Reparación de la RAM después de la readministración del medicamento	☐ Sin datos ☐ Sin datos ☐ Sin datos	☐ No ☐ No ☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3 Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3 Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3
---	--	---	---

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Fecha de inicio de la RAM: Fecha de fin de la RAM:	GRAVEDAD: La RAM produjo: ☐ Hospitalización o prolongación de hospitalización ☐ Incapacidad persistente o grave ☐ Defecto / anomalía congénita ☐ Muerte del paciente ☐ Riesgo para la vida del paciente
--	---

Se recomienda adjuntar todos los soportes necesarios (prueba de laboratorio, resumen clínico...)

EVOLUCIÓN:	☐ Curación con secuelas ☐ Curación sin secuelas	☐ Curación en proceso ☐ Muerte causado por la RAM	☐ Desconocido
-------------------	--	--	-----------------------------------

Annexe 13 – Annexe 2 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGSP : mode d’emploi du formulaire de notification d’EI

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Gerencia de Epidemiología Coordinación de Farmacia Instructivo para completar el formulario de notificación de RAM	Código: Fecha emisión: 01 de agosto, 2013 Página 1
--	--	---

LA FARMACOVIGILANCIA es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos. Esta permite velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos. El presente formulario debe de ser completado por un profesional de salud: médicos, farmacéuticos, enfermeras, residentes, bioanalistas u odontólogos. Se trata de completarlo de la manera más concisa, completa y exacta posible. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Nombres y apellidos del paciente. Se recuerda que la información es absolutamente confidencial. Sexo, marca con una cruz <i>masculino</i> si el paciente es un hombre o <i>femenino</i> si es una mujer. Fecha de nacimiento, se pone bajo la forma DD/MM/AAAA. Peso y talla, expresados respectivamente en libras o kilogramos y en pulgadas. Embarazada: en el caso de una mujer embarazada, se reportará la edad gestacional expresado en semanas. Número de historia clínica del paciente en el hospital. Si se trata de un recién nacido, es necesario precisar de qué manera fue absorbido el fármaco: por el recién nacido directamente, al amamantar (mediante la leche materna) o por la madre durante el embarazo. ANTECEDENTES RELEVANTES Se precisan los antecedentes clínicos del paciente que tienen un interés en el caso de la presente RAM: alergias, inmunodeficiencia, condición de salud... IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR Se indica los nombres, apellidos, profesión, hospital y servicio hospitalario del profesional de salud quien notificó la RAM. Se pide también el teléfono y el correo electrónico. El correo podrá ser utilizado para informar al profesional de salud del seguimiento del proceso de Farmacovigilancia. FECHA DE NOTIFICACIÓN Corresponde a la fecha del día en el cual se notifica la RAM.	MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE LA REACCIÓN ADVERSA Cada línea es dedicada a un fármaco diferente Marca comercial, dosis, forma: Precisar el nombre exacto del medicamento incriminado con su dosificación y la forma bajo la cual se presenta. DCI (Denominación común internacional): Se trata del nombre de la(s) molécula(s) del fármaco si ya no se ha previamente indicado en el campo <i>Marca comercial</i>. Laboratorio: el laboratorio productor del dicho medicamento. Número de lote: es un número escrito en el embalaje del medicamento, generalmente al lado de la fecha de caducidad. Permite seguir el producto desde su fabricación hasta su utilización Fecha de caducidad: en el embalaje DETALLES Vía: se trata de la vía de administración del fármaco (oral, intravenosa, ocular, nasal, vaginal...). Motivo: razón de uso del fármaco. Señalar la enfermedad o el estado clínico del paciente para la cual este medicamento fue prescrito. Dosis/toma: cantidad de fármaco que se administraba al paciente por toma. Si el paciente tomaba 1 comprimidos de 150 mg de <i>Ketoprofeno</i> con el desayuno y 1 con la cena, la dosis/toma sería de 150mg. Frecuencia: número de toma diaria de la medicación. El en ejemplo precedente sería 2. Fecha de inicio: fecha de cuando se empezó el tratamiento con este fármaco Fecha de fin: cuando el paciente dejó de tomar este fármaco. Dejar vacío si el paciente sigue tomando el fármaco. Si la RAM se ha producido después de la parada de un medicamento, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>. Si la RAM desapareció al parar un medicamento, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>.	Si la reintroducción de un medicamento produjo la reaparición de la RAM, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>. MEDICACIÓN CONCOMITANTE Se reporta la medicación que se tomaba el paciente en el mismo tiempo que los medicamentos sospechosos de haber causado la RAM DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Es necesario precisar las fechas precisas de inicio y de fin de la RAM. En el caso de que la RAM aun no se haya acabado, dejar <i>Fecha de fin de la RAM</i> vacío. Se describe la RAM de la manera la más concisa y exacta posible (síntomas, signos clínicos, intensidad, características, circunstancias, localización, color...), sin repetir los datos que ya están mencionados antes. Intenta ser descriptivo sin omitir las condiciones en las cuales se produjeron el evento. GRAVEDAD Si el RAM se considera como grave, se ruega precisar porqué eligiendo una (o más) de las proposiciones siguientes: La RAM produjo: una hospitalización o una prolongación de hospitalización, un riesgo para la vida del paciente, una incapacidad persistente o grave, un defecto o anomalía congénita, la muerte del paciente EVOLUCIÓN Indicar la evolución del estado de salud del paciente precisando una(s) de las opciones siguientes: Muerte causado por la RAM Curación sin secuelas: si el paciente se restableció en un estado de salud parecido a lo que tenía antes que se produjo la RAM. Curación con secuelas: si el paciente se restableció con discapacidad permanente. Curación en proceso: si el paciente aun no se ha restablecido ¡Le agradecemos por su participación en el proceso de Farmacovigilancia!
---	--	---

Ejemplo:

	Marca comercial, dosis, forma	DCI	Laboratorio	Nº de lote	Fecha de caducidad
# 1	Bi-profenid 150mg, comprimidos	Ketoprofeno	Sanofi aventis	02547	02/2014
# 2					
# 3					

	Vía	Motivo	Dosis/toma	Frecuencia/día	Fecha de inicio	Fecha de fin
# 1	Oral	Dolor muscular	150mg	2	11/02/2013	25/08/2013
# 2						
# 3						

Annexe 14 – Annexe 3 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : Différents niveaux de documentation ou imputabilité extrinsèque

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Páginas:

Anexo 3 Diferentes niveles de documentación o Imputabilidad extrínseca

Se trata de comprobar en la literatura científica (PLM, Vademecum.es, Martindale, PubMed) si ya ha sido descrita esta RAM. Si procede, se intenta destacar los puntos característicos de esta reacción y ver si se encuentran en la historia clínica del paciente. También, la fuerte presencia, o al contrario, la escasa presencia de casos ya notificados, será tomada en cuenta en el proceso de imputación.

Bien documentada: Se trata de un efecto notorio, publicado varias veces con este medicamento. Se encuentra en la ficha técnica del medicamento, en el *PLM*, en el *Martindale* o el *Meyler's Side Effect*.

Escasamente documentada: Se trata de un efecto no notorio en los documentos usuales, publicado una o dos veces en una revista científica (con una semiología relativamente diferente o reportado con un medicamento de la misma familia o de una familia farmacológicamente cerca).

No documentada o cuasi: Se trata de un efecto no publicado en acuerdo con las definiciones previas.

Estos niveles de documentación se inspiran del *Método francés de imputabilidad de los efectos indeseables de los medicamentos* (1) y de su reactualización (2).

Referencias:

1. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc. Méthode d'imputabilité française [Internet]. [cité 2013 juill 18]. Recuperado de: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf
2. Cercle de réflexion sur l'Imputabilité. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 2011 déc;(66):517-252.

Annexe 15 – Annexe 4 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : Algorithme de Naranjo

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Páginas:

Anexo 4 Algoritmo de Naranjo (1)

	Si	No	No se	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación TOTAL				

Puntuación: Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5 a 8 puntos.
Posible: 1 a 4 puntos. Dudosa: 0 ó inferior.

Referencias:

1. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2010. Recuperado de: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

Annexe 16 – Annexe 5 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : Définition de la notation de l’Algorithme de Naranjo

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Páginas:

Anexo 5 Definición de la puntuación del Algoritmo de Naranjo (1)

- I. **Probada o definida** (certain): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada, a veces dechallenge, en inglés) debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (rechallenge, en inglés) concluyente.
- II. **Probable** (likely): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento (dechallenge). No se requiere tener información sobre reexposición (rechallenge) para asignar esta definición.
- III. **Posible** (possible): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La información con respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- IV. **Dudosa o no relacionada** (unlikely): un acontecimiento clínico —incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio— que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.

Referencia:

1. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2010. Available de: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

Annexe 17 – Annexe 6 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : formulaire de codification d’EI

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Gerencia de Epidemiología Coordinación de Farmacia Formulario de codificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)	Código:
		Fecha emisión: 01 de agosto, 2013
		Página 1

GRAVEDAD: ☐ Es una RAM grave ☐ No es una RAM grave
en el caso de una RAM grave, por favor precisar si ha provocado :

☐ Una incapacidad persistente o grave ☐ Un defecto / anomalía congénita ☐ La muerte del paciente
☐ Una hospitalización / prolongación de hospitalización ☐ Un riesgo para la vida del paciente

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS: ☐ Notificación espontánea

RAM 1: Fecha inicio: Fecha fin:

Evolución: ☐ Curación con secuelas ☐ Desconocido ☐ Muerte causado por la RAM
☐ Curación sin secuelas ☐ Curación en proceso

RAM 2: Fecha inicio: Fecha fin:

Evolución: ☐ Curación con secuelas ☐ Desconocido ☐ Muerte causado por la RAM
☐ Curación sin secuelas ☐ Curación en proceso

FÁRMACOS:

Medicamento #1: ☐ Automedicación ☐ Mala utilización
Indicación: ☐ Sobredosis ☐ Interacción medicamentosa

Suspensión: completar 1 & 2
1) ☐ Parada ☐ Dosis idéntica ☐ Dosis reducida ☐ Dosis aumentada ☐ Desconocido ☐ NA
2) ☐ Mejora significativa ☐ No mejora ☐ Desconocido ☐ NA

Readministración: ☐ Reparación de los síntomas ☐ No reparación ☐ No readministración ☐ No interpretable/desconocido

Documentación de la RAM con #1: ☐ Bien documentada ☐ Escasamente documentada ☐ No documentada o cuasi

Evaluación de la causalidad: ☐ Definida ☐ Probable ☐ Posible ☐ Dudosa

Medicamento #2: ☐ Automedicación ☐ Mala utilización
Indicación: ☐ Sobredosis ☐ Interacción medicamentosa

Suspensión: completar 1 & 2
1) ☐ Parada ☐ Dosis idéntica ☐ Dosis reducida ☐ Dosis aumentada ☐ Desconocido ☐ NA
2) ☐ Mejora significativa ☐ No mejora ☐ Desconocido ☐ NA

Readministración: ☐ Reparación de los síntomas ☐ No reparación ☐ No readministración ☐ No interpretable/desconocido

Documentación de la RAM con #2: ☐ Bien documentada ☐ Escasamente documentada ☐ No documentada o cuasi

Evaluación de la causalidad: ☐ Definida ☐ Probable ☐ Posible ☐ Dudosa

Medicamento #3: ☐ Automedicación ☐ Mala utilización
Indicación: ☐ Sobredosis ☐ Interacción medicamentosa

Suspensión: completar 1 & 2
1) ☐ Parada ☐ Dosis idéntica ☐ Dosis reducida ☐ Dosis aumentada ☐ Desconocido ☐ NA
2) ☐ Mejora significativa ☐ No mejora ☐ Desconocido ☐ NA

Readministración: ☐ Reparación de los síntomas ☐ No reparación ☐ No readministración ☐ No interpretable/desconocido

Documentación de la RAM con #3: ☐ Bien documentada ☐ Escasamente documentada ☐ No documentada o cuasi

Evaluación de la causalidad: ☐ Definida ☐ Probable ☐ Posible ☐ Dudosa

RESUMEN DEL CASO:

Annexe 18 – Annexe 7 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : mode d’emploi pour compléter le formulaire de codification d’EI

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: NA
		Páginas:

Anexo 7 - Instructivo para completar el formulario de codificación de RAM

Este formulario es imprescindible a la uniformización de los datos.

Los campos *Gravedad* y *Reacción adversa a medicamentos* serán completados por la gerencia de Epidemiología, el campo *Fármacos* por la coordinación de Farmacia.

i. GRAVEDAD

Seleccionar si el RAM se considera como grave o no. Si el RAM se considera como grave, se ruega precisar porque eligiendo una (o más) de las proposiciones siguientes:

La RAM produjo:

- Una hospitalización o una prolongación de hospitalización
- Un riesgo por la vida del paciente
- Una incapacidad persistente o grave
- Un defecto / anomalía congénita
- La muerte del paciente

ii. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

Primero hay que precisar si el formulario completado resultó de una notificación espontánea o no.

Luego, un medicamento o una asociación de medicamentos puede haber producido una RAM o más. En el caso de que más de una RAM se hubiera producido, cada una debería ser descrita separadamente: la primera en *RAM 1* y la segunda en *RAM 2*.

Se usará la terminología de reacciones adversas del *WHO-ART* para calificar a las dichas reacciones. Se precisará la fecha de inicio y de fin de la reacción adversa según el modelo DD/MM/AAAA. Si aun no se ha acabado la reacción, dejar la zona *fecha fin* vacía.

Para terminar, se precisa la evolución de la RAM mediante las opciones siguientes:

- *Muerte causado por la RAM*
- *Curación sin secuelas* Si el paciente se restableció en un estado de salud parecido a lo que tenía antes que se produjo la RAM.
- *Curación con secuelas* Si el paciente se restableció con discapacidad permanente

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: NA
		Páginas:

- *Curación con procesando* Si el paciente aun no se ha restablecido.

iii. FÁRMACOS

Se precisa el nombre del fármaco según El *Diccionario de medicamentos de la OMS* (*WHO Drug Dictionary*) o la clasificación ATC (disponible en : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Se precisa la indicación para la cual el fármaco fue prescrito, según la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* de la OMS (*WHO-ICD*) disponible en <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.

Se precisa si la RAM resulto de:

- *Automedicación:*
El paciente tomo el fármaco sin consultar a su médico.
- *Mala utilización:*
El paciente tomo su medicación sin seguir las recomendaciones de la ficha técnica del fármaco o el fármaco fue prescrito fuera de sus indicaciones.
- *Sobredosis:*
El paciente tomo una dosis superior a la dosis máxima de la ficha técnica.
- *Interacción medicamentosa:*
La RAM resultó de una interacción entres 2 o más medicamentos.

1) Suspensión / Dechallenge

Corresponde a la respuesta a la supresión del medicamento.

Es necesario precisar de qué manera fue parado el fármaco:

- *Dosis idéntica:* El paciente sigue tomando el medicamento sin modificación de la posología
- *Dosis reducida:* El paciente sigue tomando el medicamento con una posología disminuida
- *Dosis aumentada:* El paciente sigue tomando el medicamento con una posología aumentada
- *Desconocido:* No tenemos datos

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: NA
		Páginas:

- **NA:** No aplicable, en el caso de un medicamento con una toma única por ejemplo

La suspensión del medicamento produce un cambio del estado de salud del paciente que se caracteriza según los criterios siguientes:

- **Mejora significativa:** El estado de salud del paciente mejoro con la suspensión
- **No mejora:** No hubo mejora del estado de salud con la suspensión
- **Desconocido:** No se sabe si hubo un cambio del estado de salud con la suspensión
- **NA:** No aplicable, en el caso de un paciente que falleció por ejemplo

2) Readministración / Rechallenge

Corresponde a procedimiento de reexposición al fármaco.

Según la reintroducción o no del fármaco en la medicación del paciente y sus efectos, se elijara unas de las propuestas siguientes:

- **Reaparición de los síntomas:** La reintroducción del fármaco produce una reaparición de la RAM
- **No reaparición:** La reintroducción del fármaco en dosis suficiente no produce una reaparición de la RAM
- **No readministración:** No hubo reintroducción del fármaco.
- **No interpretable/desconocido:** No se sabe si hubo reintroducción o hubo reintroducción pero a dosis demasiado leves para concluir

3) Documentación de la RAM

Se transpone el nivel de documentación de la RAM según el elegido gracias al (anexo 8).

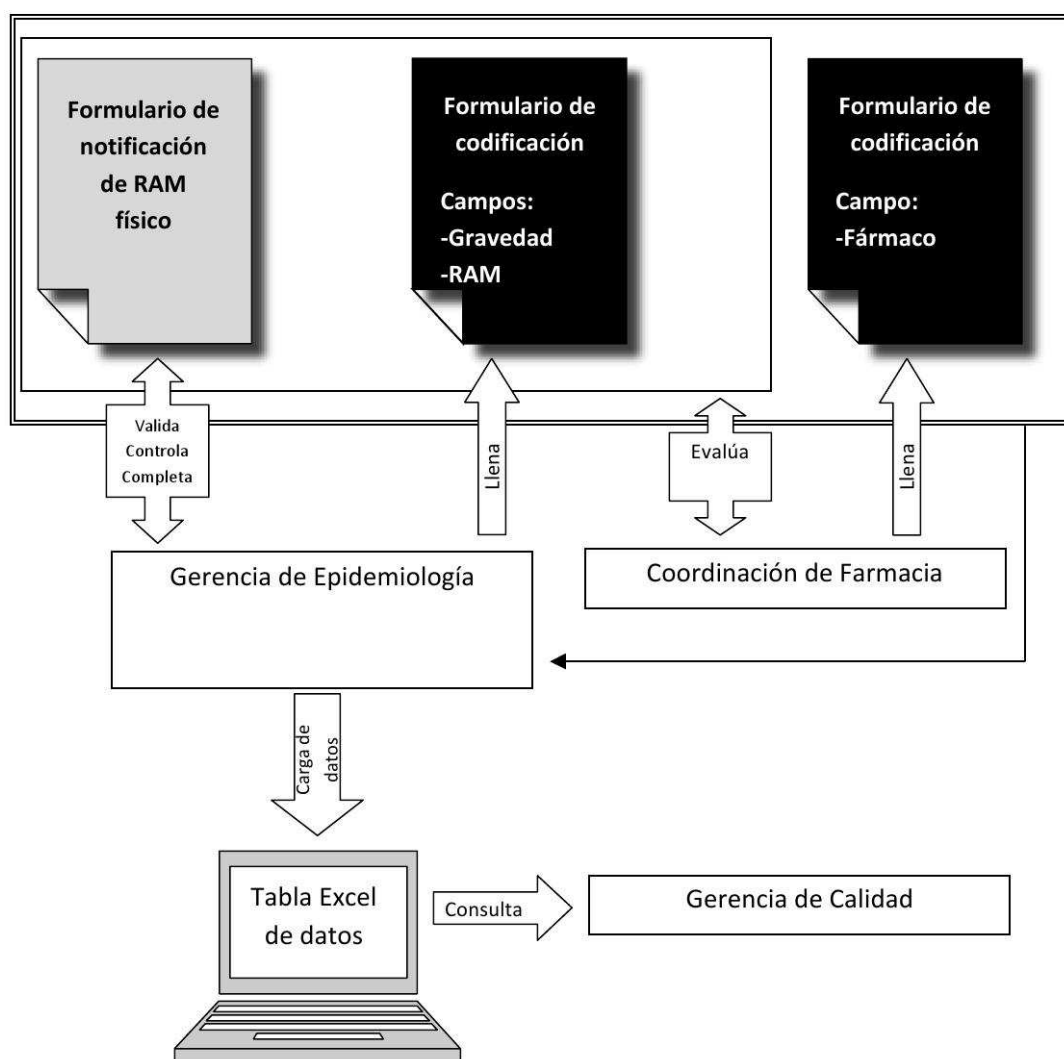
4) Evaluación de la causalidad / Imputabilidad

Se transpone la imputabilidad tras haber aplicado el *algoritmo de Naranjo* (anexo 6 y 7).

Annexe 19 – Annexe 8 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : schéma du processus de notification par voie physique

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Páginas:

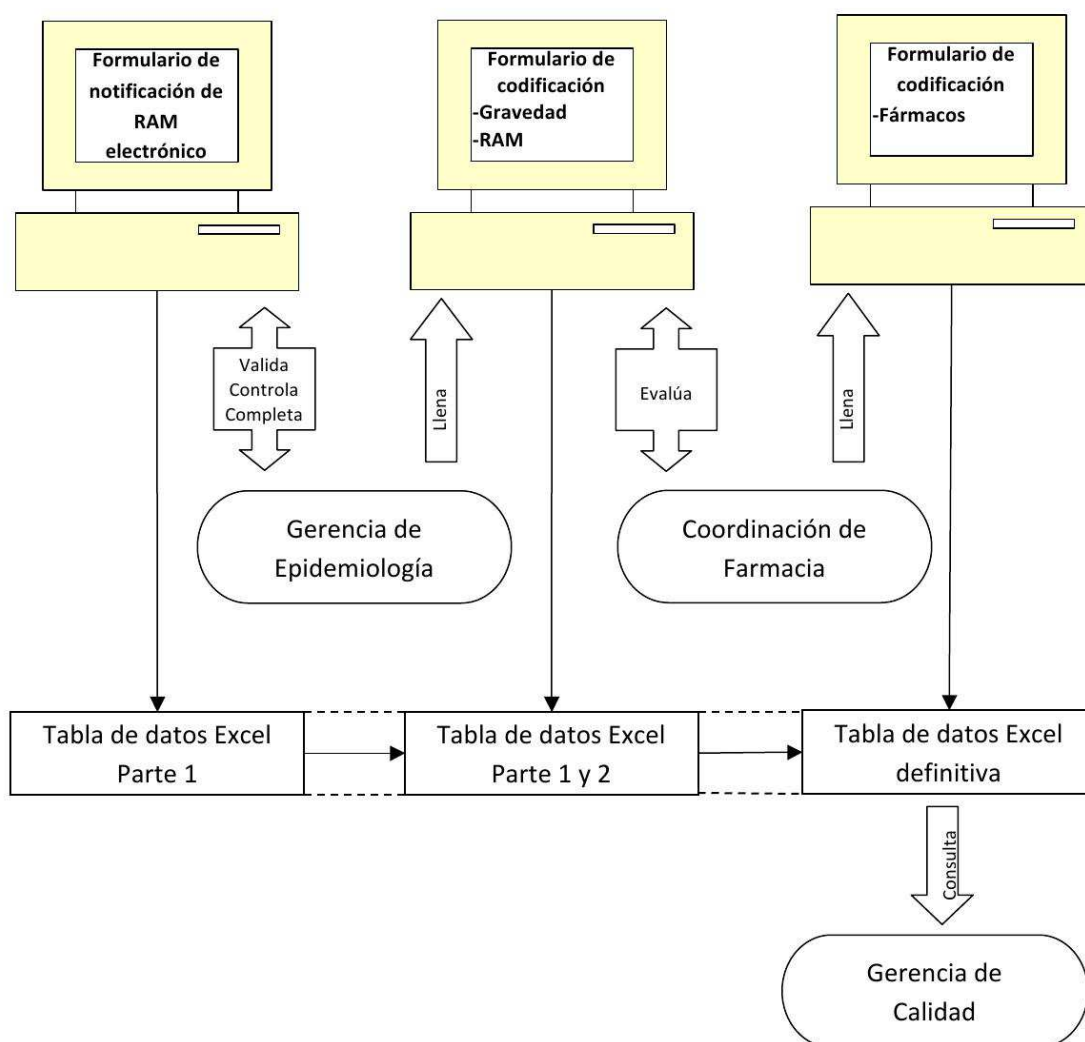
Anexo 8 - Esquema del proceso de notificación por vía física



Annexe 20 – Annexe 9 de la Procédure de Pharmacovigilance de l’HGPS : schéma du processus de notification par voie électronique

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Procedimiento de Farmacovigilancia Notificación y codificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	Código: DM-GE-001
		Efectivo: Sept 2013
		Fecha emisión: 06 de julio, 2013
		Revisión: N/A
		Páginas:

Anexo 9 - Esquema del proceso de notificación por vía electrónica



Annexe 21 – Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'Art. R.5121-150 (Cerfa n°10011*03)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN
MÉDICAMENT OU PRODUIT
MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150**

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

Patient traité Nom (3 premières lettres) : Prénom (première lettre) : Sexe : ☐ F ☐ M Département de résidence :		Date de naissance : ou Age : Poids : Taille :	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : ☐ par le nouveau-né ☐ lors de l'allaitement ☐ par la mère durant sa grossesse. ☐ Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants : 				

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°		Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°	
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°		Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°	
En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° :			
Nom du prescripteur :		Numéro de lot du produit :	
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré :		Pharmacie qui a délivré le produit :	
En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot :			

Effet Département de survenue : Date de survenue : Durée de l'effet : Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES	Gravité ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès	Evolution ☐ Guérison sans séquelle ☐ Décès dû à l'effet ☐ Décès sans rapport avec l'effet ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Guérison avec séquelle ☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer ☐ Inconnue
---	---	--

Effacer tout

Imprimer

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Annexe 22 – Fiche de notification chilienne de suspicion d' EI



NOTIFICACIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

Datos del Paciente

Nombres:	Ap. Paterno:	Ap. Materno:
Sexo*: ☐ Masculino ☐ Femenino	Edad:	Nº Ficha:
Peso: , Kg.	Talla: , cm.	Unidad/Servicio: Ej: Pediatría

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)

FECHA INICIO RAM*: Duración de la RAM (Días):

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

Fármacos(s)								S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante	
Recibió Fármaco Concomitante * SI: ☐ No: ☐									
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C
								☐	☐
								☐	☐
								☐	☐

Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM*: ☐ Si ☐ No

Describa:

	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si ☐ No ☐	☐ Recuperado	Requirió Hospitalización Si ☐ No ☐
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si ☐ No ☐ No Aplica ☐	☐ No Recuperado	Prolongó Hospitalización Si ☐ Señalar días: No ☐
¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si ☐ No ☐ No Aplica ☐	☐ En Evolución	☐ Secuelas
	☐ Muerte Fecha:	Describir:
	Causa:	

Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)

Describa:

Informado por

☐ Médico ☐ Químico Farmacéutico ☐ Enfermera ☐ Otro (Señalar)

Nombre:

Establecimiento (Donde detecta la RAM):

Fecha de Reporte:

Dirección:

Teléfono:

E-Mail:

Fax:

Ciudad:

Reporte Inicial: ☐ Seguimiento: ☐

* Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido".

Annexe 23 – Formulaire de codage du CRPV de Bordeaux

QUOBS Fiche de codage EN-PV-005, Version 1.26/07/2012

Correspondant : ☐ nouveau, sinon n° Chef de service : n° N° national BX/2/9/

DDR : n°

E11 Malade : nom ☐ non Mort d'hospitalisation : ☐ oui ☐ non Initiales responsables :

E12 prénom ☐ oui ☐ non Survenu à l'hôpital : ☐ oui ☐ non

E13 date de naissance

GENERALITES

Département de survenue :

Mode de recueil ☐ autre ☐ fax ☐ lettre ☐ mail ☐ site internet ☐ téléphone ☐ visite

Type de cas ☐ allaitement ☐ grossesse ☐ interaction ☐ pharmacodépendance ☐ erreur médicamenteuse

Gravité : ☐ non grave ☐ grave

Si effet grave (plusieurs choix possibles) : ☐ décès ☐ incapacité ou invalidité ☐ (pronogation d') hospitalisation ☐ Etat du cas : ☐ complet ☐ en cours

Confirmer médicalement (cas patient uniquement) : ☐ oui ☐ non

Confirmation médicale : ☐ mise en jeu du pronostic vital ☐ anormale congénitale ☐ autre situation médicale grave

Pays de survenue (si autre que France) :

Type de déclaration ☐ enquête locale ☐ collective ☐ notification spontanée

NOTIFICATEUR

Type ☐ autre professionnel de santé ☐ dentiste ☐ infirmière ☐ médecin généraliste ☐ médecin spécialiste ☐ non professionnel de santé ☐ pharmacien

Département d'exercice :

Qualité ☐ autre ☐ autre hospitalier (CHG) ☐ hôpital (CHU) ☐ industriel ☐ libéral ☐ clinique

PATIENT

Département de résidence :

Sexe : ☐ masculin ☐ féminin ☐ non spécifié

Poids : kg

Taille : cm

Age à la survenue de l'effet : ans (sinon, jours mois semaines)

Si âge exact inconnu, groupe d'âge : ☐ adolescent ☐ adulte ☐ enfant ☐ nourrisson ☐ nouveau-né ☐ sujet âgé

Si grossesse ☐ terme de la grossesse : jours mois trimestres

date des dernières règles :

Si décès ☐ date de décès :

cause de décès :

ANTECEDENTS

Noter les antécédents les plus pertinents pour l'effet indésirable

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

E11 **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

Date de fin : **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

E12 **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

Date de fin : **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

E13 **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

Date de fin : **Date de début** : **Evolution** ☐ décès du à l'effet ☐ effet ayant pu entraîner le décès ☐ guérison sans séquelles ☐ guérison avec séquelles ☐ sujet non encore rétabli ☐ inconnu

MEDICAMENT(S)

[illegible][illegible]

lédicament 3 : **Type :** ☐ MDS ☐ ATU de cohorte ☐ ATU nominative ☐ préparation magistrale

☐ automédication ☐ mésusage **Imputabilité OMS :** ☐ concomitant ☐ interaction ☐ suspect

uméro de lot (vaccins, MDS) : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ate de début : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

date(s) inconnue(s), durée de traitement : |_|_|_| ☐ années ☐ jours ☐ mois

osologie : dose unitaire |_|_|_|_|_| (unité) |_|_|_| fois tous les jours

inon, |_|_|_| ☐ à la demande ☐ an ☐ heure ☐ minutes ☐ mois ☐ prise unique ☐ selon cycle ☐ semaine)

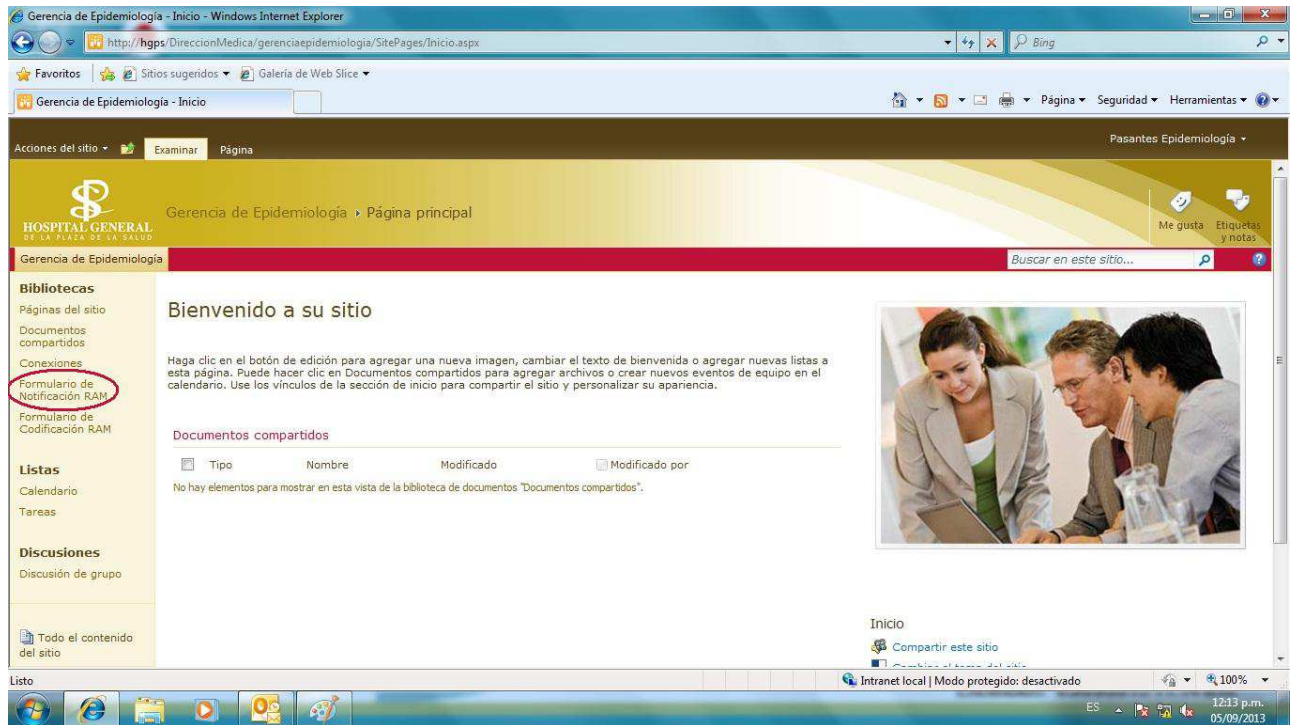
dose unitaire inconnue, dose journalière |_|_|_|_|_| (unité) **ou dose totale** |_|_|_|_|_| (unité)

ication :

challenge 1	☐ dosage inchangé	2	☐ nette amélioration	Rechallenge	☐ réapparition des symptômes	Imputabilité
emplier 1 & 2)	☐ arrêt		☐ pas d'amélioration		☐ pas réapparition	C _ _ S _ _ B _ _
	☐ non applicable		☐ inconnu		☐ pas de rechallenge	
	☐ dose réduite		☐ non applicable		☐ pas d'info / ininterprétable	
	☐ dose augmentée					
	☐ inconnu					

[illegible][illegible]

Annexe 24 – Formulaire de notification d'EI électronique de l'HGPS



The screenshot shows the 'Formulario de notificación RAM - Nuevo formulario' page. The browser address bar displays 'http://hgps/DireccionMedica/gerenciaepidemiologia/_layouts/FormServer.aspx?XsnLocation=http://hgps/FormServerTemplates/Formulario%20de%20notificacion%20'. The form is titled 'Gerencia de Epidemiología Coordinación de Farmacia Formulario de notificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)'. It includes a 'SOLICITANTE' section with a dropdown for 'Pasantes Epidemiología' and a 'Código' field. The 'IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE' section contains fields for 'Nombres', 'Apellidos', 'Sexo' (Femenino/Masculino), 'Fecha de nacimiento', 'Peso' (lb/kg), 'Talla' (pulgadas), and 'Embarazada' (semanas). The 'IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR' section contains fields for 'Nombres', 'Apellidos', 'Profesión', 'Hospital' (HGPS), 'Servicio', 'Teléfono', and 'Correo'. A central section provides checkboxes for 'Si se trata de un recién nacido, los fármacos fueron tomados: Por el recién nacido', 'Al amamantar', and 'Por la madre durante su embarazo'. An 'Instructivo' icon is located on the right side of the form.

Formulario de notificación RAM - Nuevo formulario - Windows Internet Explorer

http://hgs/DireccionMedica/gerenciaepidemiologia/_layouts/FormServer.aspx?XsnLocation=http://hgs/FormServerTemplates/Formulario%20de%20notificacion%20

Favoritos Sitios sugeridos Galería de Web Slice

Formulario de notificación RAM - Nuevo formula...

GRAVEDAD:

La RAM produjo:

- ☐ Hospitalización o prolongación de hospitalización
- ☐ Incapacidad persistente o grave
- ☐ Defecto / anomalía congénita
- ☐ Muerte del paciente
- ☐ Riesgo para la vida del paciente

SE RECOMIENDA ADJUNTAR TODOS LOS SOPORTES NECESARIOS (PRUEBA DE LABORATORIO, RESUMEN CLÍNICO...)

EVOLUCIÓN:

- ☐ Curación con secuelas
- ☐ Curación en proceso
- ☐ Desconocido
- ☐ Curación sin secuelas
- ☐ Muerte causado por la RAM

Enviar Cerrar

Listo

Intranet local | Modo protegido: desactivado

ES 12:16 p.m. 05/09/2013

Annexe 25 – Accès du Service d'épidémiologie aux formulaires de notification

Formulario de Notificación RAM - Todos los documentos - Windows Internet Explorer

http://hgs/DireccionMedica/gerenciaepidemiologia/Formulario%20de%20Notificacin%20RAM/Forms/AllItems.aspx

Favoritos Sitios sugeridos Galería de Web Slice

Formulario de Notificación RAM - Todos los doc...

Herramientas de bibliotecas

Acciones del sitio Examinar Documentos Biblioteca

Discusiones

Discusión de grupo

Todo el contenido del sitio

7	Nicolas	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T10_41_20	04/09/2013 10:55 a.m.	Flor Antonia Figari Genao	Finalizado	Heriberto	231169	
8	Glenny jahaira	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T10_48_16	04/09/2013 11:15 a.m.	Flor Antonia Figari Genao	Finalizado	cruz del carmen	589251	
9	Ramona	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T11_05_18	04/09/2013 11:21 a.m.	Flor Antonia Figari Genao	Finalizado	Preciosa	589939	
10	Ramona	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T11_15_57	04/09/2013 11:27 a.m.	Flor Antonia Figari Genao	Finalizado	Laura Altigracia	330376	
11	Josue Francisco	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T11_21_34	04/09/2013 11:39 a.m.	Flor Antonia Figari Genao	Finalizado	Pamela Alexandra	233662	
12	Ana Katiria	Formulario de Notificación RAM_2013-09-04T11_27_36	04/09/2013 01:53 p.m.	Ramona Severino Beras	Finalizado	Abel Sebastian	547445	

Agregar documento

Intranet local | Modo protegido: desactivado

ES 12:15 p.m. 05/09/2013

Annexe 26 – Formulaire électronique de codification d'EI de l'HGPS

Annexe 27 – Accès du Service d'épidémiologie aux formulaires électroniques de notification et codification

Cód Formulario	Cód. Formulario Notificación	Nombre del Formulario	Fecha Creación	Fecha Modificación	Usuario
5	3	Formulario de codificación RAM 2013-09-03T15_49_30.xml	9/3/2013 3:53:02 PM	9/3/2013 3:53:02 PM	SALUDip
6	5	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_36_21.xml	9/5/2013 9:42:25 AM	9/5/2013 9:42:25 AM	SALUDip
7	6	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_43_34.xml	9/5/2013 9:49:48 AM	9/5/2013 9:49:48 AM	SALUDip
8	7	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_50_24.xml	9/5/2013 9:59:02 AM	9/5/2013 9:59:02 AM	SALUDip
9	8	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T10_36_15.xml	9/5/2013 10:44:00 AM	9/5/2013 10:44:00 AM	SALUDip

Annexe 28 – Importation et accès à la base de données d'EI de l'HGPS

Reporting Services - Reporte de Epidemiologia - Windows Internet Explorer

http://hgps/ReportesInternosHGPS/layouts/ReportServer/RSViewerPage.aspx?rv:RelativeReportUrl=/ReportesInternosHGPS/LOLCL9000/Reporte%20de%20Epidemiologia

Favoritos Sitios sugeridos Galería de Web Slice

Reporting Services - Reporte de Epidemiologia

HGPS - Reportes Internos - LOLCL9000

Acciones 1 de 1 Buscar Siguiente 100%

Abrir con el Generador de informes
Imprimir
Exportar
reporte de epidemiologia

Lista de Parámetros

Plaza de la Salud

Archivo XML con datos de informe.
CSV (delimitado por comas)
PDF
MHTML (archivo web)
Excel
Archivo TIFF
Word

Página 1 de 1
Fecha: 9/5/2013
Hora: 1:14:23 PM

Parámetros

Fecha inicio
01/09/2013
Fecha fin
09/09/2013

Cód Formulario	Cód. Formulario Notificado	Formulario	Fecha Creación	Fecha Modificación	Usuario
5	3	Formulario de codificación RAM 2013-09-03T15_49_30.xml	9/3/2013 3:53:02 PM	9/3/2013 3:53:02 PM	SALUDip
6	5	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_36_21.xml	9/5/2013 9:42:25 AM	9/5/2013 9:42:25 AM	SALUDip
7	6	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_43_34.xml	9/5/2013 9:49:48 AM	9/5/2013 9:49:48 AM	SALUDip
8	7	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T09_50_24.xml	9/5/2013 9:59:02 AM	9/5/2013 9:59:02 AM	SALUDip
9	8	Formulario de codificación RAM 2013-09-05T10_36_15.xml	9/5/2013 10:44:00 AM	9/5/2013 10:44:00 AM	SALUDip

Aplicar

javascript;

Intranet local | Modo protegido: desactivado

01:15 p.m.
05/09/2013

Rechercher dans la feuille

Accueil Mise en page Tableaux Graphiques SmartArt Formules Données Révision

Modifier Remplir Arial 10 Police

Coller Effacer G I S

Alignement Renvoyer à la ligne automatiquement

Nombre Standard

Format Normal

Celulas Insérer Supprimer Format

Thèmes

C141 : fx farmacovigilancia

Fecha Creación	Fecha Modificación	Usuario	Ram Gravedad	Capacidad Persistente	Hospitalización	Defecto	Muerte del Paciente	Riesgo Vida Paciente G	Resumen del Caso
03/09/2013	9/3/2013 3:53:02 PM	pepi	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	Paciente ingresado a la emergencia con cuadro de fiebre, tos seca y respiratoria moderada y dolor abdominal. Se le administró metformina y paracetamol por edema de
05/09/2013	9/5/2013 9:42:25 AM	yama	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	paciente viene a la emergencia por presentar fiebre por lo que se medica ceftriaxona 500mg y se le administra paracetamol. Se le administra metformina y paracetamol superior a
05/09/2013	9/5/2013 9:49:49 AM	yama	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	paciente viene a la emergencia por presentar náuseas y vómitos, por lo que se medica ceftriaxona 500mg y se le administra paracetamol. Se le administra metformina y paracetamol superior a
05/09/2013	9/5/2013 9:59:03 AM	yama	Es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	VRAI	paciente viene a la emergencia por presentar SCA tipo angina inestable, por lo que se medica aspirina 325mg y se le administra paracetamol. Se le administra metformina y paracetamol superior a
05/09/2013	9/5/2013 10:44:00 AM	yama	Es una RAM grave	FAUX	VRAI	FAUX	FAUX	FAUX	Paciente ingresa al hospital por post q complicado de histerectomía, fue tratada con #1, #2, #3 mas la medicación concomitante, presenta RAM descrita como p. miembros superiores
05/09/2013	9/5/2013 10:52:34 AM	yama	Es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	VRAI	Paciente con proceso febril de 2 días de evolución, fue llevado a otro centro con ceftriaxona 500mg, posterior a esto presenta opresión torácica, dificultad respiratoria
05/09/2013	9/5/2013 11:01:19 AM	yama	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	Paciente con diagnóstico de amigdalitis, se medica con ceftriaxona 500mg, paracetamol y entera generalizado 72 horas posterior a la medicación, se medica con ceftriaxona 500mg y paracetamol
05/09/2013	9/5/2013 11:06:46 AM	yama	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	paciente llega a la emergencia por presentar mareos, náuseas y vómitos, se medica con ranitidina 50mg y dimenhidrinato, durante la administración de ranitidina se le administra metformina y paracetamol superior a
06/09/2013	9/6/2013 9:58:07 AM	yama	No es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	paciente ingresado desde el día 02/9/13 con diagnóstico de meningitis viral con acyclovir de 500mg cada 8 horas y la medicación concomitante, en el día 03/9/13 se le administra metformina y paracetamol superior a
06/09/2013	9/6/2013 12:01:31 PM	yama	Es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	VRAI	Se trata de paciente femenina de 55 años de edad, la cual día 12/8/13 le realizó una mastectomía radical modificada por ca de mama izquierda, se egresa el día 14/8/13 con r. de c. p.
10/09/2013	9/10/2013 10:58:30 AM	yama	Es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	VRAI	se trata de paciente fue medicada con medicación #1, #2, #3 a la mitad del día 10/9/13 RAM caracterizada por edema bipalpebral, se suspende de inmediato el uso de medicación con Hid
10/09/2013	9/10/2013 11:00:36 AM	yama	Es una RAM grave	FAUX	FAUX	FAUX	FAUX	VRAI	Se trata de paciente posterior a la medicación presenta rash cutáneo caracterizado por erupción generalizada, se le administra ceftriaxona 500mg y paracetamol superior a

Reporte de Epidemiologia.rdl

Mode Normal Prêt

Somme=0

Annexe 29 – Formulaire de notification d’EI et son guide remis à la DGDF

 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA	 DIRECCIÓN GENERAL DE DROGAS Y FARMACIAS Ministerio de Salud Pública Formulario de notificación de Reacción Adversa a medicamentos (RAM)	Código: DGDF-VS-FO-002 Fecha emisión: 19 de agosto, 2013 Página 1/2 Versión 04
--	---	---

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Nombres: Apellidos: Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino Fecha de nacimiento: Peso lb kg Talla pulgadas Embarazada semana(s) N° de historia clínica:	<i>Si se trata de un recién nacido, los fármacos fueron tomados:</i> ☐ Por el recién nacido ☐ Al amamantar ☐ Por la madre durante su embarazo	IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR Nombres: Apellidos: Profesión: Hospital: Servicio: Teléfono: Correo electrónico:
FECHA DE NOTIFICACIÓN:		
ANTECEDENTES RELEVANTES: 		

MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE LA REACCIÓN ADVERSA	Se incluyen productos derivados de la sangre, productos de contraste y productos de nutrición parenteral																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 40%;">Marca comercial, dosis, forma</th> <th style="width: 15%;">DCI*</th> <th style="width: 15%;">Laboratorio</th> <th style="width: 15%;">N° de lote</th> <th style="width: 10%;">Fecha de caducidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td># 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td># 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td># 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Marca comercial, dosis, forma	DCI*	Laboratorio	N° de lote	Fecha de caducidad	# 1						# 2						# 3										
	Marca comercial, dosis, forma	DCI*	Laboratorio	N° de lote	Fecha de caducidad																								
# 1																													
# 2																													
# 3																													
*Denominación Común Internacional (molécula)																													
DETALLES:																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 15%;">Vía</th> <th style="width: 20%;">Motivo</th> <th style="width: 15%;">Dosis/toma</th> <th style="width: 15%;">Frecuencia/día</th> <th style="width: 15%;">Fecha de inicio</th> <th style="width: 10%;">Fecha de fin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td># 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td># 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td># 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Vía	Motivo	Dosis/toma	Frecuencia/día	Fecha de inicio	Fecha de fin	# 1							# 2							# 3							
	Vía	Motivo	Dosis/toma	Frecuencia/día	Fecha de inicio	Fecha de fin																							
# 1																													
# 2																													
# 3																													
MEDICACIÓN CONCOMITANTE: 																													
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">RAM producida después de la suspensión del medicamento</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">☐ Sin datos</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">☐ No</td> <td style="width: 30%;">Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3</td> </tr> <tr> <td>Desaparición de la RAM al suspender el medicamento</td> <td style="text-align: center;">☐ Sin datos</td> <td style="text-align: center;">☐ No</td> <td>Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3</td> </tr> <tr> <td>Reaparición de la RAM después de la readministración del medicamento</td> <td style="text-align: center;">☐ Sin datos</td> <td style="text-align: center;">☐ No</td> <td>Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3</td> </tr> </table>		RAM producida después de la suspensión del medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3	Desaparición de la RAM al suspender el medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3	Reaparición de la RAM después de la readministración del medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3																
RAM producida después de la suspensión del medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3																										
Desaparición de la RAM al suspender el medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3																										
Reaparición de la RAM después de la readministración del medicamento	☐ Sin datos	☐ No	Si: ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3																										

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Fecha de inicio de la RAM: Fecha de fin de la RAM:	GRAVEDAD: La RAM produjo: ☐ Hospitalización o prolongación de hospitalización ☐ Incapacidad persistente o grave ☐ Defecto / anomalía congénita ☐ Muerte del paciente ☐ Riesgo para la vida del paciente
Se recomienda adjuntar todos los soportes necesarios (prueba de laboratorio, resumen clínico...)	
EVOLUCIÓN: ☐ Curación con secuelas ☐ Curación sin secuelas ☐ Curación en proceso ☐ Muerte causado por la RAM ☐ Desconocido	

Nota: Conforme a lo que establece la ley 42-01 y el Reglamento de Medicamentos 246-06, de conformidad con la DGDF
 Comunica directa: Tel. (809)-541-3121 Ext. 2224; (809)-541-0027; Línea Gratuita 1-200-541-2538 | Fax. (809)-562-2660
 Correo electrónico: aim@sespas.gov.do | Formulario disponible en formato electrónico en www.drogasyfarmacias.gov.do

 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA	 DIRECCIÓN GENERAL DE DROGAS Y FARMACIAS Ministerio de Salud Pública	Código: DGDF-VS-FO-002
		Fecha emisión: 19 de agosto, 2013
		Página 2/2 Versión 04

LA FARMACOVIGILANCIA es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos. Esta permite velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos. El presente formulario debe de ser completado por un profesional de salud: médicos, farmacéuticos, enfermeras, residentes, bioanalistas u odontólogos. Se trata de completarlo de la manera más concisa, completa y exacta posible. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Nombres y apellidos del paciente. Se recuerda que la información es absolutamente confidencial. Sexo, marca con una cruz <i>masculino</i> si el paciente es un hombre o <i>femenino</i> si es una mujer. Fecha de nacimiento, se pone bajo la forma DD/MM/AAAA. Peso y talla, expresados respectivamente en libras o kilogramos y en pulgadas. Embarazada: en el caso de una mujer embarazada, se reportara la edad gestacional expresado en semanas. Número de historia clínica del paciente en el hospital. Si se trata de un recién nacido, es necesario precisar de qué manera fue absorbido el fármaco: por el recién nacido directamente, al amamantar (mediante la leche materna) o por la madre durante el embarazo. ANTECEDENTES RELEVANTES Se precisan los antecedentes clínicos del paciente que tienen un interés en el caso de la presente RAM: alergias, inmunodeficiencia, condición de salud... IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR Se indica los nombres, apellidos, profesión, hospital y servicio hospitalario del profesional de salud quien notificó la RAM. Se pide también el teléfono y el correo electrónico. FECHA DE NOTIFICACIÓN Corresponde a la fecha del día en el cual se notifica la RAM. MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE LA REACCIÓN ADVERSA Cada línea es dedicada a un fármaco diferente	Marca comercial, dosis, forma: Precisar el nombre exacto del medicamento incriminado con su dosificación y la forma bajo la cual se presenta. DCI (Denominación común internacional): Se trata del nombre de la(s) molécula(s) del fármaco si ya no se ha previamente indicado en el campo <i>Marca comercial</i>. Laboratorio: el laboratorio productor del dicho medicamento. Número de lote: es un número escrito en el embalaje del medicamento, generalmente al lado de la fecha de caducidad. Permite seguir el producto desde su fabricación hasta su utilización Fecha de caducidad: en el embalaje DETALLES Vía: se trata de la vía de administración del fármaco (oral, intravenosa, ocular, nasal, vaginal...). Motivo: razón de uso del fármaco. Señalar la enfermedad o el estado clínico del paciente para la cual este medicamento fue prescrito. Dosis/toma: cantidad de fármaco que se administraba al paciente por toma. Si el paciente tomaba 1 comprimido de 150 mg de <i>Ketoprofeno</i> con el desayuno y 1 con la cena, la dosis/toma sería de 150mg. Frecuencia: número de toma diaria de la medicación. El en ejemplo precedente sería 2. Fecha de inicio: fecha de cuando se empezó el tratamiento con este fármaco Fecha de fin: cuando el paciente dejó de tomar este fármaco. Dejar vacío si el paciente sigue tomando el fármaco. Si la RAM se ha producido después de la parada de un medicamento, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>. Si la RAM desapareció al parar un medicamento, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>. Si la reintroducción de un medicamento produjo la reaparición de la RAM, seleccionar el número del fármaco que corresponde. En el caso contrario seleccionar <i>No</i>, si no hay datos, seleccionar <i>Sin datos</i>.	MEDICACIÓN CONCOMITANTE Se reporta la medicación que se tomaba el paciente en el mismo tiempo que los medicamentos sospechosos de haber causado la RAM DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Es necesario precisar las fechas precisas de inicio y de fin de la RAM. En el caso de que la RAM aun no se haya acabado, dejar <i>Fecha de fin de la RAM</i> vacío. Se describe la RAM de la manera la más concisa y exacta posible (síntomas, signos clínicos, intensidad, características, circunstancias, localización, color...), sin repetir los datos que ya están mencionados antes. Intenta ser descriptivo sin omitir las condiciones en las cuales se produjeron el invento. GRAVEDAD Si el RAM se considera como grave, se ruega precisar porqué eligiendo una (o más) de las proposiciones siguientes: La RAM produjo: una hospitalización o una prolongación de hospitalización, un riesgo para la vida del paciente, una incapacidad persistente o grave, un defecto o anomalía congénita, la muerte del paciente EVOLUCIÓN Indicar la evolución del estado de salud del paciente precisando una(s) de las opciones siguientes: Muerte causado por la RAM Curación sin secuelas: si el paciente se restableció en un estado de salud parecido a lo que tenía antes que se produjo la RAM. Curación con secuelas: si el paciente se restableció con discapacidad permanente. Curación en proceso: si el paciente aun no se ha restablecido Favor enviar este formulario al Ministerio de la Salud Pública, DGDF Av. Héctor Homero Hernández esq. Tiradentes, Ensanche la Fe, Santo Domingo, RD Fax. (809)-562-2660 O completarlo en línea en www.drogasyfarmacias.gov.do ¡Le agradecemos por su participación en el proceso de Farmacovigilancia!
--	--	---

Ejemplo:

	Marca comercial, dosis, forma	DCI	Laboratorio	Nº de lote	Fecha de caducidad
#1	Bi-profenid 150mg, comprimidos	Ketoprofeno	Sanofi aventis	02547	02/2014
#2					
#3					

	Vía	Motivo	Dosis/toma	Frecuencia/día	Fecha de inicio	Fecha de fin
#1	Oral	Dolor muscular	150mg	2	11/02/2013	25/08/2013
#2						
#3						

Nota: Conforme a lo que establece la ley 42-01 y el Reglamento de Medicamentos 246-06, de conformidad con la DGDF
Comunica directa: Tel. (809)-541-3121 Ext. 2224; (809)-541-0027; Línea Gratuita 1-200-541-2538 | Fax. (809)-562-2660
Correo electrónico: aim@sespas.gov.do | **Formulario disponible en formato electrónico en** www.drogasyfarmacias.gov.do

Annexe 30 – Lettre de remerciements de la DGDF



05 de noviembre del 2013

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente carta, yo, Licda. Vilma Guerrero de De Los Santos, Directora General de la *Dirección General de Drogas y Farmacias* del Ministerio de Salud Pública de República Dominicana, expreso lo siguiente:

Las labores del **Dr. Nicolás Henri Thurin** en este Ministerio de Salud Pública, se iniciaron el día 11 de Julio del 2013 y terminaron el día 06 de septiembre 2013. Durante el tiempo que laboró con nosotros damos fe que desempeño un papel significativo en el desarrollo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en cuanto a la elaboración de los nuevos formularios nacionales de notificación de reacciones adversas a medicamentos y en la redacción del protocolo de actuación.

Por todo ello, la contribución del **Dr. Nicolás Henri Thurin** ha sido del todo satisfactoria para la *Dirección General de Drogas y Farmacias*.

Esta certificación se hace a solicitud de la parte interesada, hoy día seis (6) del mes de Noviembre del año dos Mil Trece (2013).

Atentamente,


Lic. Vilma Guerrero de De Los Santos
Directora General de Drogas y Farmacias

VG/ya

Annexe 31 – Demande d’inscription de la RD au Programme de l’OMS pour la pharmacovigilance internationale



28 de agosto del 2013



Señores

Quality Assurance and Safety : Medicines

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Ginebra

Asunto: Inscripción de país, Programa Internacional de Farmacovigilancia OMS

Pláceme saludarle, en el marco del desarrollo del Programa Nacional de Farmacovigilancia por el Ministerio de Salud Pública de República Dominicana, se ha creado la necesidad de participar en Programa Internacional de Farmacovigilancia.

Nuestro país se encuentra desde varios meses desarrollando un programa piloto inter-hospitalario de Farmacovigilancia con el objetivo de validar los procedimientos y estrategias para implementar dicho programa a nivel nacional. Actualmente, este programa es dirigido por la *Unidad de Farmacovigilancia* de la *Dirección General de Drogas y Farmacias* del *Ministerio de la Salud Pública*.

Este programa ha iniciado con la recolección de casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) mediante la notificación espontánea y vigilancia especial de RAM en hospitales pilotos. La gestión de la data recolectada de este programa deberá ser compartida a nivel nacional e internacional; así como, las herramientas proporcionadas serán de gran ayuda para la codificación de los datos.

Esperando poder contar con su apoyo, se despide,

Cordialmente,


Lic. Vilma Guerrero de De Los Santos
Directora General de Drogas y Farmacias
Vil05@yahoo.es, 809-910-7221

VG/ya

Annexe 32 – Programme de la journée de conférence sur l'usage rationnel du médicament

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SANTO DOMINGO FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA DE FARMACIA

CURSO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS PARA INTERNOS DE MEDICINA

30 de Agosto 2013
República Dominicana

OBJETIVOS DEL TALLER

- Proporcionar los conocimientos básicos y las estrategias relacionadas con el manejo de los medicamentos y su uso racional.

AGENDA DEL TALLER

**9:00 a.m.
a 4:00 p.m.**

Bienvenida y Apertura

**-Atención Farmacéutica y Uso Racional de los Medicamentos:
Conceptos Generales de Medicamentos**
Facilita: MA Delys Rodríguez

-Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de Medicamentos
Facilita: Dr. Nicolás Turín

-Normativa y Legislación Farmacéutica: Protocolos de Atención
Facilita: Musseta Cedeño

Refrigerio ligero (15 minutos)

-Antibióticos: Uso Racional
Facilita: MA María Lantigua

-Buenas Prácticas de Prescripción: Atención Médica
Facilita: MA Dolores de los Santos

-Sistema Único de Medicamentos: Nuevos Avances en el País
Facilita: Arelis Josefina Pimentel, MSP

-Errores e Interacciones de los Medicamentos: Gestión Médica
Facilita: MA Erodita de Jesús

EVALUACIÓN – PRÓXIMOS PASOS – CIERRE DEL TALLER

ALMUERZO



Universidad Autónoma de Santo Domingo
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Salud Pública

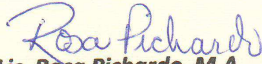
***La Escuela de Salud Pública (ESAP), en el Marco de su
Ciclo de Conferencias 2013 reconoce a:***

Nicolás Henri Thurin

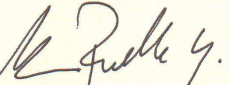
Por la Presentación de la Conferencia Titulada:

***A B C de la Farmacoepidemiología y
Farmacovigilancia***

*Realizada el Martes 03 de Septiembre; 5:00 pm a 6:00 pm
Salón de Maestría de Salud Pública. Edificio Antiguo Hospital Marión,
2do Nivel. Facultad de Ciencias de la Salud. UASD*


Lic. Rosa Pichardo, M.A.
Directora ESAP




Dr. Adrián M. Puella Guerrero, MPH
Coordinador Ciclo 2013

descargas en: <http://www.slideshare.net/ConferenciasESAP/presentations>

visitanos en: http://www.fcsuasd.net/web/index.php?option=com_content&view=category&id=45:saludpublica&Itemid=2&layout=default

Annexe 34 – Reconnaissance de la participation au Cycle de conférences 2013 de
l'Académie Dominicaine de Médecine



Academia Dominicana de Medicina

Casa de las Academias. Calle de las Mercedes No. 204. Zona Colonial.

Santo Domingo. República Dominicana.

Tel./Fax. (809) 686 – 4117

27 de agosto del 2013

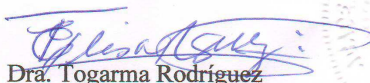
Sr.
Dr. Nicolás Henri Thurin
Presente

Distinguido Dr. Thurin:

La Academia Dominicana de Medicina, Inc., le extiende un formal agradecimiento por haberla honrado con la Conferencia Magistral titulada, **"FARMACO-VIGILANCIA/EPIDEMIOLOGIA: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos**, que fue dictada por Ud. el martes 27 de agosto del 2013 a las 7:30 p.m. en nuestro Auditorio de la Casa de las Academias.

Esperamos poder contar nuevamente con su colaboración.

Cordialmente le saludan,


Dra. Togarma Rodríguez
Presidente



Annexe 35 – Note de presse parue dans *Resumen de Salud* concernant le Programme pilote de pharmacovigilance mis en place à l'HGPS

Programa piloto de farmacovigilancia



Detalles

Categoría: [Clínicas y Hospitales](#)

Creado en Viernes, 30 Agosto 2013 05:41

[Compartir](#)



La Gerencia de Epidemiología del Hospital General de la Plaza de la Salud desarrolló un programa piloto de farmacovigilancia, que fue presentado en la Academia Dominicana de Medicina por el doctor Nicolás Thurin.

La farmacovigilancia consiste en la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos, que permite establecer la relación riesgo-beneficio. Este programa será ampliado a otros hospitales del país bajo la coordinación de la Dirección General de Drogas y Farmacia.

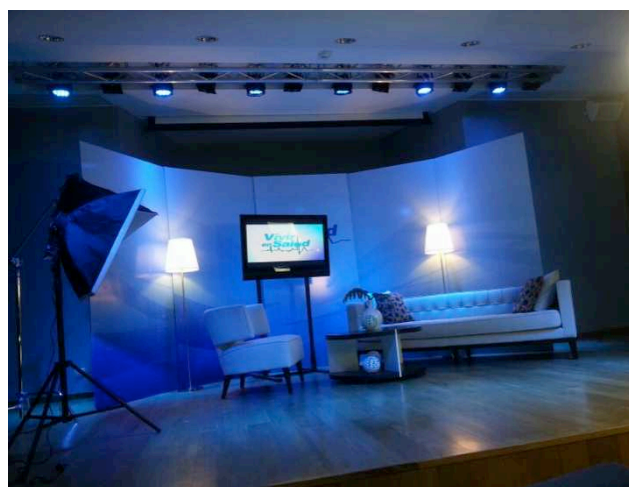
La presentación mostró el alcance de la farmacovigilancia a nivel hospitalario y resumió las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a medicamentos, denominado RAM.

Hoy en día, la gran mayoría de los países del mundo tiene un programa de farmacovigilancia.

Source : *Resumen de Salud*, disponible sur :

<http://www.resumendesalud.com/do/index.php/categoria-clinicas-y-hospitales/3061-progr>

Annexe 36 – Programme de télévision *Vivir en salud*



Source : *Vivir en Salud*

La partie de la vidéo concernant la pharmacovigilance est visible sur :

https://www.youtube.com/watch?v=3mO5A2x_EdA

Annexe 37 – Formulaire simplifié de notification d'EI

 Hospital General de la Plaza de la Salud	Gerencia de Epidemiología Coordinación de Farmacia Formulario de notificación de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)	Código: RAM001 Fecha emisión: 09 de agosto, 2013 Página 1
--	---	--

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE Nombres: Apellidos: Sexo: Femenino ☐ Masculino ☐ Fecha de nacimiento: Peso lb kg Talla pulgadas Embarazada semana(s) N° de historia clínica:	FECHA DE NOTIFICACIÓN: IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR Nombres: Apellidos: Profesión: Hospital: Servicio: Teléfono: Correo electrónico:
---	--

MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS DE LA REACCIÓN ADVERSA <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Medicamento #1:</td> <td style="width: 33%;">Fecha de Inicio</td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 15%;">Fecha de Fin</td> <td style="width: 15%;"> </td> <td style="width: 10%;">Motivo:</td> <td style="width: 10%;"> </td> </tr> <tr> <td>Medicamento #2:</td> <td>Fecha de Inicio</td> <td> </td> <td>Fecha de Fin</td> <td> </td> <td>Motivo:</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>Medicamento #3:</td> <td>Fecha de Inicio</td> <td> </td> <td>Fecha de Fin</td> <td> </td> <td>Motivo:</td> <td> </td> </tr> </table>	Medicamento #1:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:		Medicamento #2:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:		Medicamento #3:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:		Se incluyen productos derivados de la sangre, productos de contraste, vacunas y productos de nutrición parenteral
Medicamento #1:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:																	
Medicamento #2:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:																	
Medicamento #3:	Fecha de Inicio		Fecha de Fin		Motivo:																	

	Marca, DCI	Forma, Vía	Dosis	Frecuencia/día	Laboratorio	Lote	Caducidad
# 1							
# 2							
# 3							

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:	
---------------------------------	---

Readministración del medicamento y aparición de la RAM Sin datos ☐ No ☐ Si ☐ #1 ☐ #2 ☐ #3 ☐

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) Fecha de inicio de RAM: Fecha de fin de RAM: RESUMEN DEL CASO: 	GRAVEDAD: RAM no Grave ☐ RAM Grave ☐ Si RAM Grave, produjo: Muerte del paciente ☐ Defecto / anomalía congénita ☐ Incapacidad persistente o grave ☐ Riesgo para la vida del paciente ☐ Hospitalización o prolongación de hospitalización ☐
---	---

EVOLUCIÓN: Muerte causado por la RAM ☐ Curación en proceso ☐ Curación con secuelas ☐ Curación sin secuelas ☐	
---	--



Hospital General
de la Plaza de la Salud

EL MEDICAMENTO NO ES UN PRODUCTO CUALQUIERA



SI NOTAS UN EFECTO NO DESEADO

**Comunicate inmediatamente a la
GERENCIA DE EPIDEMIOLOGÍA**
Unidad de Farmacovigilancia
Tel.: 809.565.7477 ext. 1214 / 1026
Flota: 809.723.0439
epidemiologia@hgps.org.do

RESUME :

L'objectif de cette thèse est de décrire la pharmacovigilance et de présenter la mise en place d'un programme pilote de pharmacovigilance incluant le recueil, l'évaluation et la codification des effets indésirables médicamenteux dans un pays à ressources limitées. Après une présentation de la pharmacovigilance, sa méthodologie, les effets indésirables et l'organisation de la pharmacovigilance en France et au niveau international nous présentons l'étude pilote menée dans un hôpital semi-public de Saint Domingue en République Dominicaine. Cette étude a permis de recueillir 107 notifications sur 13 mois, dont 27,1 % de cas graves. L'application de l'algorithme de Naranjo fait apparaître 1,9 % des cas comme certains, 48,5 % comme probables et 49,5 % comme possibles. Les anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens et les antimicrobiens à usage systémique regroupent quasiment 40% des cas notifiés.

TITLE: Pharmacovigilance system implementation in a resource-poor country, Dominican Republic example

SUMMARY:

The aim of this thesis was to describe pharmacovigilance and to present the implementation of a pilot pharmacovigilance program in a resource-poor country. This program includes collection, assessment and codification of adverse drug reactions. The theoretical part covers a general presentation on pharmacovigilance, the methods used, adverse drug reactions and French and international drug monitoring organization.

The pilot study was conducted in a semi-public hospital of Santo Domingo, Dominican Republic. One hundred and seven adverse drug reaction cases were collected over 13 months. After assessment, 27.1% were serious. According to Naranjo scale, 1.9% of adverse drug reactions were assessed as definite, 48.5% probable and 49.5% possible. Non-steroidal anti-inflammatory and anti-rheumatic agents and antibacterials for systemic use were responsible for around 40% of the reports.

DISCIPLINE : Thèse d'exercice de pharmacie, Bordeaux

MOTS-CLES : Pharmacovigilance ; République Dominicaine ; Effet Indésirable ; Pays en voie de développement ; Pays à ressources limitées

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux CEDEX

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.