

UNIVERSITE MOHAMMED V-SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE: 2013

THESE N°:39

# LES SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES

## LIES AUX MEDICAMENTS

### THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :*

PAR

**Mr. Noureddine LAZZABI**

Né le 30 janvier 1984 à Casablanca

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Pharmacovigilance, gestion de risques, effets indésirables, sécurité, médicament.

### MEMBRES DE JURY

**Mr R.ABOUQAL**

**PRESIDENT**

Professeur de Réanimation Médicale

**Mr Y.CHERRAH**

**RAPPORTEUR**

Professeur de Pharmacologie

**Mr H.HARMOUCH**

Professeur Agrégé de Médecine Interne

**Mme F.ALLALI**

Professeur Agrégé de Rhumatologie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes : Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**5. Mai et Octobre 1981**

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
8. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
11. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**12. Mai et Novembre 1982**

- |                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 13. Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie      |
| 14. Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 15. Pr. BENSOUA Mohamed          | Anatomie                    |
| 16. Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

**Novembre 1983**

- |                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| 18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 19. Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 20. Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

**Décembre 1984**

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 23. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 27. Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 28. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

**Novembre et Décembre 1985**

- |   |   |
|---|---|
| 29. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 30. Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 32. Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 33. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 34. Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 35. Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 36. Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 38. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq  | Pneumo-phtisiologie          |
| 39. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 41. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 43. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 44. Pr. OHAYON Victor*                   | Médecine Interne             |
| 45. Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

**Décembre 1988**

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 47. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 48. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 49. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |

50. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

51. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

53. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

55. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

56. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

57. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

58. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

59. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

60. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

61. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

63. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

64. Pr. AZZOZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

69. Pr. BENSOUA Yahia

Pharmacie galénique

70. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

71. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

72. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

73. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

74. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

75. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

76. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

78. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

79. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

80. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

82. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

83. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

84. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

85. Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

88. Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

89. Pr. DAOUDI Rajae

Ophtalmologie

90. Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Anesthésie Réanimation

92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

93. Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| 94. Pr. GHAFIR Driss*                    | Médecine Interne        |
| 95. Pr. JIDDANE Mohamed                  | Anatomie                |
| 96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 97. Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 98. Pr. ZOUHDI Mimoun                    | Microbiologie           |

#### **Mars 1994**

- |  |   |
|--|---|
| 99. Pr. AGNAOU Lahcen                    | Ophtalmologie                           |
| 100. Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 101. Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 102. Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 103. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 104. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 105. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 108. Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 110. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 113. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 114. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 115. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 116. Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 117. Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 118. Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |
| 119. Pr. JELTHI Ahmed                    | Anatomie Pathologique                   |
| 120. Pr. MAHFOUD Mustapha                | Traumatologie – Orthopédie              |
| 121. Pr. MOUDENE Ahmed*                  | Traumatologie- Orthopédie               |
| 122. Pr. OULBACHA Said                   | Chirurgie Générale                      |
| 123. Pr. RHRAB Brahim                    | Gynécologie –Obstétrique                |
| 124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR    | Dermatologie                            |
| 125. Pr. SLAOUI Anas                     | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |

#### **Mars 1994**

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 126. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 127. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 128. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 129. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 130. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 133. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie              |
| 135. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 136. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 137. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 138. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |

139. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

**Mars 1995**

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

161. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
162. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
163. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

**Novembre 1997**

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie

184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### **Novembre 1998**

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAC Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

#### **Novembre 1998**

204. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
205. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### **Janvier 2000**

207. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

226. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
228. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
229. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophthalmologie
231. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	<sup>2</sup> Anesthésie-Réanimation
233. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
235. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
238. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
239. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
240. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
241. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
242. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
244. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

### **Décembre 2001**

246. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
248. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
250. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
251. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
252. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
253. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
254. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
255. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
271. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale

272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
273. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
275. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
276. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
277. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
278. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
280. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
282. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
283. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
289. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
291. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### **Décembre 2002**

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
293. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
294. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
295. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
296. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
298. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
299. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
301. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
302. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
303. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
304. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
307. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
308. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
309. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
312. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
313. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
314. Pr. IKEN Ali	Urologie
315. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
318. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
319. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique

321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
322. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
324. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
325. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
326. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
328. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
329. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
330. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
331. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
332. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

333. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
334. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
336. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
337. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
338. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
339. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
340. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
341. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
342. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
343. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
344. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
347. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
348. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
349. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
350. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
351. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
352. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
353. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
354. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
355. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
357. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
358. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
359. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

#### **Janvier 2005**

360. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
363. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
364. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
365. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie

366. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
367. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
368. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
369. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
370. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
371. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
373. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
377. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
378. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
379. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
380. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
381. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
382. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
383. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
384. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
385. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
386. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
387. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
388. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie

450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie

498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

## **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie

22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Pharmacologie  
Chimie Organique

***\* Enseignants Militaires***

# *Dédicaces*



## *A ma mère SELLAH Habiba*

*Vous avez été pour moi le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limite.*

*Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi*

*A mon père LAZZABI Said*

*Qui m'a toujours encouragé à poursuivre mes  
études supérieures pour me réaliser, m'ouvrir au  
monde et contribuer par mes connaissances à faire  
de notre planète un monde meilleur.*

*À Dr Abdelkrim LAZZABI*

*Votre soutien et vos conseils n'ont jamais cessé d'alimenter ma  
persévérance*

*Vous m'avez aidé à devenir un meilleur homme*

*Veillez acceptez mes sincères sentiments d'affection et d'amour*

## *À mes très chers frères et sœurs*

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estimations veuillez*

*accepter mes sentiments les*

*plus chers*

*L'aboutissement de mes études, je vous le dois*

*J'ai vécu dans un climat toujours serein, à l'abri*

*de tous soucis affectifs. Il m'est impossible de trouver des mots*

*pour dire à quel point je*

*suis fier de vous et à quel point je vous aime.*

## *À mes cher(e)s ami(e)s*

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement,  
de sincérité, et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de  
mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi  
une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et  
vous procurer longue vie*

# *Remerciements*



*A notre Maître  
et Président de Thèse  
Mr. Redouane ABOUQUAL  
Professeur de Réanimation médicale*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre  
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,  
l'expression de notre très haute considération et notre profonde  
gratitude.*

*A notre Maître  
et Rapporteur de thèse  
Mr. Yahia CHERRAH  
Professeur de Pharmacologie*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me  
diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.*

*Votre attachement  
au travail bien fait est l'objet de ma considération.*

*Votre dynamisme, votre dévouement  
pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.  
Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement  
que vous nous avez prodigué.*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage  
de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments  
les plus respectueux.*

*A notre maître  
et juge de thèse  
Mr. Hicham HARMOUCHE  
Professeur Agrégé de Médecine interne*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites  
en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de  
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté  
de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre  
très haute considération et notre profonde gratitude.*

*A notre Maître  
et Juge de thèse  
Mme. Fadoua ALLALI  
Professeur Agrégé de Rhumatologie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous  
faites en acceptant de juger notre travail.  
Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.  
Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail  
la manifestation de notre plus haute estime et de  
nos sentiments les plus respectueux.*

*A Pr. Samir AHID  
Professeur Agrégé de Pharmacologie*

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de me guider  
Pour vos précieux conseils et ta disponibilité  
Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,  
l'expression de notre très haute considération et notre profonde  
gratitude.*

## TABLE DES MATIERE

INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 : EVALUATION DE LA SECURITE DANS LA VIE D'UN MEDICAMENT .....	3
I-La phase préclinique: objectifs et limites.....	4
II-Essais cliniques : objectifs et limites de sécurité .....	6
III-La pharmacovigilance .....	10
CHAPITRE 2 : INTRODUCTION AUX SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES ..	16
I-Définitions .....	17
II-Les drames à l'origine de la planification de la pharmacovigilance.....	18
III-La planification de la gestion de risques dans le monde .....	19
CHAPITRE 3 : LE SYSTEME DE GESTION DE RISQUES A L'ICH.....	22
I-Structure du Plan de Gestion de Risques .....	23
1-Profil de sécurité .....	23
2-Plan de pharmacovigilance.....	26
CHAPITRE 4 : LES SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES DANS LE MONDE, REGLEMENTATION, STRUCTURE, ET ORGANISATION .....	29
I-Le système de gestion de risques aux USA .....	30
A-Les Riskmaps.....	30
B-Les REMS .....	34
II-Le système de gestion de risques au Japon .....	42
1-Les types de médicaments sujets d'un PGR au japon .....	42
2-Structure du plan de gestion de risques .....	42
3-Organisation du plan de gestion des risques .....	45
III-Le système de gestion de risques en Europe.....	49
1-Réglementation .....	49
2-La structure d'un EU-RMP.....	51

3-Relation du plan de gestion de risque avec le CTD et le PSUR .....	55
4-Organisation de l'EU-RMP .....	58
5-Modification et mise à jour du plan de gestion de risques .....	60
6-Le système EU-RMP en chiffre.....	61
IV-Le système de gestion de risques français .....	63
1-La réglementation française .....	63
2-L'activité de gestion des risques à l'ANSM .....	64
<b>CHAPITRE 5 : IMPACTS, PROBLEMES ET LIMITES DES SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES.....</b>	<b>67</b>
I-Impact des systèmes de gestion de risques.....	68
1-La santé .....	68
2-La prescription des médicaments.....	68
3-L'accès aux soins.....	68
4-Le coût de la médication.....	69
II-Problèmes et limites des systèmes de gestion de risques .....	70
1-L'exécution et la mise en place.....	70
2-La collecte des données de sécurité .....	71
3-La transparence avec le public.....	71
4-L'harmonisation entre les pays .....	72
5-La communication des informations.....	73
6-Limites spécifiques au système REMS .....	74
<b>CHAPITRE 6 : LA PHARMACOVIGILANCE ET LA GESTION DE RISQUES AU MAROC.....</b>	<b>75</b>
I-Historique .....	76
II-Les intervenants dans le système de pharmacovigilance marocain .....	77
III-Le système de pharmacovigilance et la gestion d'alertes .....	79
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>84</b>

**Liste des tableaux :**

<b>Tableau N°</b>	<b>Titres</b>
<b>1</b>	Médicaments retirés du marché américain entre 2008 et 2011
<b>2</b>	Correspondance des sections dans le EU-RMP et le CTD
<b>3</b>	Correspondance des sections dans le EU-RMP et le PSUR
<b>4</b>	Médicaments retirés du marché européen depuis novembre 2005
<b>5</b>	Situations et les actions entreprises en matière de pharmacovigilance

**Liste des figures :**

<b>Figure N°</b>	<b>Titres</b>
<b>1</b>	Répartition des REMS approuvées par la FDA entre 2008 et 2011
<b>2</b>	Déclenchement et gestion d'une alerte au Maroc

**Liste des annexes :**

<b>Annexe N°</b>	<b>Titres</b>
<b>1</b>	Médicaments sous un système de gestion de risques REMS aux USA
<b>2</b>	Médicaments sous un système de gestion de risques EU-RMP en Europe

<b>3</b>	Exemples d'annulation de l'obligation d'une REMS pour quelques médicaments
----------	--

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de la Sécurité des Médicaments

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAPM : Centre Anti Poison du Maroc

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

CMPV : Centre Marocain de Pharmacovigilance

CMS : Concerned Member State

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CTD : Technical Common Document

DCP: Decentralised Procedure

DEMEB : Direction de l'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques

DES : Diéthylstilbestrol

DSUR: Development Safety Update Reports

ED : Evénements défavorables

EI : Effets Indésirables

EMA : European Medicines Agency

ENCePP : European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

EPITT : European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool

EPPV : Early Phase-Vigilance marketing Post

ETASU : Elements To Assure Safe Use

EU-RMP : European Risk Management Plan

FDA : Food and Drug Administration

FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act

ICH : International Conference of Harmonisation

MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare

MRP : Mutual Recognition Procedure

MTD : Maximal Tolerated Dose

NOAEL: Non Observed Adverse Effect Level

NOEL : Non Observed Effect Level

OMS : Organisation Mondiale de Santé

OND : Office of New Drug

OS : Office of Security

PAES : Post-Autorisation Efficacy Studies

PASS : Post-Autorisation Safety Studies

PDUFA : Prescription Drug User Fee Act

PGR : Plan de Gestion de Risques

PGR-PEPI: PGR-Pharmaco-Epidémiologie

PhVWP: PharmacoVigilance Working Party

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Safety Update Report

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RD : Réactions défavorables

REMS : Risk Evaluation and Mitigation Strategies

Riskmap : Risk minimisation action plan

RMS : Reference Member State

SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

UE : Union Européenne

UMC : Uppsala Monitoring Centre

## INTRODUCTION

Jusqu'à récemment, les activités d'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, dans le cadre de la pharmacovigilance, ont principalement mis l'accent autour de la satisfaction des exigences réglementaires, à savoir la notification spontanée et les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR), alors qu'ils devaient se pencher sur la promotion de la sécurité d'utilisation des médicaments et contribuer à démontrer leur innocuité et améliorer la santé publique. [1,2]

A cause des limites de sécurité connues des essais précliniques et cliniques dans la prévision des problèmes de sécurité d'un médicament [1], il est difficile de savoir si son utilisation est suffisamment sûre jusqu'à son utilisation dans la pratique courante, il est donc raisonnable d'affirmer que la planification des activités de surveillance devrait être l'objectif clé de l'évaluation pré et post-AMM.[1,2]

Dans le passé, le processus de pharmacovigilance a souvent manqué d'un point de départ clair et d'un plan d'action pour acquérir les connaissances sur la sécurité et minimiser les risques, et par conséquent il est devenu nécessaire de déployer des efforts par les autorités réglementaires et les fabricants afin de mettre l'accent sur la planification des activités de pharmacovigilance pour démontrer l'innocuité des produits nouvellement autorisés.[1]

Le retrait brutal du marché de la "Cérvastatine" en août 2001 puis celui du "Rofécoxib" en octobre 2004 a anticipé l'adoption de la planification des activités de la pharmacovigilance par la mise en place des systèmes de gestion de risques, capables de prolonger et élargir la démarche de pharmacovigilance pour certaines catégories de médicaments et développer une gestion anticipée du risque, cherchant à les minimiser tout au long de la vie du médicament.[3]

L'objectif de ce travail est :

- Décrire succinctement les systèmes de gestion de risques, leur structure, leur développement, leur mise en plan, et leur évaluation.

- Evaluer leur impact sur le système de santé, et les problèmes et les limites liés à la mise en place d'un tel système.
- Décrire le système de pharmacovigilance marocain et sa situation vis-à-vis de la gestion de risques ou d'alertes dûs à l'utilisation des médicaments.

**CHAPITRE 1**

**EVALUATION DE LA SECURITE DANS LA VIE D'UN  
MEDICAMENT**

## **I. La phase préclinique: objectifs et limites :**

Les essais précliniques sont les premières expériences scientifiques permettant d'accéder aux éléments d'informations sur les médicaments potentiels dont leur connaissance est nécessaire préalablement à la mise en œuvre d'une première administration chez l'Homme.

Ils consistent en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, et l'étude des organes cibles. À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée (MTD), la dose sans effet observable (NOEL) et la dose sans effet toxique observable (NOAEL).[4]

Ces études couvrent toujours une période de plusieurs années [5], et sont généralement menées chez des rongeurs (lapin, souris, rat) et des chiens selon les BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire), afin de promouvoir la qualité et la validité des données expérimentales qui s'appliquent au processus et aux conditions relatives à l'organisation des études non cliniques.[4]

Dans cette voie, L'ICH (International Conference of Harmonisation) a mis en place, depuis 1997, des directives sur la sécurité lors des études précliniques pour promouvoir l'harmonisation des études non cliniques recommandées pour appuyer les essais cliniques et les demandes d'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour les produits pharmaceutiques. Ces directives de sécurité s'adressent aux études sur: [6]

- La Carcinogèneicité (S1A-S1C)
- La Gèneotoxicité (S2)
- La Toxicité aigue (S4)
- La Toxicité Chronique (S4- S3B Step4)
- L'Immunotoxicité (S8)
- Évaluation spécifique aux biosimilaires (S6(R1))
- Evaluation spécifique aux anticancéreux (S9)
- La Toxicité sur la reproduction et la fertilité masculine. (S5(R2) Step4)
- Polarisation ventriculaire Potentielle (S7B)

En Europe, des directives du comité européen des produits médicaux à usage humain (CHMP) pour les études précliniques exigeant des enquêtes sur plusieurs plans:

- Pharmacodynamie
- Toxicologie à dose unique et toxicologie à doses répétées
- Toxicologie de la reproduction
- Mutagénicité et cancérogénicité
- Tolérance locale et études spéciales [4]

### **1. Les objectifs des essais précliniques :**

- Identifier et caractériser l'efficacité et la toxicité associée à un médicament dans le but de modéliser, avec précision chez les animaux, l'effet désiré d'un médicament, et donc prédire les événements indésirables chez l'Homme. [7,5]
- Définir la voie et la fréquence d'administration, la formulation du médicament, du véhicule de la substance active, et la dose, afin d'utiliser ces données dans les premiers essais chez l'homme.
- Identifier un médicament dit "candidat" chef de file en testant nombreuses substances extractives ou de synthèse. [8]

### **2. Les limites de sécurité de la phase préclinique :**

- Un effet indésirable peut ou ne peut pas être spécifique à une espèce particulière, de ce fait, quand les études sur des animaux démontrent une toxicité importante, la molécule est généralement exclue et le degré de toxicité chez l'homme reste inconnue. En l'absence de toxicité majeure démontrée chez les animaux, le développement peut procéder chez l'homme, mais certains effets indésirables semblent être spécifiques à l'homme. Globalement, la valeur prédictive de la toxicité des études précliniques pour l'homme reste modérée. [4]

- Le choix de l'espèce est primordial, souvent théorique ou approximatif. Les espèces retenues se limitent le plus souvent aux rats (pour les rongeurs) et aux chiens ou aux primates (pour les non-rongeurs), essentiellement parce que l'on dispose d'une longue expérience, et donc de banques de données suffisantes pour ces trois espèces. La rareté des données historiques dans d'autres espèces (porc, hamster, souris, lapin, furet, chat...) limite de manière quasi-automatique leur emploi [10,9]. En outre, les études précliniques utilisent généralement les jeunes animaux en bonne santé, Il n'est donc pas surprenant que les études chez les animaux normaux ne parviennent pas à détecter certains événements indésirables graves observés chez l'homme liés à une interaction avec un traitement concomitant. [7]
- Le nombre d'animaux nécessaires aux études de toxicité, repose sur des considérations qui relèvent avant tout de l'habitude, de la convenance, voire d'impératifs économiques. Le nombre d'animaux par lot et par sexe est fixé sans réellement posée la question pour savoir si les effectifs sont suffisants pour mettre en évidence les effets toxiques ou, au contraire, s'ils sont excessifs.

Le recours à des effectifs insuffisants n'est pas une exception, notamment lors des études sur gros animaux où les contraintes financières jouent un rôle déterminant. Il est logique de penser que la validité de ces études est limitée, et la seule multiplication des modèles ne peut suffire à compenser ce défaut. Il est, en effet, peu probable que l'on puisse un jour déterminer a priori l'effectif optimal d'une étude de toxicité si l'on doit prendre en compte la multiplicité des paramètres habituellement mesurés.[10]

## **II. Essais cliniques : objectifs et limites de sécurité :**

Les essais cliniques prennent une place de plus en plus importante dans la médecine actuelle, en permettant d'évaluer, de façon scientifique et rigoureuse, l'ensemble des stratégies thérapeutiques, et de valider les thérapies proposés aux patients. La lecture critique et l'interprétation des essais consistent à évaluer si les données disponibles fournissent une preuve suffisamment fiable et que le traitement apportera en pratique un bénéfice suffisant et pertinent.[11]

Le succès de tout essai clinique dépend de la qualité des données recueillies. Il faut pour cela qu'un programme complet et détaillé soit élaboré pour assurer la bonne exécution par tous les participants. [12]

La portée et l'intérêt d'un essai reposent sur des principes fondamentaux qui doivent toujours être respectés. L'essai doit avoir un objectif clairement défini répondant à une question qui présente un réel intérêt médical et conduit avec rigueur en s'assurant du respect du protocole par les expérimentateurs.[13]

Les protocoles d'études sont élaborés suivant les bonnes pratiques cliniques (BPC) qui répondent à un ensemble de procédures susceptibles d'assurer au mieux l'efficacité des études cliniques qui doivent être présentées aux autorités compétentes pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.[14]

À l'issue d'un essai clinique, les patients peuvent être suivis sur le traitement pendant une période de plusieurs mois ou années, ce qui génère une plus grande expérience de la sécurité à long terme. Lorsque les essais cliniques se déroulent entièrement après la commercialisation, ils peuvent fournir d'importantes informations de sécurité à condition qu'elles comptent suffisamment de patients, et peu de critères d'exclusion, ils peuvent alors donner des résultats cliniquement pertinents facilement mesurables.[4]

### **1. Les essais de Phase 1 :**

Appelés encore essais d'innocuité, il s'agit de la 1<sup>ère</sup> administration de quantités croissantes de médicament à un petit nombre de personnes volontaires saines (10 à 40) ou dans des cas spéciaux sur des patients dont la pathologie est avancée, et pour lesquels aucun autre traitement connu n'est efficace (cas des traitements toxiques).[4,15]

L'objectif est de déterminer le profil général du médicament qui inclue :

- les premières administrations chez l'homme à la recherche de la dose maximale tolérée.
- des études du profil pharmacocinétique (administration, diffusion, métabolisme, excrétion).
- des études d'interactions enzymatiques (CYP3A4...etc.).
- une surveillance de l'apparition des effets secondaires (cliniques, biologiques).[16]

## **2. Les essais de Phase 2 :**

Il s'agit d'essais d'efficacité du produit sur de petites populations à la recherche de la dose efficace, ils incluent jusqu'à 100 malades à la recherche des effets toxiques, des effets indésirables, des modifications des constantes biologiques, et des contre-indications.

L'objectif est de permettre de :

- confirmer l'efficacité thérapeutique dans l'indication envisagée.
- définir la posologie optimale, c'est à dire, celle pour laquelle on note le moins d'effets secondaires.
- poursuivre les études pharmacocinétiques dans des conditions particulières d'utilisation (personnes âgées, enfants, cancérologie...).[17,18]

## **3. Les essais de Phase 3 :**

Ils sont effectués par des cliniciens-chercheurs dans un plus grand nombre de patients, afin d'évaluer rigoureusement l'efficacité d'un médicament et de fournir plus d'informations sur sa toxicité avant la commercialisation. Au moins une des études de phase III doit être un essai clinique randomisé.

L'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative à un traitement référence ou à un placebo afin de mettre en évidence la preuve d'efficacité.

L'objectif est de rechercher l'efficacité, prédire les effets secondaires à long terme, et définir les précautions d'emploi et les risques d'interactions avec d'autres produits. [4,19]

## **4. La surveillance et l'évaluation de la sécurité lors des essais cliniques:**

La surveillance de la sécurité des médicaments dans les essais cliniques assure la sécurité des participants et une évaluation continue du rapport bénéfices/risques. Même dans les essais cliniques en oncologie souvent avec des patients ayant un pronostic défavorable, où l'accent est mis sur la survie, une évaluation du rapport bénéfices/risques est essentielle. [4,20]

La documentation et la notification d'événements indésirables dans les essais cliniques ont été harmonisées dans toute l'Europe par la mise en œuvre d'une directive en avril 2001 par l'union européen [22]. L'objectif est d'identifier et de se concentrer sur les 'Réactions

indésirables graves, inattendues, soupçonnées (SUSAR) ’’, permettant l'examen et la révision annuels de l'information sur le produit. [21,23]

Les effets indésirables associés aux médicaments concomitants administrés au cours des essais cliniques, doivent aussi être signalés directement aux autorités compétentes. [24]

Dans la même voie, le CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) a entrepris, en coopération avec l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), des directives pour ‘‘indiquer comment les principes éthiques sont applicables à la recherche biomédicale sur des sujets humains’’ :

- CIOMS III: directive pour la préparation des renseignements de sécurité clinique de base sur les médicaments (1995), ce rapport a abordé le problème des variations de l'étiquetage dans le monde en proposant aux fabricants de développer une «fiche technique» qui contient toutes les informations pertinentes sur la sécurité qui doivent être incluses dans tous les pays où le médicament est commercialisé.
- CIOMS VI: Gestion des informations de sécurité à partir des essais cliniques (2005), l'objectif de ce rapport est d'accroître la sensibilisation aux questions éthiques et techniques liées à la sécurité dans les essais cliniques.
- CIOMS VII: Directive pour harmoniser le format et le contenu des rapports de la sécurité (DSUR: Development Safety Update Reports) lors des essais cliniques (2006).
- CIOMS IX : Création d'un groupe de travail qui se penche sur les ‘‘Considérations pratiques pour le développement et l'application d'outils pour la gestion de risques des produits médicinaux’’ en 2010. [4]

### **5. Limites de sécurité des phases cliniques :**

- Liés aux patients :
  - En raison du nombre limité de patients participants, il n'est généralement pas possible d'identifier les effets indésirables rares. Les caractéristiques des participants ne correspondent toujours pas aux caractéristiques de la population dans laquelle le médicament sera utilisé dans la vie réelle, et par conséquent, il peut être difficile d'extrapoler les résultats obtenus à

partir des essais cliniques pour la population en général. Cela est particulièrement vrai pour les sujets âgés, les femmes enceintes ou les personnes appartenant à un groupe ethnique minoritaire. [25]

- Limitations de la base de données de sécurité humaine (par exemple, la taille de la population étudiée, et les critères d'exclusion et d'inclusion dans l'étude) doivent être considérées et les implications de telles limitations concernant la prédiction de la sécurité du produit sur le marché doivent être discutées.

- Les populations étudiées dans les essais cliniques ne représentent pas les différentes populations chez lesquelles le médicament sera utilisé dans la vraie vie (ex : les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients souffrant de troubles hépatiques ou rénaux, et les patients de différentes origines ethniques).[26]

- Liés aux conditions d'essais :

Les essais cliniques se déroulent dans des conditions normalisées loin du monde réel de la prescription et de l'utilisation, les divergences dans la sélection des patients ou des conditions de traitement peuvent modifier à la fois l'efficacité et les risques liés au médicament. [27]

Dans les conditions réelles d'utilisation, plusieurs paramètres peuvent varier et peuvent ainsi modifier à la fois l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Ces changements sont rarement explorés afin de définir leur pertinence pour la sécurité dans le monde réel. Par exemple, dans les années 1980, des centaines de cas graves de troubles du rythme cardiaque, parfois mortels, survenus chez des patients de plus de 70 ans traités avec le bépridil. Cette classe d'âge a été exclue des études cliniques. [28,29]

### **III. La pharmacovigilance (Phase IV):**

La pharmacovigilance a été définie par l'OMS comme "La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou tout autre problèmes liés à leur utilisation". Il existe d'autres définitions, mais celle-ci, très large, semble être la plus appropriée, car il ya une implication claire que le processus est en lui même une "gestion des risques". [28]

L'évaluation dans la Phase IV d'un médicament commence au moment où l'AMM est accordée et s'étend sur de nombreuses années. Elle se compose principalement de notification spontanée et d'études pharmaco-épidémiologiques pour évaluer l'efficacité, la sécurité de l'utilisation du médicament dans de grandes populations, en vertu des conditions réelles. Les résultats confirment ou infirment l'efficacité du médicament (l'effet thérapeutique), déterminent si les utilisations approuvées devraient être élargies ou restreintes, fournissent des données sur l'incidence et la pertinence des effets indésirables et des interactions médicamenteuses indésirables. [29]

Les effets secondaires peuvent se répartir en quatre catégories: la catégorie A (Augmentés) reflétant l'augmentation des propriétés pharmacodynamiques du médicament, catégorie B (Bizarres) non liés à des effets connus de propriétés pharmacodynamiques, catégorie C (Continuous) se produisant à long terme, et de la catégorie D (retardés) qui surviennent après l'arrêt du traitement. [30]

Dans le passé, le processus de pharmacovigilance a souvent été considéré comme commençant dès qu'un médicament est autorisé pour une utilisation dans la pratique courante. De nos jours, il est plus communément considéré comme englobant toutes les activités liées à la sécurité pendant tout le processus de développement d'un nouveau médicament. [30]

### **1. Objectifs de la pharmacovigilance :**

La pharmacovigilance s'intéresse à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments. Les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont:

- la détection précoce des nouveaux effets et interactions indésirables,
- la détection des augmentations dans la fréquence des effets indésirables graves,
- l'identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables,
- l'évaluation du rapport bénéfices/risques et la diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament,
- la découverte de nouvelles indications par la recherche d'effets bénéfiques inconnus. [32]

## **2. Réglementations :**

Malgré des efforts continus d'harmonisation internationale, les exigences législatives relatives à la réglementation des médicaments varient considérablement à travers le monde. [33]

### **2.1. International Conférence on Harmonisation :**

Les autorités de chaque territoire membre de l'ICH se sont engagées à mettre en œuvre des directives, bien que, dans la pratique, le calendrier et l'étendue de la mise en œuvre de ces directives sont variables.

Les directives qui concerne la pharmacovigilance ont été classés dans la partie "Efficacité" :

- E2A: Definitions and Standards for Expedited Reporting (1994)
- E2B: Data Elements for Electronic transmission of Individual Case Safety Reports (1997)
- E2C: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (1996)
- E2D: Post-approval Safety Data Management (2003)
- E2E: Pharmacovigilance Planning (2005)
- E2F: Development Safety Update Report [33]

### **2.2. Obligations des autorités réglementaires :**

Les organismes de réglementation sont actifs à tous les stades du processus de la pharmacovigilance, en particulier, ils sont chargés de s'assurer que les signaux sont identifiés le plus rapidement possible et bien gérés. Ils s'assurent que les mesures prises sont appropriées et communiquées de manière adéquate.

Ils ont également l'obligation envers les industriels pharmaceutiques, de transmettre en temps opportun les rapports qu'ils reçoivent des professionnels de la santé. [34]

### **2.3. Obligations des industriels :**

En matière de réglementation pour les industriels, la question principale est celle de la conformité avec les exigences légales. Le suivi formel de conformité avec les obligations de pharmacovigilance au moyen d'inspections est un développement assez récent. Ces inspections peuvent être effectuées régulièrement ou, à tout moment, si les autorités ont des raisons de croire qu'il peut y avoir une non-conformité. [32]

De manière générale, les obligations de la pharmacovigilance des industriels peuvent être résumées comme suit:

- Faire fonctionner un système de pharmacovigilance avec des procédures documentées
- Nommer une personne qualifiée pour la pharmacovigilance.
- Notifier les effets indésirables médicamenteux.
- Envoyer les rapports périodiques actualisés de sécurité.
- Informer les autorités de réglementation de toute information pouvant modifier le rapport bénéfiques/risques.
- Répondre aux demandes d'information des autorités réglementaires.
- Gérer et minimiser les risques de leurs médicaments. [35,36]

### **3. Méthodes d'études :**

Plusieurs méthodes de surveillance des effets indésirables sont utilisées en pharmacovigilance, ils sont :

- La notification spontanée : elle est la plus employée et demeure l'outil de base de la pharmacovigilance, permettant de déclencher des procédures d'alertes et de prendre des mesures de santé publique. Elle se base sur le recueil et la centralisation des EI signalés par les professionnels de santé. [34]
- Les études épidémiologiques : dont deux grands types,
  - a- Les études de cohorte : Elles consistent à suivre des groupes de sujets exposés et non exposés au produit concerné. le recrutement des sujets se fait donc en fonction de l'exposition et indépendamment de la maladie :
    - Lorsqu'ils sont tous sains de la maladie au début de l'étude, il s'agit d'une étude prospective.
    - S'il existe des sujets malades dans les groupes comparés, l'étude est alors rétrospective [37]
  - b- Les études rétrospectives comparatives ou "case-control studies" : ces études, sont conduites sur des sujets présentant un phénomène particulier et un groupe de témoins

aussi semblables que possible ne présentant pas ce phénomène. On étudie alors l'exposition préalable au médicament comparativement dans les 2 groupes. [27]

#### **4. Les limites de sécurité de la pharmacovigilance :**

Un certain nombre de limites existent:

##### **a) Liés à la notification spontanée**

la notification spontanée ne permet pas d'apprécier la fréquence réelle des effets indésirables, mais permet plutôt d'apprécier un 'profil de tolérance'. Plusieurs problèmes sont notés :

- Il y a une sous-estimation des phénomènes.
- Le dénominateur (nombre de malades traités) est difficilement évaluable.
- Les effets indésirables après des traitements au long cours sont rarement détectés.
- Les effets bénéfiques sont exceptionnellement mis en évidence.
- Il n'y a pas de groupe contrôle.
- L'imputabilité est parfois difficile à établir. [32,38]

##### **b) Liés aux publications**

Lors des études observationnelles ou seulement la notification d'effets indésirables, la publication manque d'un certain nombre d'informations indispensables pour permettre une analyse scientifique.

De même, le contenu des informations existantes dans les publications, concernant le sexe, l'âge du malade, le médicament éventuellement en cause, la dose journalière, la durée du traitement, l'effet indésirable restent très pauvres pour permettre une stratification des données [40,39]

##### **c) Lié à La terminologie des effets indésirables :**

La plupart des organismes de pharmacovigilance, qu'ils soient industriels, universitaires ou réglementaires, utilisent une terminologie pour désigner les effets indésirables basée

essentiellement sur la terminologie OMS, mais de temps en temps, nous assistons à un ajout de certains termes qui paraissent utiles. Cette addition successive de termes entraîne la perte progressive de la compatibilité du système avec la terminologie originale, et donc la perte de données sur les effets indésirables [40].

**CHAPITRE 2**

**INTRODUCTION AUX SYSTEMES DE GESTION DE  
RISQUES**

## **I. Définitions :**

La gestion de risques est le processus consistant à évaluer les bénéfices et les risques d'un produit, suivie par l'élaboration et la mise en œuvre des outils pour limiter ces risques. L'objectif est de maintenir les bénéfices tout en réduisant les risques autant que possible. En fin de compte, l'équilibre des bénéfices et des risques détermine si le médicament sera retiré du marché commercial, ou dans le cas de demandes de nouveaux médicaments, l'approbation ou la désapprobation [41]. Les principes de gestion des risques sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines des affaires et du gouvernement, notamment la finance, les assurances, la sécurité, la santé publique, la pharmacovigilance, et par les organismes qui régissent ces secteurs. [42]

En Europe, Un système de gestion des risques est un ensemble d'activités relatives à l'identification, la description, la prévention ou la minimisation des risques et l'évaluation de l'efficacité de ces interventions. [43]

L'importance de la gestion des risques a été reconnue par la "US Food and Drug Administration" (FDA) depuis de nombreuses années. La FDA définit trois phases de la gestion des risques: l'évaluation, la surveillance des risques, et les interventions pour prévenir ces risques. [41]

Au Japon, la gestion de risque comporte deux volets, à savoir l'identification du risque par l'utilisation proactive de différentes méthodes appropriées pour identifier au plus tôt les risques qui peuvent être associés à l'utilisation d'un médicament, et l'atténuation des risques par la planification des stratégies scientifiques pour atténuer ces risques. [44]

L'ICH définit la gestion de risque comme un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et l'examen des risques d'un médicament tout au long de son cycle de vie. [42]

Au cours des dernières années, la gestion des risques est devenue un outil important pour l'industrie ainsi que pour les régulateurs. Ces derniers ont mis davantage l'accent sur la façon de détecter, gérer et communiquer les risques, [46,45]

En générale, la gestion d'un risque peut être considérée comme passant par quatre étapes, la détection des risques, l'évaluation des risques, la réduction des risques et la communication des données concernant ces risques. [47]

## **II. Les drames à l'origine de la planification de la pharmacovigilance:**

Depuis 1960, avec le drame historique des malformations chez les nouveau-nés dont les mères ont été traités par la thalidomide, la nécessité d'une réglementation des médicaments et de la pharmacovigilance est devenue largement reconnue [4], et avec le temps d'autres incidents ont vu le jour, comme la survenue tardif d'adénocarcinomes vulvaires chez des jeunes filles en âge de procréer dont les mères ont été traitées par la Diéthylstilbestrol (DES) durant leur grossesse, ce dernier à été interdit chez la femme enceinte depuis 1971 [48]. Puis en 1989, il y a eu le syndrome éosinophilie-myalgie liés à la consommation de tryptophane. [49]

La nécessité de planifier la pharmacovigilance et d'adopter une gestion de risques pour faire face aux problèmes de sécurité a été suscitée par des incidents plus récents :

- La Cerivastatine, un hypolipémiant auquel on a associé un risque de rhabdomyolyse, a été retiré du marché en 1999. [50]
- Le Benfluorex utilisé comme orexigène et causant une valvulopathie, qui a été retiré du marché en 2010. [51]
- La rosiglitasonne, antidiabétiques qui cause des complications cardiaque allant jusqu'à la mort, a été retiré du marché en 2011. [52]
- Le rofécoxib, un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été retiré du marché pour cause de complications cardiaques grave et sans doute l'un des précurseurs les plus importants de la gestion de risques. [53]

### **III. La planification de la gestion de risques dans le monde :**

Ces dernières années, des efforts considérables ont été déployés par les autorités réglementaires et les entreprises pour améliorer la gestion des risques. Alors que dans le passé, le processus de pharmacovigilance a souvent manqué d'un point de départ clair et d'un plan d'action pour acquérir des connaissances sur la sécurité et minimiser les risques, il a été reconnu qu'il est nécessaire de mettre davantage l'accent sur la sécurité plutôt que le risque et sur la planification pour démontrer l'innocuité des produits nouvellement autorisés. Un développement important et relativement nouveau a été recommandé par la publication de la directive E2E, qui traite la planification de la pharmacovigilance et propose un plan de gestion de risque pour adoption dans les différentes régions d'ICH (Union Européen, Japon et USA). [54]

#### **1. En Europe :**

La planification de la gestion de risques a commencé en 2005 par l'adoption d'un plan de gestion de risques européen (EU-RMP : European Risk Management Plan) pour certains types de médicaments. Puis en Juillet 2007, l'EMA (Agence européen de médicaments) a publié un document dans lequel elle discute des réalisations comprenant la mise en œuvre d'instruments juridiques et de mesures réglementaires permettant de surveiller l'innocuité des médicaments, un accent particulier a été mis sur:

- La mise en œuvre systématique des plans de gestion des risques
- Le renforcement du système de déclaration spontanée grâce à l'amélioration de la base de données européenne 'EudraVigilance'.
- Le lancement du Réseau européen des centres de pharmaco-épidémiologie et Pharmacovigilance (ENCePP) visant à renforcer la surveillance des médicaments.
- La conduite des études de sécurité post-AMM (PASS : Post-Autorisation safety studies)
- Le renforcement de l'organisation et le fonctionnement de système de pharmacovigilance de l'Union Européen (UE) [43,55].

En 2012, une modification est apportée au plan EU-RMP par la publication d'un document qui aborde une structure modulaire du plan de gestion de risques. [55]

## **2. Aux Etats-Unis**

Le 12 juin 2002 la FDA a publié trois directives traitant la gestion de risques :

- "Premarketing Guidelines" : Evaluation des risques avant la commercialisation,
- "Risk minimisation action plans: Riskmaps Guideline" : Développement et utilisation des plans d'action de minimisation de risque,
- "Pharmacovigilance Guidelines" : Bonnes pratiques de pharmacovigilance et d'évaluation pharmaco-épidémiologique.

Puis en 2007, la FDA a adopté une nouvelle réforme de la gestion de risque en adoptant les Stratégies d'évaluation et de minimisation de risques (REMS : Risk Evaluation and Mitigation Strategies). [56]

Les RiskMaps et les REMSs sont établis et soumis avec les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour certains types de médicaments aux Etats unis. [45]

## **3. Au Japon**

Lors de la réunion de l'ICH à Tokyo en 2001, le ministre de la santé japonaise a fourni le concept de la pharmacovigilance précoce (EPPV : Early Post-marketing Phase Vigilance) tel qu'introduit dans la réglementation japonaise. Il a été présenté comme un exemple de plan de gestion des risques au début de la phase post-AMM. Ce sujet a connu une évolution considérable lors des réunions de l'ICH à Tokyo, Bruxelles et Londres.

La directive de la planification de la pharmacovigilance ICH E2E a été adoptée au japon en 16 Septembre 2005, sous forme d'ébauche [57], puis une directive a été mise pour exécution dès le 11 avril 2013. [58]

#### **4. Les objectifs d'un système de gestion de risques :**

- Promouvoir une gestion anticipative, proactive et orientée du risque avec une stratégie adaptée à chaque situation,
- Prendre précocement les mesures adaptées,
- Vérifier la sécurité du médicament en condition réelle,
- Mieux caractériser et quantifier un risque identifié,
- Obtenir les informations manquantes: population à risque, usage prolongé,
- Identifier rapidement les mésusages potentiellement dangereux,
- Mettre en place et évaluer l'impact des mesures des plans de minimisations de risques.  
[60,59]

## **CHAPITRE 3**

### **LE SYSTEME DE GESTION DE RISQUES A L'ICH**

Afin d'harmoniser au mieux les systèmes de gestion de risques, l'ICH a travaillé à élaborer un plan de gestion de risques commun dans la directive E2E. Cette directive a été élaborée par le groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet d'une consultation par les organismes de réglementation des différentes régions, conformément aux procédures de l'ICH. La version finale a été recommandée pour l'adoption aux organismes de réglementation de l'Union Européenne, du Japon et des USA.

Cette directive propose une structure pour un profil de sécurité, et un plan de pharmacovigilance qui résumet les risques identifiés et potentiels du produit à traiter. La directive est divisée selon les sections suivantes:

- Profil de sécurité;
- Plan de Pharmacovigilance;
- Annexe: Méthodes de Pharmacovigilance [61].

## **I-Structure du Plan de Gestion de Risques:**

### **1. profil de sécurité**

Ce profil de sécurité est prévu pour aider l'industrie et les régulateurs à identifier le besoin de collecte de données spécifique et faciliter également l'établissement du plan de pharmacovigilance. Le profil de sécurité peut être établi avant commercialisation et demandé au moment de l'approbation.

Le profil de sécurité doit être un résumé des risques identifiés importants d'un médicament, des risques potentiels importants, et de l'information absente importante. Il doit également aborder les populations potentiellement à risque, et les questions de sécurité qui méritent une enquête plus approfondie pour affiner la compréhension du rapport bénéfices/risques.

### **1-1.Eléments non-Cliniques :**

Cette section doit présenter les données de sécurité non-cliniques qui n'ont pas été traitées de manière adéquate par des données cliniques, par exemple:

- Toxicité (néphrotoxicité, hépatotoxicité, génotoxicité, cancérogénicité, toxicité chronique, tératotoxicité...etc.) ;
- Pharmacologie générale (cardio-vasculaire, incluant la prolongation d'intervalle QT, système nerveux...etc.) ;
- Interactions médicamenteuses ;
- D'autres informations ou données liées à la toxicité.

Si le produit est prévu pour l'usage dans des populations spéciales, on doit prévoir le besoins de données non-clinique spécifiques

### **1-2 Eléments Cliniques :**

#### **a. Limites de la base de données de sécurité:**

Les limites de la base de données de sécurité (par exemple, liées à la taille de la population étudiée, les critères d'inclusion ou d'exclusion) doivent être considérées, et l'implication de telles limites dans la prédiction de la sécurité du produit doit être explicitement discutée.

#### **b. Populations non étudiées dans la phase pré-AMM :**

Cette partie doit discuter les populations qui n'ont pas été étudiées ou seulement été étudiées jusqu'à un certain degré avant la commercialisation. Les implications de ceci en ce qui concerne prévoir la sécurité du produit dans le marché doivent être explicitement discutées.

Les populations à considérer doivent inclure (mais ne pourrait pas être limité):

- Les enfants,
- Les personnes âgées,

- Femmes enceintes ou allaitantes,
- Patients présentant une co-morbidité pertinente telle que des désordres hépatiques ou rénaux,
- Les patients présentant une de maladie sévère différente de celle étudiée dans les essais cliniques,
- Les sous-populations portant un polymorphisme génétique connu et pertinent,
- Patients de différentes origines raciales et/ou ethniques.

**c. Événements défavorables (ED)/réactions défavorables (RD):**

Cette section énumère les risques identifiés et potentiels importants qui exigent davantage de caractérisation ou d'évaluation.

La discussion sur les facteurs de risque et les mécanismes potentiels qui impliquent des événements défavorables ou des réactions défavorables identifiées doit s'appuyer sur des informations de n'importe quelle partie du dossier d'AMM et d'autres informations importantes, telles que les notices médicament, revue de la littérature, et des expériences post-AMM.

**d. Interactions identifiées et potentielles, y compris les interactions aliment-médicament et médicament-médicament :**

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques identifiées et potentielles doivent être discutées. Pour chacun, la preuve de l'interaction et le mécanisme possible doit être résumée, et les risques potentiels pour les différentes indications et les différentes populations exposées doivent être discutés.

**e. Épidémiologie**

L'épidémiologie des indications doit être discutée. Cette discussion doit inclure l'incidence, la prévalence, la mortalité et la co-morbidité importante, et doit tenir compte de la possibilité de la stratification par âge, sexe, et origine raciale et/ou

ethnique. Les différences en épidémiologie dans les différentes régions doivent être discutées, si cette information est disponible.

En outre, pour les événements défavorables importants qui peuvent exiger d'avantage d'enquête, il est utile de passer en revue les taux d'incidence de ces événements parmi les patients pour qui le médicament est indiqué.

#### **f. Effets pharmacologiques spécifiques à la classe**

Le profil de sécurité doit identifier des risques qui peuvent être communes à la classe pharmacologique.

#### **1.3- Résumé :**

À la fin du profil de sécurité un résumé doit être fourni contenant :

- Les risques identifiés importants ;
- Les risques potentiels importants ;
- L'information absente importante.

### **2. Plan de pharmacovigilance**

Cette section traite la structure d'un plan de pharmacovigilance qui doit être basé sur le profil de sécurité. Le plan est normalement développé par le demandeur et peut être discuté avec les autorités responsables pendant le développement du produit, avant l'approbation de ce dernier, ou quand un problème de sécurité est identifié après la mise sur le marché.

Pour les produits pour lesquels aucun problème spécial n'a été identifié, la pharmacovigilance de routine ou classique est suffisante pour la surveillance de la sécurité post-AMM, sans la nécessité d'actions supplémentaires. Toutefois, pour les produits avec des risques identifiés importants, des risques potentiels importants, ou des informations manquantes importantes, des mesures supplémentaires destinées à répondre à ces préoccupations doivent être prises en considération.

La structure décrite ci-dessous est à titre suggestive pour le plan de pharmacovigilance. La structure peut être variée selon le produit en question et les données identifiées dans le profil de sécurité.

### **2.1 Résumé des problèmes de sécurité:**

Au début du plan de pharmacovigilance un résumé devrait être fourni contenant :

- Risques identifiés importants,
- Risques potentiels importants,
- L'information absente importante.

#### **a) Pratiques de pharmacovigilance de routine :**

La pharmacovigilance de routine doit être conduite pour tous les produits pharmaceutiques, indépendamment si des actions supplémentaires sont nécessaires. Cette pharmacovigilance de routine doit inclure ce qui suit :

- Des systèmes et des processus qui s'assurent que des informations sur tous les effets indésirables suspectés sont rapportées, recueillies et assemblées d'une façon accessible ;
- La préparation des rapports pour les autorités réglementaires :
  - Rapports expédiés des EI du médicament,
  - Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR).
- Contrôle continu du profil de sécurité des produits approuvés comprenant la détection du signal, l'évaluation du problème, la mise à jour de l'étiquetage, et la relation avec les autorités réglementaires.
- D'autres pratiques, comme définies par la réglementation locale.

Dans des régions de l'ICH, il pourrait avoir une exigence réglementaire de présenter dans le plan de pharmacovigilance un aperçu de l'organisation et des pratiques du laboratoire demandeur en matière de pharmacovigilance.

## **b) Plan d'action pour les problèmes de sécurité :**

Le plan d'action pour chaque problème de sécurité important devrait être présenté et justifié selon la structure suivante:

- Problème de sécurité
- Objectif des actions proposées
- Actions proposées
- Raison des actions proposées
- Surveillance du problème de sécurité et des actions proposées par le demandeur d'AMM
- Étapes importantes pour l'évaluation et la notification.

## **c) Résumé des actions :**

Un plan global de pharmacovigilance pour le produit rassemblant les actions pour toutes les différents problèmes de sécurité devrait être présenté.

## **2.2 Méthodes de pharmacovigilance :**

La meilleure méthode pour s'adresser à une situation spécifique peut varier selon le produit, l'indication, la population traitée et le problème en question. La méthode choisie peut également dépendre du type de risques abordé et si la détection du signal ou l'évaluation de la sécurité est l'objectif principal de l'étude. Après avoir choisi une méthode pour aborder un problème de sécurité les demandeurs doivent utiliser la conception la plus appropriée et employer les méthodes les plus actuelles qui sont appropriées et applicables. Une annexe est prévue dans la directive traitant plusieurs méthodes de pharmacovigilance, mais les différentes méthodes sont à titre suggestif seulement [61].

**CHAPITRE 4**

**LES SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES DANS LE  
MONDE, REGLEMENTATION, STRUCTURE, ET  
ORGANISATION**

## **I. Le système de gestion de risques aux USA :**

### **A. Le plan de minimisation et d'évaluation de risques (RiskMAP) :**

Le 12 juin 2002 dans le cadre de la PDUFA III (Prescription Drug User Fee Act III), le congrès américain a ré-autorisé l'acte d'honoraires pour les médicaments délivrés sur ordonnance et la FDA a accepté de satisfaire certains buts de ces exigences. Un de ces buts est de produire des directives pour l'industrie pharmaceutique sur les activités de gestion des risques des produits médicamenteux. La FDA a publié en 2004 un concept de trois documents. Chacun s'est concentré sur un aspect de la gestion des risques, y compris :

2. Evaluation des risques en "Premarketing" (directive Premarketing),
3. Développement et utilisation des plans d'action de minimisation de risque (directives Riskmaps),
3. Bonnes pratiques de pharmacovigilance et d'évaluation Pharmaco-épidémiologique (directives de pharmacovigilance). [62]

La directive Premarketing met le point sur l'évaluation des risques en pré-AMM et post-AMM respectivement. La directive Riskmaps met le point sur la minimisation de risque. Ensemble, forme ce que la FDA appelle la gestion des risques.

Dans ce qui suit, on met l'accent sur les Riskmaps, en citant la directive publié par la FDA pour aider les demandeurs d'autorisation dans l'élaboration de d'un Riskmap étant un des plans de gestion de risques au USA. [62]

#### **1. Définition de plan d'action de minimisation de risque (Riskmap) :**

Le terme Riskmap signifie un programme de sécurité stratégique conçu pour répondre à des buts et à des objectifs spécifiques afin de réduire au minimum les risques connus d'un médicament tout en préservant ses bénéfices. Un Riskmap vise un ou plusieurs résultats ou buts de sécurité de santé et utilise un ou plusieurs outils pour réaliser ces buts. Il pourrait également être considéré comme un type de plan d'action de sécurité utilisé comme défini dans le plan de pharmacovigilance de la directives E2E de l'ICH.

## **2. Le rôle du Riskmap dans la gestion de risques :**

Le but de la minimisation de risque est de réduire au minimum les risques d'un produit tout en préservant ses bénéfices. Pour la plupart des produits, les activités courantes de la gestion des risques seront suffisantes et un Riskmap ne sera pas nécessaire. Il y a, toutefois un nombre restreint de produits pour lesquels un Riskmap devrait être considéré. La directive ‘Riskmaps’ se concentre sur le développement, l'exécution, et l'évaluation d'un Riskmap.

## **3. Déterminer les situations où un Riskmap est nécessaire:**

La décision de développer, présenter et mettre en place un Riskmap est toujours faite au cas par cas, mais plusieurs considérations sont communes à la plupart des déterminations pour savoir si le développement d'un Riskmap peut être souhaitable :

- La nature et la fréquence des risques par rapport aux avantages connus: Comparaison des caractéristiques des effets indésirables et des bénéfices du produit peut aider à déterminer si un Riskmap pourrait améliorer le rapport bénéfices/risques du produit.
- Évitabilité des effets indésirables: Les médicaments ayant des effets indésirables graves qui peuvent être minimisés ou évités par des mesures préventives sont candidats pour les Riskmaps.
- Probabilité de profit: Si des facteurs sont identifiés pouvant prédire l'efficacité d'un produit, un Riskmap pourrait contribuer à encourager son utilisation appropriée afin d'accroître les bénéfices par rapport aux risques connus.

## **4. Outils pour réaliser les buts et les objectifs d'un Riskmap :**

Une série d'outils sont utilisés dans des plans de minimisation de risques. Un Riskmap peut inclure des outils d'une ou plusieurs catégories selon ses buts de minimisation de risques.

### **4.1. Education et sensibilisation ciblée.**

Les exemples des outils de cette catégorie sont comme suit :

- lettres aux professionnels de santé
- programmes de formation pour des patients ou des professionnels de santé
- formation continue pour les professionnels de santé
- avis professionnels ou publics
- notice patient comme des guides de médication et des notices explicatives

## **4.2. Systèmes de rappel**

Cette catégorie incluent les systèmes qui incitent, rappellent, revérifient, et guident les professionnels de santé et/ou les patients, dans la prescription en distribuant, en recevant, ou en utilisant un produit de manières qu'ils réduisent au minimum le risque :

- Programmes documentée de formation de prestataires de soins de santé.
- Inscription des médecins, des pharmacies, et/ou des patients dans les systèmes de collecte de données spéciaux qui renforcent également l'utilisation appropriée du produit.
- Nombre limité de doses dans toute prescription simple ou des limitations sur les renouvellements du produit.
- conditionnement spécialisé du produit pour amélioré l'utilisation sûre du produit.

## **4.3. Systèmes d'accès lié à la Performance :**

Ces systèmes comprennent des systèmes dont l'accès aux produits est lié aux résultats des tests de laboratoire ou d'autre documentation.

Des exemples d'outils dans cette catégorie incluent:

- prescription seulement par des médecins certifiés.
- distribution de produit limitée aux pharmacies ou praticiens certifiés
- distribution de produits seulement aux patients présentant une preuve ou toute autre documentation de bonnes conditions d'utilisation (par exemple, les résultats d'essai au laboratoire)

## **5. Structure d'un Riskmap à la FDA:**

### **5.1 Contenu d'une soumission de Riskmap à la FDA:**

La FDA suggère qu'une soumission de Riskmap à la FDA inclue les sections suivantes, aussi bien qu'une table des matières :

- Presentation
- Buts et objectifs
- Stratégies et outils
- Plan d'évaluation

## **5.2 Rapport d'avancement d'un Riskmap:**

La FDA recommande qu'un rapport sur l'état d'avancement du Riskmap contient les sections suivantes, accompagnées d'une table des matières :

- Résumé du Riskmap
- Méthodologie: les outils utilisés spécifiques au produit,
- Données: les information de sécurité recueillis pendant l'application du plan,
- Résultats de la mise en place des outils du Riskmap,
- Discussion et conclusions [62]

## **6. Évaluation des outils d'un Riskmap :**

Les plans Riskmaps, leurs objectifs et leurs outils doivent être surveillés et évalués en temps utile pour identifier les domaines d'amélioration.

### **6.1 Considérations lors de l'élaboration d'un plan d'évaluation des Riskmaps:**

- La sélection des mesures d'exécution de l'évaluation basées sur des preuves,
- L'évaluation de l'efficacité des outils en plus des buts de Riskmap,
- La compensation des limites de méthode d'évaluation.

### **6.2 Résultats d'évaluation de Riskmap :**

La soumission d'un Riskmap doit décrire la date de l'envoi des résultats périodiques d'évaluation à la FDA. L'agence recommande que les détenteurs d'AMM analysent les résultats d'évaluation et qu'ils fournissent à la FDA les données, les analyses, les conclusions concernant l'efficacité, et les modifications proposées au Riskmap. [62]

## **B. Les stratégies d'évaluation et de réduction de risques (REMS: Risks Evaluation and Mitigation Strategies):**

### **1. Réglementation :**

Le 27 Septembre 2007, le Président a promulgué la Loi (FDAAA- loi public 110-85), qui autorise la FDA à exiger aux demandeurs d'AMM de soumettre un "projet REMS" dans le cadre d'une demande d'AMM si elle détermine qu'un REMS est nécessaire pour s'assurer que les bénéfices l'emportent sur les risques d'un médicament.

Cette Loi (FDAAA) s'applique aux demandes d'autorisation de médicaments de prescription appelées "applications couvertes" et concerne les nouvelles demandes pour les médicaments innovant, et génériques dont on a identifié un problème de sécurité chez leurs principes, et les demandes pour les produits biosimilaires [63].

La Loi (FDAAA) autorise également la FDA à exiger aux titulaires d'applications couvertes approuvées sans REMS de soumettre un projet REMS si la FDA prend connaissance de nouvelles données de sécurité [64].

### **2. Produits considéré nécessitant une REMS :**

Le 27 Mars 2008, la FDA a publié dans le Registre Fédéral une liste de médicaments qui ont été identifiés comme nécessitant une REMS, et exigeant de soumettre un projet REMS au plus tard 21 Septembre 2008, ces produits comprennent :

- Les nouvelles molécules (médicaments innovants)
- Les génériques dont un risque a été identifié chez leurs principes
- Les produits biologiques (biosimilaires) [65]

Pour les médicaments ayant des éléments des Riskmaps existants, une distribution restreinte ou d'autres programmes de gestion des risques, ils ont été ou seront simplement convertis au nouveau contenu et format d'une REMS dans le projet REMS.

En Septembre 2009, la FDA a publié un projet de directives indiquant que bon nombre de principes énoncés dans la directive Riskmap ont été incorporées dans les dispositions REMS

mis en œuvre par la FDA, en effet, 16 Riskmaps des 30 riskmaps qui existait déjà sont convertis en REMS [66]

D'autre part, la FDA a mis en place des REMS particulières pour 5 types de produit (single shared REMS), qui remplace les activités usuelles d'une REMS par des activités plus spécifiques à ces médicaments, ces derniers sont :

- Les analgésiques opioïdes à libération prolongée.
- Les médicaments contenant l'Isotrétinoïne.
- Les médicaments contenant la Mycophenolate.
- Les médicaments contenant la Rosiglitazone.
- Les médicaments contenant la Fentanyl à libération transmucoale immédiate. [65]

### **3. Contenu d'un projet REMS et d'une REMS approuvée :**

Une soumission d'un projet d'une REMS à la FDA devrait comprendre deux parties:

La 1ere partie, un projet REMS, qui est un document concis qui décrit les objectifs proposés et les éléments d'une REMS et, une fois approuvé, seront la base de la stratégie.

La 2ème est un document de soutien qui élargit les informations fournies dans le projet REMS et fournit des informations supplémentaires non incluses dans le projet et des informations complémentaires.

#### **3.1. Le Contenu d'un Projet REMS:**

a. Information sur le Produit et le Contact du responsable de la pharmacovigilance dans le laboratoire demandeur ou détenteur de l'AMM

b. Objectifs :

Tous les REMS incluent une déclaration d'un ou plusieurs objectifs généraux. Ces objectifs doivent être associés à un programme pragmatique, spécifique et mesurable qui donne lieu à des processus ou des activités conduisant à la réalisation de ces objectifs REMS.

c. Eléments pour assurer une utilisation sécuritaire (ETASU) :

Enumère certains éléments pour assurer l'utilisation sûre qui peuvent être nécessaire si le médicament s'est avéré efficace, mais dont on l'a associé à un effet indésirable grave [67].

Les ETASUs qui peuvent être inclus dans les REMS sont comme suit:

- Des prescripteurs de médicaments avec une formation ou une expérience particulière, ou spécialement certifié.
- La dispensation des médicaments par des pharmacies, des praticiens ou des établissements de soins de santé spécialement certifié.
- Des médicaments délivrés aux patients seulement dans certains établissements de soins de santé, comme les hôpitaux.
- Des médicaments distribués uniquement aux patients présentant des preuves ou autres documentation de sécurité d'utilisation.
- Inscription dans un registre et un suivi particulier de chaque patient utilisant le médicament objet d'une REMS.

d. Système de mise en place :

La FDA peut exiger que la mise en place de la stratégie inclue une description de la façon dont les produits seront distribués. En outre, dans le cadre du système de mise en place, la FDA peut exiger la certification des grossistes et/ou des distributeurs qui distribuent le produit pour s'assurer que le produit est distribué uniquement aux pharmacies certifiées ou sauf indication contraire, aux praticiens ou aux établissements de soins de santé qui dispensent le produit, ou seulement aux patients qui répondent aux exigences convenues. [67]

e. Eléments Potentiellement Additionnels au REMS :

- Des guides de médication et/ou des notices patient (Patient Package Insert)
- Un Plan de Communication

La FDA peut déterminer si un plan de communication destiné aux prestataires de soins de santé est un élément nécessaire et s'il peut soutenir la mise en œuvre des REMS. [68]

f. Calendrier de soumission et d'évaluation de REMS:

La FDA exige de soumettre un calendrier pendant lequel le fabricant soumet les données d'évaluation de l'efficacité et l'atteinte des objectifs de la stratégie REMS.

g. Documents d'appui du contenu de la REMS :

Ces pièces justificatives fournissent une explication détaillée de d'informations complémentaires sur le contenu du projet REMS.

Par exemple, le document devrait porter sur la raison de mettre en œuvre un plan de communication avant ou en même temps, que d'autres éléments [68].

### **3.2. Contenu d'une REMS approuvée :**

Une fois le projet REMS est approuvé, le document final de la stratégie REMS doit contenir les éléments suivants.

a. calendrier pour la soumission d'évaluation:

Les exigences FDAAA précise que le calendrier de présentation des évaluations des REMS doit inclure une évaluation à 18 mois et 3 ans après que la stratégie est approuvée, et une évaluation la 7e année suivant l'approbation de la stratégie.

b. Eléments pour assurer l'utilisation sécuritaire (ETASU) [67]

c. Eléments Potentiellement Additionnels:

- Un Guide de Médication
- Une notice patient si un tel élément peut aider à atténuer un risque sérieux du médicament
- Un plan de communication pour les prestataires de soins de santé [69].

## **4. Organisation de l'application d'une REMS :**

### **4.1. Avant approbation :**

En 2008, une fois que la FDA ait notifié qu'un REMS est nécessaire pour le titulaire d'une demande d'un médicament "couvert", ce dernier doit présenter un projet REMS dans les 120 jours, ou dans d'autres délais raisonnables que la FDA exige.

En outre, un demandeur ne peut pas introduire dans le marché américain un médicament qui fait l'objet d'une "demande couverte", si une REMS est requise à l'égard de ce médicament,

et qu'il ne parvienne pas à être en bonne posture avec les exigences de la REMS ou d'autres exigences telles que les exigences concernant les évaluations des REMS approuvés.

Avant d'approuver un REMS, la FDA peut exiger des demandeurs de réviser un projet REMS pour s'assurer que les avantages du médicament l'emportent sur les risques. [69]

## **4.2. Après approbation :**

### **a. Evaluation :**

Si la FDA prend connaissance de nouvelles données de sécurité et conclut qu'une stratégie est nécessaire pour s'assurer que les bénéfices soient supérieurs aux risques, le demandeur ou le détenteur de l'AMM doit soumettre un projet REMS.

Le calendrier indique la date de la soumission de l'évaluation à la FDA, et non pas la date de son exécution. En outre, l'évaluation doit se terminer au plus tôt 60 jours avant la date de la présentation de cette évaluation.

La loi FDAAA précise que le calendrier de présentation des évaluations des REMS doit inclure une évaluation dans les 18 mois et 3 ans après est, et une évaluation à la 7<sup>e</sup> année suivant l'approbation de la stratégie, ou à une autre fréquence spécifiée et justifiée dans la stratégie, avec des dates supplémentaires si des évaluations plus fréquentes sont nécessaires pour assurer que les bénéfices d'un médicament sont supérieurs à ces risques.

Les facteurs qui peuvent influencer un besoin plus fréquent d'évaluations des REMS comprennent :

- la taille estimée de la population susceptible d'utiliser le médicament,
- la gravité des risques connus ou potentiels qui peuvent être liés au produit,
- les nouvelles données sur les éléments REMS.
- si la FDA détermine que de nouvelles données de sécurité ou d'efficacité indiquant que le calendrier de présentation des évaluations doit être modifié et/ou un élément du contenu doit être ajouté, modifié ou éliminé. [67, 70,71]

**b. Modification :**

Les Modifications proposées pourraient accroître ou réduire le contenu des REMS approuvées, et peuvent inclure des ajouts ou des modifications au calendrier de présentation des évaluations, y compris une proposition visant à éliminer les évaluations, et/ou l'ajout, la modification ou la suppression d'un élément de la stratégie.

Après l'évaluation à la 3ème année après l'approbation de la stratégie REMS, tous les autres évaluations, y compris l'évaluation à la 7ème année, peuvent être éliminées si la FDA détermine que les risques graves du médicament ont été correctement identifiés et évalués de manière adéquate et sont en cours de gestion. [71]

**c. Sanctions :**

Tout laboratoire responsable qui contrevient à une exigence de la stratégie approuvée, est assujetti de sanctions pécuniaires civiles allant jusqu'à 250.000 dollars par infraction, ne dépassant pas 1 million de dollars en une seule procédure. Ces pénalités augmentent si l'infraction se poursuit plus de 30 jours après que la FDA avise le laboratoire responsable de l'infraction. Les peines doublent pour la seconde période de 30 jours, et continuent à doubler par période de 30 jours, jusqu'à 1 million de dollars par période et 10 millions de dollars par instance.

En imposant une sanction pécuniaire, la FDA prendra en considération les efforts de la personne responsable en vue de corriger la violation. [71]

**5. Le système REMS en chiffre :**

Depuis l'adoption des stratégies REMS jusqu'au juin 2011, 190 plans REMS, pour différentes médicaments ou classes de médicaments, ont été approuvés (figure N°1) [72].

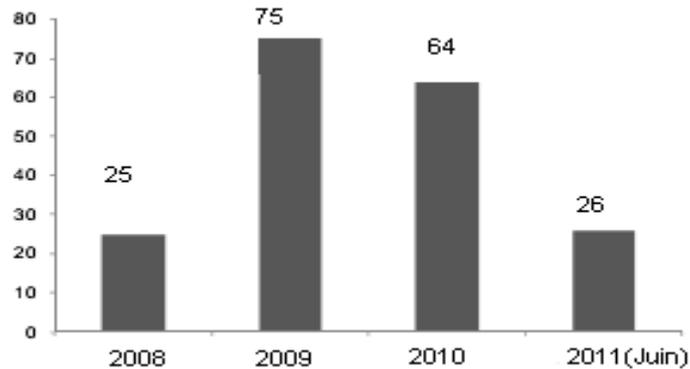


Figure N°1 : Répartition des REMS approuvées par la FDA entre 2008 et 2011

Après révision de ces REMS, 58 spécialités se sont vues retirer l'obligation de mettre en place une REMS (ex : Annexe 3) [72], alors que pour d'autres spécialités, des outils de minimisations ont été enlevés, ajoutés, ou modifiés, comme le cas de la Rosiglitazone dont la FDA a restreint l'accès après la révision des informations de sécurité [73].

Les REMS approuvées diffèrent amplement par leurs outils de minimisation de risques. L'annexe 1 énumère les éléments des différentes REMS approuvées entre 2008 et juin 2011.

Le pourcentage des REMS modifiées, après révision de ces derniers, est toujours remarquable. Jusqu'au 13 octobre 2010, pour 150 REMS approuvés, approximativement 40 notices patients ont été modifiées [74].

Cependant, dans l'ère des stratégies REMS, 5 médicaments ont été retirés du marché américain, le tableau suivant énumère les médicaments retirés [72]

**Tableau N°1: Médicaments retirés du marché américain entre mars 2008 et octobre 2011 [72]**

PRINCIPE ACTIF (DCI)	DATE DU RETRAIT	RAISON DE RETRAIT
Propoxyphène	2010	risques d'arythmie cardiaque potentiellement graves.
Gemtuzumab	2010	maladie veino-occlusive et Considérations l'efficacité.
Sibutramine	2010	Elévation des événements cardiovasculaires et AVC
Efalizumab	2009	Affections cérébrales mortelles
Aportinine	2008	Risque d'hémorragie fatal

## **II. Le système de gestion de risques au JAPON :**

Au Japon, Le plan de gestion de risques adopte la directive de l'ICH E2E pour les sections de "Profil de sécurité " et "Plan de pharmacovigilance", et des sections additionnelles sont prévues : un plan de surveillance/ essais sur l'efficacité et "des activités de minimisation de risques".

La directive de l'ICH E2E a été adoptée au Japon en 16 Septembre 2005, sous forme de projet ou d'ébauche, puis une directive a été mise pour exécution en 11 Avril 2013. Cette dernière sera traitée dans ce qui suit. [75,76]

Afin de promouvoir le bon usage des médicaments et de maintenir un rapport bénéfices/risques approprié, les demandeurs d'AMM doivent identifier le profil de sécurité des médicaments, et élaborer un plan de pharmacovigilance, et un plan de minimisation de risques, basée sur le profil de sécurité. Lorsque cela est nécessaire, ils devraient également élaborer un plan d'enquête et/ou d'étude d'efficacité post-AMM.

### **1. Les types de médicaments nécessitant un PGR au Japon :**

Trois types de médicaments doivent comprendre un plan de gestion de risque soumis en même temps que la demande d'autorisation de mise sur le marché :

- Les nouvelles molécules (médicaments innovants).
- Les médicaments génériques pour qui un problème de sécurité a été identifié chez le médicament princeps.
- Les médicaments biologiques (Biosimilaires) [75]

### **2. Structure du plan de gestion de risques :**

#### **2.1. Profil de sécurité :**

Pour l'identification Profil de sécurité dans cette section, il faut se référer à la directive ICH E2E. [59]

#### **2.2. Plan de Pharmacovigilance :**

Le contenu du plan de pharmacovigilance doit être considéré en fonction de ce qui suit, en se basant sur la directive ICH E2E comme référence.

### **2.2.1. Activités de Pharmacovigilance de routine :**

Les demandeurs d'autorisation doivent résumer leurs pratiques de pharmacovigilance de routine et leur système de mise en place. [59]

Au Japon, de nouvelles méthodes de pharmacovigilance ont été créées venant appuyer les méthodes usuelles, on cite :

a) EPPV (Early Phase Post-marketing Vigilance): Activités de surveillance précoce post-AMM :

C'est une surveillance qui a lieu pendant les six premiers mois de la commercialisation d'un médicament, qui a pour objectif de promouvoir la compréhension de la bonne utilisation du médicament et de minimiser les problèmes dus aux effets indésirables, en recueillant les informations sur les effets indésirables graves, et en prenant les mesures de sécurité nécessaires. Elle peut faire également partie des activités de pharmacovigilance additionnelles, ainsi que les autres activités de minimisation des risques qui assurent la fourniture des informations et des alertes aux institutions médicales. [77]

b) Système de réexamen (Re-examination System):

Il s'agit d'un examen ou d'une révision de l'autorisation de mise sur le marché qui est effectué au bout de quelques années de commercialisation selon le type du médicament sujet de ce réexamen, afin de s'assurer du rapport bénéfices/risques. [79]

c) La réévaluation (Re-evaluation System):

C'est un système d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament, Ce système a été lancé en Décembre 1971 sur la base des directives administratives et à partir de Janvier 1985, elle a été fondée sur la loi "Pharmaceutical Affairs Law", et ce système de réévaluation est entré en vigueur en mai 1988. [75,77]

### **2.2.2. Activités de pharmacovigilance additionnelles :**

La nécessité, la raison, et les méthodes des activités de pharmacovigilance additionnelles doivent être envisagées en fonction du profil de sécurité. Pour les méthodes ou les activités de

pharmacovigilance, y compris les méthodes pharmaco-épidémiologiques utilisant une base de données d'informations de santé, il faut se référer aux méthodes de pharmacovigilance de l'Annexe de la directive de l'ICH E2E.

### **2.3. Plan de surveillance et Essais d'efficacité :**

Quand une enquête ou une étude est menée pour recueillir des renseignements sur l'efficacité du médicament, un résumé de l'objectif et les méthodes de l'enquête ou de l'essai doivent être brièvement décrit. En outre, la collecte de renseignements sur l'efficacité devrait être prise en considération lors de l'élaboration du plan de pharmacovigilance.

### **2.4. Plan de Minimisation du Risque :**

Il traite les activités individuelles de minimisation des risques menées pour minimiser les risques du médicament et maintenir un rapport bénéfices/risques appropriée basée sur des informations obtenues au moment de l'approbation et des informations sur la sécurité recueillis par la mise en place des activités de pharmacovigilance.

#### **2.4.1 Activités de routine de minimisation de risques:**

- la préparation de notices décrivant des caractéristiques (tels que, la posologie, l'administration, les indications et les précautions d'emploi), les réviser le cas échéant, et fournir des informations sur leur contenu pour les professionnels de la santé.
- Un guide de médication, pour les patients. [77,75]

#### **2.4.2 Activités additionnelles de minimisation du risque : [75,58]**

a) Diffusion de l'information aux professionnels de santé par :

- Mise à disposition de l'information basée sur l'EPPV.
- Préparation et fourniture de matériel d'informations pour une utilisation correcte du médicament.
- La libération rapide de l'information obtenue par les différentes activités de pharmacovigilance post-AMM.

b) Mise à disposition de l'information aux patients par la préparation et fourniture d'outils en se basant sur le profil de sécurité

c) Mise en place des conditions de l'utilisation du médicament :

Les demandeurs doivent établir les conditions de l'utilisation du médicament si nécessaire, pour garantir une utilisation correcte et sans risque du médicament en fonction de ces propriétés ou la nature de la maladie.

Les conditions de l'utilisation du médicament, peuvent être comme ce qui suit:

- Assurer l'utilisation par des médecins ayant une expertise et une expérience suffisantes
- Assurer un système de gestion de l'utilisation du médicament après l'administration, comme l'utilisation du médicament sous une hospitalisation ou seulement dans les institutions médicales où un traitement d'urgence suffisant est disponible.
- Pour les médicaments qui nécessitent une sélection rigoureuse des patients avant un traitement afin d'assurer l'efficacité et la sécurité, les demandeurs d'AMM doivent établir les conditions d'utilisation en tenant compte de l'état des patients, des antécédents médicaux, des antécédents de traitement, des médicaments concomitants,...etc. [75,58]

d) Autres activités :

Des mesures spécifiques concernant l'étiquetage, contenants, emballages, etc. peuvent être prises pour éviter les erreurs humaines. [75]

### **3. Organisation du plan de gestion des risques :**

#### **3.1. Les structures impliquées dans l'application d'un PGR au Japon :**

##### **3.1.1. Le bureau de nouveau médicament (Office of New Drug : OND) :**

Avant qu'un médicament ne soit autorisé pour la commercialisation, l'OND au sein du ministère de la santé, initie des meetings et des discussions avec des experts sur les méthodes de révision et d'évaluation de sécurité.

Il contribue aussi à l'examen des résultats de surveillance de sécurité (préclinique et clinique) avant la commercialisation, leur utilisation pour la mise en place d'un protocole d'études clinique post-AMM.

Après commercialisation, il Participe à l'examen des rapports EPPV et des rapports de résultats de surveillance et leur utilisation, et l'examen des rapports d'études post-AMM [75]

### **3.1.2 Bureau de sécurité (Office of Security : OS) :**

Bureau de sécurité au sein de la PMDA contribue au processus d'évaluation dans le Système de gestion des risques par :

- Collecte, le suivi de la collecte, l'évaluation et le suivi de toutes les informations liées à la sécurité des médicaments.
- Interaction plus scientifique et plus active et discussion avec les équipes de révision et les industriels.
- Identification du profil de sécurité des nouveaux médicaments et son inclusion dans le rapport de révision, incluant Les risques identifiés et Les risques potentiels qui nécessitent une évaluation plus approfondie.
- Publication de directives et conseils sur l'élaboration du plan de pharmacovigilance, et la conception concrète des enquêtes et des études post-AMM.
- Suivi du plan de pharmacovigilance en phase post-AMM:
  - Évaluation des résultats des enquêtes et des évaluations en post-AMM
  - Implication dans l'EPPV, PSUR, et le système 're-examination' [75,76]

### **3.2. Evaluation du plan de gestion des risques :**

Même après qu'un plan de gestion des risques ait été mis au point, son contenu doit être révisé en fonction des situations d'activités de pharmacovigilance individuelles et d'activités de minimisation de risques incluses dans le plan, afin de maintenir un rapport bénéfices/risques appropriée du médicament.

L'état de mise en œuvre et les résultats des activités de pharmacovigilance individuels, enquêtes et essais d'efficacité et les activités de minimisation des risques doivent être évalués de façon appropriée à leurs étapes respectives conformément au plan de gestion de risques [58]

### **3.2.1 Les situations d'évaluation du contenu du PGR au Japon :**

- Lorsque le contenu du profil de sécurité doit être changé, par exemple, au moment où de nouveaux problèmes de sécurité ont été identifiés après la commercialisation;
- A une étape prédéterminée dans le plan de gestion des risques;
- Au moment de l'établissement de rapports périodiques (PSUR) sur la base de règlements ou selon les directives du PMDA;
- Au moment de la "Re-examination" de l'AMM.

Les résultats de l'examen du plan de gestion des risques doivent également être signalés et consignés dans un rapport. S'il ya des changements dans le plan, les titulaires d'AMM doivent préalablement consulter la PMDA, le cas échéant. Cette dernière vérifie le contenu du rapport, et si elle estime que certaines mesures doivent être prises, elle donne des directives aux titulaires d'AMM. [58]

### **1.2.2 Evaluation dans le cadre d'une EPPV :**

- L'EPPV ne peut être tenu, s'il ya une raison pratique pour ne pas l'effectuer.
- Une fois que le projet de protocole EPPV a été achevé, le titulaire de l'AMM effectue la surveillance spécifique sur la base des caractéristiques du produit et de son profil de sécurité.
- Le titulaire de l'AMM fournit des explications sur l'EPPV et des demandes de coopération pour l'exécution de la surveillance, lors de la présentation de produit, ciblant plusieurs institutions médicales. [79]
- Le bureau de sécurité (OS) doit confirmer que l'EPPV est effectuée de manière appropriée et régulière et les dossiers de confirmation seront établis et conservés. Il doit également réviser le protocole de l'EPPV selon les besoins.
- Lorsqu'une surveillance dans le cadre de l'EPPV est effectuée, le bureau de sécurité doit établir un rapport par écrit des résultats de cette surveillance qui doit être conservé. [59 ,75]

### **1.2.3 Evaluation dans le cadre d'une "re-examination" :**

Cette activité de révision d'autorisation de mise sur le marché est exécutée à des périodes distincts selon le type de médicament sujet de cette révision.

- Pour les médicaments destinés aux maladies rares dites "orphelines", l'activité de "Re-examination" se fait 10 ans après autorisation.
- Pour les médicaments contenant une nouvelle substance, l'activité de "Re-examination" se fait 8 ans après autorisation.
- Pour les Médicaments avec de nouvelles voies d'administration, l'activité de "Re-examination" se fait 6 ans après autorisation.
- Pour les médicaments avec une nouvelle indication ou un nouveau dosage, l'activité de "Re-examination" se fait de 4 jusqu'à 6 ans après autorisation [75,77]

Enfin, il est important de noter qu'il faut attendre la mise en exécution du système de gestion de risques au Japon en avril 2013 et plusieurs années d'expériences pour juger l'efficacité d'un tel système.

### **III. Le système de gestion de risques en EUROPE :**

#### **1. Réglementation :**

En Europe, la planification de la gestion de risques date de 2005 avec l'élaboration de la première directive européen en matière de gestion de risques "Guideline On Risk Management Systems For Medicinal Products For Human Use", qui traite la planification des activités de pharmacovigilance, en particulier dans la préparation de la période post-AMM d'un médicament en se basant sur la directive de l'ICH E2E [80], ensuite, en 2006 cette directive a été actualisée dans le document (Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Part I, chapter 3), qui donne une description du système de gestion de risques européen. [81]

En juin 2012, une nouvelle directive traitant une nouvelle structure modulaire du plan de gestion de risques européen, a pris effet en se basant sur la directive E2E de l'ICH et la directive EU-RMP daté de 2006.

Le passage à une structure modulaire devrait faciliter la soumission aux différentes autorités réglementaires. Cette nouvelle structure pour les plans de gestion des risques Européen (EU-RMP) est entrée en vigueur en Juillet 2012, mais un régime transitoire permettant soit le format ancien ou nouveau peut être utilisé. [82]

#### **1.1. Situations où un EU-RMP est requise :**

Un EU-RMP peut être soumis à tout moment d'un cycle de vie d'un médicament, c-à-d pendant les phases pré-AMM et post-AMM. En particulier un EU-RMP devrait être soumis :

- avec la demande d'une nouvelle demande d'AMM pour :
  - ✓ tout produit contenant une nouvelle substance active
  - ✓ un produit pharmaceutique biosimilaire ;
  - ✓ produit pharmaceutique générique où un problème sécurité exigeant des activités de minimisation risque additionnel a été identifiées avec le princeps.
- avec un changement crucial d'une AMM (nouvelle forme galénique, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit biosimilaire, changement

crucial d'indication) à moins d'avoir un accord avec l'autorité compétente que la soumission d'un plan n'est pas exigée.

- sur demande d'une autorité compétente.
- à l'initiative d'un demandeur ou titulaire d'AMM quand il identifie un problème de sécurité avec un produit pharmaceutique à n'importe quelle étape de son cycle de vie.

Pour des situations où la soumission d'un EU-RMP n'est pas obligatoire, le besoin doit être discuté avec l'autorité compétente bien avant la soumission. [83]

## **1.2. Les demandes d'autorisation en Europe et le plan de gestion de risques :**

### **1.2.1. Les autorisations via la procédure centralisée :**

À n'importe quelle étape, mais en particulier pendant la phase de pré-AMM, le demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché peut demander le conseil sur le besoin, le développement ou le contenu d'un EU-RMP par le procédé d'avis scientifique.

Si le procédé d'avis scientifique a été employé, la discussion sur l'EU-RMP pour un produit pharmaceutique cherchant une autorisation par une procédure centralisée doit avoir lieu lors de la réunion de pré-soumission.

Pour les changements à une autorisation centralisée existante, le détenteur de l'AMM devrait discuter le besoin d'un EU-RMP avec l'agence au moins deux mois avant la soumission. Quand il n'est pas exigé de soumettre un EU-RMP et le demandeur ou le titulaire autorisation de mise sur le marché pense qu'il n'est pas nécessaire, il doit soumettre une justification de ceci. Cependant, il est vivement recommandé que ceci soit discuté avec l'agence avant la soumission. [84,85]

### **1.2.2. Les autorisations via la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée :**

Dans le cadre d'une telle procédure, l'organisation d'un plan de gestion de risques est laissée aux soins de l'autorité compétente de l'état membre concerné, qui doit être contactée concernant le calendrier des discussions sur des plans de gestion des risques. Lorsqu'il s'agit d'un état membre de référence (RMS), l'autorité compétente de ce pays devrait être consultée

sur l'exécution des différentes activités dans le cadre d'une soumission d'un plan de gestion de risques. [84,85]

## **2. La structure d'un EU-RMP :**

Le EU-RMP se compose de sept parties, certaines parties, en particulier le profil de sécurité, sont subdivisées en modules de sorte que le contenu peut être adapté aux spécificités du médicament et des modules ajoutés, supprimés ou réutilisés dans d'autres documents (par exemple le PSUR). La structure modulaire permet également au EU-RMP d'être mis à jour facilement.

Le système de gestion des risques doit être proportionnel aux risques identifiés et aux risques potentiels du médicament, et à la nécessité de données de sécurité post-AMM. Cette proportionnalité peut être réalisée de diverses façons: par réduction du nombre de modules qui doivent être soumis pour des produits répondant à certaines conditions, et en veillant à ce que les exigences pour les études post-AMM et les activités de minimisation des risques reflètent les risques importants du produit. [49]

Un plan de gestion de risques européen comprend les parties suivantes:

### **2.1. Partie I : Aperçu du produit**

Cette partie doit fournir les informations administratives sur le PGR et un aperçu du produit, Ces information incluent :

- Informations sur la substance active, incluant le nom, la classe pharmaco-thérapeutique, le nom du titulaire de l'AMM ou le demandeur, date et le pays de la première autorisation dans le monde entier.
- Informations administratives sur le plan:
- Type de procédure d'autorisation, une bref description du produit, ses indications, son dosage, sa forme pharmaceutique...ect.

### **2.2. Partie II : Profil de sécurité**

Le but du Profil de sécurité est de fournir un résumé des informations de sécurité du médicament et doit inclure ce qui est connu et non connu sur le médicament.

Le profil de sécurité se compose de huit modules, les modules S1, S5, S7 et S8 correspondent au Profil de sécurité de la directive ICH-E2E.

Les modules S3 et S5 forme les «Limites de la base de données de sécurité humaine» faisant partie de la directive ICH-E2E.

- Module S1: Épidémiologie d'indication (s) et de population (s) cible (s)

- Module S2 : Données non-cliniques

- Module S3: Exposition lors des essais cliniques

Ce module doit fournir les données sur les patients étudiés lors des essais cliniques.

- Module S4 : Populations non étudiées dans des essais cliniques

Présente les données sur les enfants (pédiatrie), personne âgés, femmes enceintes et allaitantes, personne à insuffisance hépatique et rénale, patient présentant une maladie grave autre que la maladie étudiée dans l'essai (co-morbidité), patient d'autre origine ethnique...etc.

- Module S5 : Expérience en Post-AMM

Le but de ce module est de fournir des informations sur le nombre de patients exposés en post-AMM, elle doit également inclure des informations sur le nombre de patients inclus dans les études d'observation menées soit pour élucider une question de sécurité ou à des fins d'utilisation des médicaments.

- Module S6 : Exigences additionnel du profil de sécurité

- Erreurs potentielles de médication « Potential for medication errors »
- Problèmes de sécurité pédiatriques spécifiques « Specific paediatric issues »

- Module S7 : Risques identifiés et potentiels

Ce module fournit des informations sur les effets ou les réactions indésirables identifiées et potentiels importants, et les interactions identifiées et potentielles importantes avec d'autres médicaments, aliments et d'autres substances, et les effets pharmacologiques importantes de substances de même classe.

- Module S8 : Résumé des problèmes de sécurité

A la fin du profil de sécurité, un résumé doit être fourni des problèmes de sécurité.

### **2.3. Partie III : Plan de Pharmacovigilance**

Le plan de pharmacovigilance doit être basé sur le profil de sécurité. Les premières discussions entre les autorités compétentes et le titulaire ou le demandeur de l'autorisation sont recommandées afin de déterminer si des activités de pharmacovigilance supplémentaires sont nécessaires.

Cette partie est basée sur le plan de pharmacovigilance détaillé dans la directive E2E de l'ICH et est composée de 2 sections, des activités de pharmacovigilance de routine et des activités de pharmacovigilance additionnelles.

### **2.4. Partie IV : Les études post-AMM d'efficacité (PAES : Post-Autorisation Efficacy Studies)**

Ce sont des études qui sont entreprises après qu'un médicament a été autorisé dans le but de fournir de plus amples informations sur l'efficacité du produit dans les indications autorisées.

Pour de nombreux médicaments il n'y aura pas de besoin d'études d'efficacité post-AMM. Cependant, il peut y avoir des circonstances où l'efficacité peut varier dans le temps et aussi les patients pour lesquels l'hypothèse de l'efficacité constante peut ne pas être valable.

Cette partie est constituée de deux sections :

- Un Résumé des données existantes sur l'efficacité,
- Un Tableau des études d'efficacité en post-autorisation.

### **2.5. Partie V : mesures de minimisation de risques :**

Sur la base du profil de sécurité, le demandeur ou le titulaire d'AMM doit déterminer quelles sont les activités de minimisation des risques nécessaires pour chaque problème de sécurité, et la nécessité mesures additionnelles de minimisation, ex :

- Fourniture d'information aux professionnels de sante et aux patients (RCP, notice patient, documents et programmes d'éducation et d'information).
- Contrôle de la dispensation des médicaments au niveau des pharmacies.
- Contrôle de la prescription des médicaments.

- Programme d'accès restreint aux médicaments.
- Mise en place de registre patient.

Cette partie comprend les sections suivantes :

- Des mesures de minimisation de risques de routine.
- Des mesures additionnelles de minimisation de risques.
- Format du plan de minimisation du risque
- L'évaluation de l'efficacité des activités de minimisation du risque
- Un résumé des mesures de minimisation des risques

## **2.6. Partie VI : résumé du plan de gestion de risques**

Un résumé de l'EU-RMP pour le médicament doit être rendu public. Le résumé doit comprendre les éléments clés du PGR avec un accent particulier sur les activités de minimisation des risques.

## **2.7. Partie VII : Annexes**

Le Plan de gestion de risques doit contenir des annexes énumérées ci-dessous :

- Annexe 1: Interface entre PGR et Eudravigilance / EPITT (bases de données des EI).
- Annexe 2 : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice actuels ou proposés.
- Annexe 3 : Synopsis des études cliniques en cours et finies.
- Annexe 4 : Synopsis des études pharmaco-épidémiologiques en cours et finies.
- Annexe 5 : Protocoles des études de sécurité post-AMM.
- Annexe 6 : Questionnaire spécifique de suivi d'un événement indésirable.
- Annexe 7 : Protocoles des études d'efficacité post-AMM.
- Annexe 8 : Nouveaux rapports d'études.
- Annexe 9 : Détails des activités additionnelles de minimisation de risques.
- Annexe 10 : Exemple du matériel actuel remis aux professionnels de santé et aux patients suite à la demande d'une autorisation nationale (reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée).
- Annexe 11: Autres données support. [82]

### **3. Relation du plan de gestion de risque avec le CTD (Common Technical Document) et le PSUR:**

#### **3.1. Plan de gestion de risques et le CTD :**

Le plan de gestion de risques doit être fourni dans le module 1 du CTD de l'AMM dans un format autonome permettant la circulation, et l'évaluation par les autorités de la pharmacovigilance et les experts de gestion de risques. [77]

Les informations contenues dans le dossier CTD peuvent être traité dans les différentes parties du Plan de gestion de risques. Pour faciliter la cohérence entre les informations fournies dans le CTD et le PGR, le tableau ci-après (Tableau N°2) indique l'emplacement des informations dans le CTD et résumée par le plan de gestion de risques:[82]

RMP	CTD
Partie I : Information sur la substance active	Module 2.3 Résumé des données Qualité Module 3 Qualité
Module S1: Epidémiologie de la population cible	Module 2.5 Aperçu Cliniques
Module S2: Partie non Clinique du profil de sécurité	Module 2.4 Aperçu Non-Clinique Module 2.6 Résumé des données Non-Cliniques Module 4 Rapports d'études Non-Cliniques
Module S3: Exposition lors des essais Clinique	Module 2.7 Résumé des données Cliniques Module 5 Rapports d'études Cliniques
Module S4: Populations non étudiées lors des essais cliniques	Module 2.5 Aperçu Clinique
Module S5: Expérience Post-Autorisation	Module 2.5 Aperçu Clinique
Module S7: Risques identifiés et potentiels	Module 2.5 Aperçu Clinique Module 2.7 Résumé des données Cliniques
Module S8: Sommaire des problèmes de sécurité	Module 2.5 Aperçu Clinique Module 2.7 Résumé des données Cliniques
Partie 3: Activités de Pharmacovigilance	Module 2.5 Aperçu Clinique Module 2.7 Résumé des données Cliniques
Partie 4: PAES	Module 2.5 Aperçu Clinique Module 2.7 Résumé des données Cliniques
Partie 5: Mesures de minimization de risques	Module 2.5 Aperçu Clinique Module 2.7 Résumé des données Cliniques

Tableau N°2 : Correspondance des sections dans le EU-RMP et le CTD [82]

### 3.2 Plan de gestion de risques et le PSUR :

Le format modulaire du plan de gestion de risques et du rapport périodique de pharmacovigilance "PSUR" est destiné à minimiser la duplication par la permission des modules communs (sections) pour être utilisés de manière interchangeable dans les deux documents (Tableau N°3). [82]

<b>Section dans Plan de Gestion de Risques</b>	<b>Sections dans PSUR</b>
Module S5: Experience Post-Autorisation Module S8: Sommaire des problèmes de sécurité	Section 3: Actions prises pour les raison de sécurité
Module S3: Exposition lors des essais Clinique Module S5: Experience Post-Autorisation	Sous-section 5.2: l'exposition du patient et intervalle cumulé de l'expérience de commercialisation
Module S7: Risques identifiés et potentiels	Sous-section 16.4: Caracterisation des risques
Module S8: Sommaire des problèmes de sécurité	Sous-section 16.1:Sommaire des problems de sécurité
Partie 5: Mesures de minimization de risques	Sous-section 16.5:Efficacité de minimization de risque

Tableau N°3: Correspondance des sections dans le EU-RMP et le PSUR [82]

#### **4. Organisation de l'EU-RMP :**

##### **4.1. Intervenants dans l'évaluation de l'EU-RMP :**

###### **4.1.1. Le détenteur d'autorisation de mise sur le marché :**

Le détenteur d'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'il a un système approprié de la pharmacovigilance et de gestion de risques mis en place et s'assurer qu'une mesure appropriée peut être prise, si nécessaire dans son territoire. [82]

###### **4.1.2. Les autorités compétentes des Etats membres :**

Les autorités des états membres sont les autorités compétentes pour les produits pharmaceutiques autorisés nationalement par des procédures nationales, y compris par reconnaissance mutuelle et par procédé décentralisé. Les responsabilités de la pharmacovigilance se reposent sur les autorités compétentes de tous les états membres dans lesquels les autorisations de vente sont tenues. En outre les états membres sont les autorités de surveillance pour les produits autorisés par procédure centralisée. [82]

###### **a) Le rôle des autorités compétentes des états membres concerné "CMS" pendant une procédure à reconnaissance mutuelle "MRP" ou procédure décentralisée "DCP" :**

Selon la législation, chaque état membre établit un système de pharmacovigilance pour la collecte et l'évaluation d'information concernant le rapport bénéfices/risques des produits pharmaceutiques. L'autorité compétente surveille continuellement le profil de sécurité des produits disponibles sur son territoire et prend les mesures appropriées en cas de besoin et surveille la conformité des détenteurs d'AMM avec leurs engagements en ce qui concerne la pharmacovigilance. En outre l'autorité compétente doit s'assurer que les données de pharmacovigilance sont partagées entre les Etats membres et l'agence par l'intermédiaire du réseau informatique EudraVigilance. [86,87]

**b) Le rôle des autorités compétentes de l'état membre référence "RMS" pendant une procédure à reconnaissance mutuel (MRP) ou procédure décentralisée (DCP) :**

- l'état référence doit inclure une évaluation de la description du système de pharmacovigilance dans le rapport d'évaluation du document du plan de gestion de risques.
- Si un EU-RMP n'est pas soumis, l'état référence doit inclure une évaluation de la justification de ceci dans le rapport d'évaluation.
- Si un EU-RMP fait partie de la soumission de la demande d'AMM, il doit être évalué par l'état référence. Une évaluation de tous les éléments du EU-RMP doit être incluse dans le rapport d'évaluation. Pour réaliser ceci, un expert en matière de pharmacovigilance doit faire partie de l'équipe d'évaluation de l'état référence.
- En principe, l'état concerné doit se baser sur l'évaluation de l'état référence, et il doit y avoir un accord sur la description du système de pharmacovigilance et les EU-RMP avant l'achèvement de l'AMM. Le rapport d'évaluation du plan de gestion de risques doit être assez détaillé pour donner à l'état concerné un bon aperçu. [88,89]

**4.1.3. L'agence européenne de médicaments :**

Le rôle du secrétariat de l'agence européenne des médicaments (EMA) est la coordination de la surveillance dans des conditions pratiques d'utilisation, des produits pharmaceutiques qui ont été autorisés dans l'UE et la fourniture de conseil sur les mesures nécessaires pour assurer leur utilisation sûre et efficace, en particulier par évaluation, coordination de l'exécution des engagements de pharmacovigilance et de la surveillance.

Le comité scientifique de l'agence, le CHMP, aidé par son groupe de travail de pharmacovigilance (PhVWP), est responsable d'évaluer les preuves et de formuler des avis sur les problèmes naissants de sécurité avec les produits centralement autorisés, basé sur le rapport d'évaluation de l'état rapporteur. [88]

#### **4.1.4. Comité des produits médicinaux à usage humain (CHMP):**

##### **a) Le rôle du rapporteur du ‘‘PRAC’’:**

Le ‘‘PRAC’’ est le comité d’évaluation de risque en pharmacovigilance au sein de la ‘‘CHMP’’. Le rapporteur du ‘‘PRAC’’ dirige la pharmacovigilance, à moins qu'autrement décidé par le CHMP. Il est responsable d'évaluer et de produire les rapports d'évaluation sur les problèmes de sécurité liés à un produit centralement autorisé, et de la surveillance de la conformité du détenteur d'autorisation de mise sur le marché avec ses engagements vis-à-vis la pharmacovigilance européenne. [86,89]

##### **b) Le rôle du groupe de travail de pharmacovigilance de CHMP (PhVWP) :**

La participation du groupe de travail ‘‘PhVWP’’ doit être initiée par l’Etat référence, cependant, un état concerné peut également demander l'avis du groupe de travail PhVWP en passant par l'état référence, son implication doit être envisagé lorsque des mesures de pharmacovigilance supplémentaires sont nécessaires.

Le moment de la participation de la PhVWP peut être difficile, surtout pendant une procédure à reconnaissance mutuelle et, par conséquent, la nécessité d'une implication du groupe de travail PhVWP doit être examinée attentivement.

En procédure à reconnaissance mutuelle, le groupe de travail PhVWP, peut s'impliquer de préférence autour du 50ème jour de la procédure.

Dans une procédure décentralisée, le PhVWP intervient de préférence pendant l'évaluation. [88,90]

#### **5. Modification et mise à jour du plan de gestion de risques :**

##### **5.1. Mise à jour d'EU-RMP :**

L'état membre référence est responsable de vérifier la conformité des actions et les étapes importantes convenues.

Une mise à jour de l'EU-RMP doit être soumise en même temps que le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) à moins que d'autres conditions aient été établies.

En outre un EU-RMP mis à jour doit être soumis si une nouvelle information surgit qui peut affecter le profil de sécurité, le plan de pharmacovigilance, les activités courantes de minimisation de risque, dans les 60 jours qui suivent une activité importante finalisée ou les résultats d'une étude devenant disponibles dans le cadre du plan de pharmacovigilance ou sur demande de l'autorité compétente. [91,74]

## **5.2. Modification d'un EU-RMP :**

Les changements d'information incorporée au l'EU-RMP due à l'accomplissement des activités précédemment convenues n'exigeront pas généralement de variation. Cependant, l'EU-RMP révisé doit être soumis à la prochaine évaluation.

Dans les situations où le détenteur de l'autorisation souhaite changer sensiblement des étapes importantes convenues dans l'EU-RMP, un plan avec les changements est présenté à l'autorité dans un délai de 30 jours. [74]

Une description du système de pharmacovigilance doit être incluse dans le Module 1.8.1 du dossier d'AMM (CTD). [82]

## **6. Le système EU-RMP en chiffre :**

En Europe, des détails sur le plan de gestion de risques pour une nouvelle substance médicale sont inclus dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR) qui est publié après son approbation, mais les informations statistiques sur le nombre de PGR approuvés et ceux qui ont d'autres activités de minimisation du risque est difficile à obtenir. [73]

Toutefois, les informations publiées dans un bilan de l'ANSM, au 31 janvier 2011, énumèrent 129 médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion de risques européen. Pour 58 médicaments, le PGR inclut une surveillance renforcée [92] (ex : Ivabradine, Ropinirole), alors que pour d'autres médicaments, on note un changement dans l'un ou plusieurs des outils de minimisation. (Ex : Trimetazidine pour laquelle les indications ont été restreintes à l'angor stable).

Les informations sur les médicaments retirés du marché européen sont aussi manquantes, néanmoins, on trouve quelques 10 médicaments retirés depuis 2005, l'année de la mise en vigueur des plans de gestion de risques. Le tableau ci-dessous énumère ces derniers [93].

Médicament	ANNEE DU RETRAIT	RAISON DE RETRAIT
alfa Drotrecogine	2011	Manque d'efficacité
Sitaxentan	2010	Risque de lésion au foie potentiellement mortel
Rosiglitazone	2010	Risque de crises cardiaques et de mort
Sibutramine	2010	Risque de crises cardiaques et mortelles
Efalizumab	2009	Affections cérébrales mortelles
Dextropropoxyphene	2009	Dépression respiratoire, troubles de la conduction cardiaque, insuffisance rénale chez personnes âgées
Rimonabant	2008	Dépression et risque de suicide
Aprotinine	2007	Complications cardiaques mortelles
Carisoprodol	2007	Abus potentiel
Lumiracoxib	2007	Complication cardiaques

Tableau N°4 : Médicaments retirés du marché européen depuis novembre 2005 [93]

#### **IV. Le système de gestion de risques français :**

Au-delà d'un PGR européen, l'ANSM (Agence National de la sécurité des Médicaments) a identifié un certain nombre de situations qui pourraient conduire à la mise en place d'un PGR national adapté qui pourrait répondre à des problématiques spécifiques nationales. Parmi ces situations :

- Situations liées à l'organisation du système de soins et de la pratique médicale (prescription, délivrance, administration, surveillance du patient)
- Situations relatives au produit :
  - Offre thérapeutique différente par rapport au profil d'interactions médicamenteuses,
  - Risque de pharmacodépendance (usage abusif ou mésusage)
  - Perception locale du risque : Classe de produit pour laquelle il y a déjà eu des problèmes en France
- Situations relatives à la pathologie (Épidémiologie particulière, ex : pneumocoque) [94]

##### **1. La réglementation française :**

Outre la réglementation européenne sur les plan de gestion de risques des médicaments, les autorités règlementaires en France ont mise au point plusieurs textes règlementaires supplémentaires prenant en considération les situations spécifiques de l'utilisation des produits médicamenteux en France.

- Le décret n°2008-435 du 6 mai relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain.
- L'article R.5121-25 du code de la santé publique qui transpose notamment les dispositions prévues par la Directive 2004/27/CE - Article. 8 (3). Afssaps – mai 2010 3
- La Décision du 7 mai 2008 relative au modèle type de plan de gestion de risque et prise en application de l'article R. 5121-25 du Code de la Santé Publique fixant les modalités de soumission des PGR, ce modèle est adapté aux PGR soumis avec les demandes d'AMM nationales. [95]

## **2. L'activité de gestion des risques à l'ANSM :**

### **2.1. Les intervenants :**

Un département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments (SURBUM) a été créé en 2005 au sein de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB). Ce département comprend une cellule PGR qui travaille en étroite relation avec la pharmacovigilance. [94]

#### **2.1.1. La cellule PGR-Pharmaco-épidémiologie :**

La cellule « PGR » est actuellement composée de trois pharmaco-épidémiologistes, en charge de l'évaluation des PGRs européens et nationaux, de l'évaluation de la nécessité de mettre en place des mesures additionnelles et de la coordination de l'activité de suivi de l'ensemble des spécialités pour lesquelles un PGR est requis. [95]

Elle est complétée de deux autres évaluateurs : le premier en charge de l'évaluation et de la coordination des plans de minimisation, le second est responsable du suivi des études pharmaco-épidémiologiques financées par l'ANSM et du secrétariat technique du groupe d'experts PGR-PEPI.

#### **2.1.2 Le groupe de travail « PGR et études pharmaco-épidémiologiques » :**

C'est un groupe de travail pluridisciplinaire, constitué d'experts recrutés pour leurs compétences en gestion des risques, pharmaco-épidémiologie/biostatistique, pharmacovigilance, addictovigilance, médecine et pharmacologie. [96]

Devant l'essor considérable de la pharmaco-épidémiologie, ces quelques dernières années, il était en effet devenu indispensable de créer un tel groupe en appui de la cellule PGR-PEPI, avec pour principales missions :

- d'évaluer l'intérêt et la pertinence de conduire des études complémentaires aux PGR définis au niveau européen, afin de prendre en compte les spécificités du système de santé français, de proposer des objectifs et une méthodologie plus adaptée aux problèmes de sécurité identifiés,

- de discuter des études d'utilisation ou de prescriptions nécessaires, notamment en cas de suspicion de mésusage d'un produit ;
- d'évaluer, en amont de l'avis scientifique, les protocoles d'études pharmaco-épidémiologiques soumis pour financement, à la Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB). [94]

## **2.2. Organisation de l'activité de gestion des risques :**

### **2.2.1. Articulation de l'activité au sein de l'Agence :**

L'activité de la cellule PGR-Pharmaco-épidémiologie nécessite une collaboration avec les unités ou départements responsables de l'évaluation continue du rapport Bénéfices/Risques, que ce soit en pré ou en post-AMM, c'est-à-dire les unités Pharmaco-Toxico-Cliniques, le département de Pharmacovigilance, le département Stupéfiants et Psychotropes et l'unité d'évaluation préclinique. Une collaboration s'est ainsi formalisée avec d'autres structures [96]:

- Avec le Département Publicité et bon usage des produits de santé.
- Avec le Département de l'Inspection des essais, de la pharmacovigilance et de la sécurité
- Avec l'Unité des Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) du Département de l'Évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques.

La cellule PGR collabore avec l'unité ATU afin d'entériner et examiner les médicaments faisant l'objet d'une ATU en priorité dans le but d'identifier les problèmes de ces produits le plus tôt possible, et d'autre part, une prise de contact et une collaboration en amont des laboratoires avec la cellule PGR pour leur médicaments. [96]

### **2.2.2 Réunions de concertation et de suivi avec les laboratoires :**

Des réunions de concertation et de suivi sont organisées avec les laboratoires, à leur demande ou à l'initiative de l'ANSM.

L'objectif des échanges lors de ces réunions est de considérer la pertinence :

- d'adapter le plan de minimisation des risques à partir des éléments-clés du PGR européen et d'identifier les études post-AMM européennes dans lesquelles la France est impliquée.

- de définir les mesures spécifiques nationales à envisager lorsque le médicament ou l'indication concernée répond à l'un des critères de sécurité.[95,94]

### **2.2.3. Suivi national de pharmacovigilance et interaction avec les réseaux de pharmacovigilance / pharmacodépendance / Toxicovigilance :**

Le suivi national suit la procédure d'une enquête officielle de pharmacovigilance, il est mis en place pour les produits innovants lorsqu'un risque majeur a été identifié, lorsque les données de sécurité d'emploi sont insuffisantes ou lors d'une large utilisation.

Des échanges réguliers sur les données de pharmacovigilance, de prescription et d'avancement des études post-AMM peuvent être organisés pour les produits particulièrement sensibles associant la cellule PGR, le département de pharmacovigilance, les responsables du suivi national et le laboratoire. [95]

**CHAPITRE 5**

**IMPACTS, PROBLEMES ET LIMITES DES**

**SYSTEMES DE GESTION DE RISQUES**

## **I. Impacts des systèmes de gestion de risques:**

### **1. La santé :**

Le concept de gestion de risques est conforme aux règles d'éthique, de développement et de commercialisation de médicaments. En principe, il peut fournir une approche systématique pour permettre aux médicaments de réaliser leurs bénéfices de la réduction des maladies et de la souffrance, par conséquent, de contribuer à l'amélioration de la santé.

Malgré les efforts des autorités locales pour trouver le juste équilibre entre la promotion de la santé publique en accélérant le processus d'approbation des médicaments et protéger les patients des médicaments ayant des profils de sécurité inacceptable, il faut parfois plusieurs années d'expérience post-AMM pour détecter les problèmes qui justifient l'application de la gestion des risques, voire le retrait d'un médicament. [97, 98,99]

### **2. La prescription des médicaments:**

Lorsque la gestion des risques prévoit d'améliorer l'accès aux médicaments qui, autrement, auraient échoué à être approuvé, elle améliore son accès pour les médecins. Mais même lorsque de tels plans réduit son accès aux médecins, par exemple, en limitant les situations pour lesquelles les médecins peuvent prescrire ce médicament. [100]

Ce point devrait être un élément d'évaluation du rapport bénéfices/risques pour tout système de gestion de risques ainsi considéré, et les décisions concernant le degré d'accès des médecins doivent d'abord être considérées comme importantes par rapport à leurs impact final sur le bien-être des patients. De toute évidence, les patients sont servis, que les mains de leur médecin se trouvent attaché par des règlements de prescription trop restrictive ou qui qu'il exerce sans aucune restriction ses habitudes de prescription. [101]

### **3. L'accès au soins médicamenteux:**

Rien ne crée un plus grand obstacle à l'accès à un médicament que l'échec de l'autorisation de sa mise sur le marché, et il est clair que dans des cas, la disponibilité des plans de gestion des risques a rendu plus facile d'obtenir l'autorisation d'un médicament qui, autrement, aurait été impossible.

Les plans de gestion de risques peuvent créer des obstacles à l'accès à un médicament en augmentant son coût, de cette façon, il sera accessible aux patients à haut revenu seulement, alors qu'il devrait être accessible même aux patients à faible revenu. En outre, même si un plan de gestion des risques crée des obstacles à l'accès, une discussion approfondie de ces obstacles peut conduire à des stratégies pour les réduire.[102]

#### **4. Le coût de la médication:**

L'innovation dans les produits pharmaceutiques nécessite souvent des engagements à long terme et coûteux dès la recherche jusqu'au développement. Ces coûts sont justifiés et payés par les laboratoires sur le principe que le produit innovant sera commercialement viable. Les innovations sont accablées par les exigences ou les règlements qui augmentent les coûts suffisamment pour décourager la consommation, il peut être difficile de développer un marché pour les nouveaux produits. [101,97]

Un nouveau médicament qui propose des avancées significatives dans le rapport bénéfices/risques, peut être plus coûteux en raison de la charge de son développement et de la fabrication, et les coûts supplémentaires de charges de gestion des risques sur les prescripteurs qui ne peuvent pas être remboursés.

Les firmes pharmaceutiques qui développent des médicaments innovants qui présentent des moindres risques sont désormais confrontées à des retards d'approbation potentiels en raison des exigences imprévus de gestion de risques.

Aux USA, les industriels financent la gestion de risques en soutenant directement les coûts de mise en œuvre et de maintien de la gestion de risques, mais ils assument également des coûts indirects importants. Les coûts indirects comprennent les retards dans l'autorisation de commercialisation, en attendant que le système de gestion de risques est développé et jugé satisfaisant par la FDA, ainsi le potentiel compétitif du médicament sur le marché est diminué. [97]

Enfin, les systèmes de gestion des risques viennent également à un coût et ceci peut pousser les entreprises pharmaceutiques à employer ce coût accru comme raison d'augmenter le prix des médicaments. [102]

## **II. Problèmes et limites des systèmes de gestion de risques :**

### **1. L'exécution et mise en place:**

Des difficultés pratiques de mise en œuvre de la gestion des risques atteignent plusieurs niveaux de la prestation de soins de santé. Cliniques générales ou spécialisées, cabinets de médecins, pharmacies et d'autres organismes, qui sont déjà en sous-effectif, ne peuvent pas être tenus de fournir rapidement des réponses complètes aux demandes de renseignements sur la sécurité. [103]

Les autorités réglementaires varient aussi considérablement dans leur capacité et leur volonté à soutenir la gestion de risques, ou même pour se concerter avec les laboratoires pour la conception et la mise en œuvre des plans de gestion de risques afin d'aborder les problèmes régionaux [97].

Des différences sont notées dans les dates de l'approbation et de révision des REMS et des PGR pour un même produit, mais ceux-ci sont habituellement motivées par le calendrier de début de commercialisation et les nouvelles informations qui seront disponibles par la suite. [73]

D'autres différences sont aussi à noter au sein de l'union européen, à cause de la diversité des systèmes de soins de santé dans les 27 États membres de l'UE que supervise l'EMA, la mise en œuvre d'une approche standard pour la surveillance et l'évaluation est actuellement à la fois pratiquement et politiquement difficile. [73]

Il est cependant indispensable de savoir que le point de départ pour tous les acteurs est de reconnaître que une gestion de risques efficace exige un effort concerté de toutes les parties intéressées pour assurer la disponibilité de nouveaux médicaments pour les patients qui en ont besoin tout en minimisant leur risques.[97]

## **2. La collecte des données de sécurité:**

La collecte des données de sécurité est la base de toute activité de surveillance, c'est la raison pour laquelle les principaux objectifs d'un système de gestion de risques doivent être clairs, pertinents et mesurables. Dans le cas contraire, cela permettrait l'inefficacité des activités de gestion de risques et les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de réglementation continueront alors de croire qu'ils ont réussi à cerner les risques d'un produit tandis que ni la sécurité des patients ni le rapport bénéfices/risques n'est améliorée dans de telles circonstances. [104]

Quand un problème grave de sécurité post-AMM se pose, impliquant des dizaines sinon des centaines de milliers de patients traités chaque année, l'impérative de protéger les patients du danger devient plus urgente. Le recours à des méthodes non testées ou non prouvées de gestion de risques destinées à atténuer les risques ou optimiser le rapport bénéfices/risques, pourrait être considéré comme inapproprié ou contraire à l'éthique, même dans de telles circonstances. L'obligation de recueillir des données fiables, pertinentes et analysable, permettant de déterminer si un programme de gestion de risques est un véritable traitement de la question de la sécurité, augmente également en importance. [105]

De même, lors de la conduite des études épidémiologiques, soumettre les patients à un danger potentiel d'une thérapie prouvée ou non prouvés, sans recueillir les données appropriées, serait considéré comme scientifiquement inapproprié et inacceptable. Pourtant, à ce jour, les programmes de gestion de risques les plus adoptées n'ont pas réussi à recueillir les données appropriées ou même d'insister pour qu'il soit collecté. [11, 14].

## **3. La transparence avec le public:**

Une limite importante est le manque de données accessibles au public concernant les aspects les plus significatifs des plans de gestion de risques. L'information fait particulièrement défaut dans le domaine des activités supplémentaires de pharmacovigilance. Les données sur les systèmes de gestion de risques manquent souvent d'informations ou simplement d'une description sur les études entreprises.

Les programmes éducatifs, tels que les guides de médication, pour les prestataires de soins et les patients sont pauvres en termes de contenu, Il ya donc un risque tangible que ces outils de gestion de risques pourraient devenir un outil de promotion au lieu d'améliorer la sécurité de l'utilisation des médicaments [70].

Les conditions minimales pour une réelle transparence implique des données accessibles au public sur les activités de pharmacovigilance proposées, les protocoles d'étude particulièrement complets et des échéances précises pour leur développement, ainsi que de plus amples renseignements sur les programmes d'informations aux prestataires de soins et aux patients.[104,105].

#### **4. L'harmonisation entre les pays:**

En Europe, l'EMA a la responsabilité de l'autorisation de la plupart des nouveaux médicaments dans l'Union européenne, mais l'exécution d'un plan de gestion de risques se fait séparément par chaque pays de l'Union Européenne dans son territoire. Le résultat pratique est que des activités additionnelles de gestion de risques peuvent être exigées au niveau individuel de chaque pays de l'UE [97].

Un bon exemple de ce cas est présenté dans l'action entrepris face aux problèmes de sécurité liés à l'utilisation de la Pioglitazone, La FDA et l'EMA ont examiné les rapports bénéfices/risques en juin 2011 pour une décision sur le statut de commercialisation du produit, toutefois, l'Agence française du médicament (Afssaps) a suspendu son utilisation dès le 11 juillet 2011, en attendant l'examen des preuves disponibles [73]

Un autre exemple de différence dans les décisions est la Rosiglitazone, qui après des années de commercialisation et la survenue d'effets cardiaques graves, l'EMA a demandé, en 2010, le retrait des spécialités contenant de la Rosiglitazone, alors que la FDA les a placés, en décembre 2008, sous un REMS particuliers pour la Rosiglitazone[74]

En 2009, en vertu d'accords de confidentialité entre l'EMA et la FDA, l'EMA et la FDA devaient intensifier les discussions bilatérales sur les initiatives de gestion des risques spécifiques proposées pour les nouveaux médicaments et de les présenter dans des réunions

bilatérales. Lors de ses réunions, Les industries pharmaceutiques européennes et américaines se sont invitées à mener des études visant à comparer les approches américaines et européennes de gestion des risques (par exemple, E2E, les directives EU-RMP, REMS, etc.) et d'identifier les possibilités de convergence). [59]

D'autres discussions informelles entre la FDA et l'EMA ont eu lieu en 2010 au sujet de la directive européenne de gestion des risques qui a été révisé et partagé avec la FDA avant la consultation publique. Cette révision de la directive européenne de gestion des risques propose des renseignements sur le PGR qui est présenté dans un format modulaire, ce qui permettra l'utilisation des parties «communes» du PGR pour les soumissions à d'autres autorités réglementaires. [106]

Dans un avenir proche, il y aura une plus grande collaboration entre la FDA et l'EMA pour harmoniser la réglementation, y compris les exigences pré-AMM et post-AMM de sécurité. [107,108] Un exemple est l'adoption en 2007 d'une demande commune FDA-EMA de statut pour les médicaments dits orphelins. Une application (demande d'AMM) commune est utilisée dans les deux territoires, ce qui simplifie le processus pour les développeurs des médicaments qui ciblent les maladies rares. [109]

## **5. Communication des informations :**

Fournir des informations relatives aux risques est une étape cruciale, si les informations de sécurité ne parviennent pas à atteindre les professionnels de santé et les patients dans des délais adéquats, le système de gestion de risque et la pharmacovigilance elle-même perdent de leur importance. Certains éléments d'information qui sont traités et font l'objet de déclarations publiques, ne sont pas claires [106,105]

Un exemple illustrant cela est le Rimonabant, pour lequel des avertissements telles que la contre-indication d'utilisation chez des personnes souffrant déjà de dépression, les patients pour qui des antidépresseurs sont contre-indiqués, ou chez les patients épileptiques, un changement répétés de mises en garde dans le RCP ne semble pas protéger les patients de façon adéquate. [103]

Bien que plusieurs efforts cherchant à harmoniser la taille, l'organisation et le contenu des outils de communication dans le cadre d'un système de gestion de risques, le RCP européen demeure plus résumé concernant le développement clinique, les mises en garde, précautions, effets indésirables, ...etc, alors que la notice patient américaine a tendance à être plus exhaustifs que le RCP. La perception du risque peut donc être considérée comme différente entre la notice patiente aux États-Unis et le RCP de l'UE [73]

#### **6. Limites spécifiques au système REMS :**

Les activités les plus contestables ,dans le cadre d'une stratégie REMS, proposées aux pharmaciens et aux professionnels de santé sont les systèmes de distribution limités des médicaments à haut risque permettant la prescription que par certains spécialistes bien informés et la distribution par des pharmacies spécialisées désignées qui peuvent vérifier l'utilisation appropriée et la compréhension du patient des risques. Les Pharmaciens se plaignent que de tels systèmes orientent les patients loin de pharmacies régulières. [110]

Il y a un accord général que les produits génériques et princeps devraient employer un système de gestion à risques partagés pour éviter des approches multiples inutiles. Atteindre ce but, cependant, soulève des questions au sujet de qui gère le programme et comment les coûts devraient être partagé. [111]

**CHAPITRE 6**

**LA PHARMACOVIGILANCE ET LA GESTION DE  
RISQUES AU MAROC**

## **I. Historique:**

Le système marocain de pharmacovigilance destiné à recueillir les informations sur les effets indésirables médicamenteux repose sur la déclaration par les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique des événements liés à la consommation des médicaments [112]

Au Maroc, les premières tentatives d'implantation de la Pharmacovigilance ont débuté au niveau académique au sein des deux Facultés de Médecine de Rabat et de Casablanca.

En 1989, il y a eu la création du Centre National de Pharmacovigilance en même temps que le Centre Anti-Poison du Maroc à l'Institut National d'Hygiène, bénéficiant ainsi des mêmes locaux et des mêmes moyens humains et matériels.

Le Centre est sous la responsabilité d'un médecin enseignant en Pharmacologie. Il est composé d'un personnel pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, scientifiques, statisticiens, documentaliste, informaticien).

En 1992, La circulaire ministérielle N°2 DR/10 a été établie, elle reconnaît le Centre marocain de Pharmacovigilance (CMPV) et incite les professionnels de Santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments.

La même année, le CMPV a été le premier centre Africain et Arabe à être admis comme membre du Centre collaborateur de l'O.M.S pour la surveillance des Effets Indésirables des Médicaments (Uppsala Monitoring Centre : UMC).

En 1997, la circulaire Ministérielle 3DMP du 28 janvier 1997 crée la commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) au sein de la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

En 1998, le CMPV est nommé point focal pour le recueil des réactions indésirables aux vaccins. En 1999, une circulaire Ministérielle oblige les Professionnels de santé à la déclaration des Effets indésirables des vaccins. [113]

## **II. Les intervenants dans système de pharmacovigilance marocain :**

### **1. Le Centre National de Pharmacovigilance :**

Le Centre National de Pharmacovigilance travaille en tandem avec le Centre Anti Poison du Maroc avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement. Il a pour mission, de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du système national de pharmacovigilance et de gérer les moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des structures régionales de pharmacovigilance. Il définit les orientations de la pharmacovigilance et veille au respect des procédures de bonnes pratiques de pharmacovigilance.

### **2. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance :**

La structure qui s'occupera de la pharmacovigilance régionale doit être intégrée dans l'observatoire de santé régional.

Le responsable de la structure régionale est nommé parmi les médecins et/ou les pharmaciens pharmaco-toxicologues ou à défaut de professionnels de santé ayant bénéficié d'une formation en pharmacologie et en pharmacovigilance.

Le responsable de la cellule doit avoir les compétences exigées ou se former pour. [114]

### **3. Le Comité Technique de Pharmacovigilance :**

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour missions de :

- constituer une cellule permanente de spécialistes en Pharmacologie et d'experts cliniciens pouvant, en cas d'effets indésirables sérieux, évaluer les risques encourus par l'homme et proposer les mesures à prendre à la Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au Centre National de Pharmacovigilance,
- préparer les travaux de la commission nationale,

- programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner les résultats,
- répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par le Ministre de la Santé,
- planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre.

Le comité technique est présidé par le directeur du centre national de pharmacovigilance et compte dans ses membres : Les directeurs des centres régionaux de pharmacovigilance, 6 experts médecins spécialistes; 3 pharmaciens; 3 pharmacologues; 3 toxicologues; et un épidémiologiste. [115]

#### **4. La Commission Nationale de Pharmacovigilance :**

La Commission Nationale est l'instance officielle consultative.

La Présidence est assurée par la direction du médicament et de la pharmacie, et sur sa demande, la Commission se réunit chaque fois qu'il est saisi par le centre national de pharmacovigilance et chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour. [112]

#### **5. L'industrie pharmaceutique :**

Tout laboratoire pharmaceutique a pour responsabilité éthique de collecter, d'évaluer et de transmettre au centre national de pharmacovigilance tout événement indésirable associé à l'utilisation de ses produits qu'ils soient commercialisés ou en cours de développement.

Afin d'assumer ses obligations et ses responsabilités en matière de pharmacovigilance, le responsable de la mise sur le marché du médicament doit avoir à sa disposition au sein de l'entreprise de façon permanente et continue une personne responsable de la pharmacovigilance. [116,117]

Néanmoins, aucun texte de loi ne donne explicitement des renseignements sur la façon dont les activités de la pharmacovigilance doivent être gérées ou planifiées par les industriels. Dans le décret n°2-76-266, toute demande d'agrément d'une spécialité pharmaceutique doit inclure une documentation sur les essais physicochimiques, toxicologiques, biologiques, et cliniques [118], mais le requérant n'est pas tenu d'y inclure une planification des activités de la pharmacovigilance.

## **6. Les Professionnels de santé :**

Les médecins, les chirurgiens dentistes, les pharmaciens ainsi que les infirmiers et les sages femmes doivent collaborer à la sécurité d'emploi des médicaments dans notre pays, pour cela ils doivent :

- Notifier à un centre de pharmacovigilance (national ou régional), le plus rapidement possible, toute présomption d'effets indésirables en rapport avec l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments, toute observation d'abus ou de mésusage et, tout autre effet qu'ils jugent pertinent de déclarer (syndrome de sevrage, erreur thérapeutique, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, réaction résultant d'un produit défectueux).
- Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant, afin de documenter l'observation initiale.
- Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
- Coopérer avec les centres de pharmacovigilance, notamment dans le cadre des enquêtes
- Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre. [117,118]

## **7. Le Public :**

Le public contacte le CMPV pour diverses raisons soit pour obtenir des informations sur l'innocuité d'un produit de santé, ou bien pour savoir si le produit de santé serait à l'origine de l'apparition d'un événement indésirable . [113]

## **III. Le système de pharmacovigilance et la gestion d'alertes :**

Au Maroc, l'évaluation des problèmes de sécurité et la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments n'est pas planifiée par un système bien défini. La pharmacovigilance est basée sur la notification spontanée par les professionnels de santé et les patients à moindre échelle, et les alertes déclenchées par les instances étrangères de la pharmacovigilance, d'où la passivité de la pharmacovigilance au Maroc.

Néanmoins, le système marocain de pharmacovigilance reste capable d'identifier et gérer les alertes nationales (recueillis par la notification spontanée) et internationales (à partir des bases de donnée communes des informations de sécurité) sur les produits de santé. [121,120]

Cette gestion d'alerte adopte un principe proche d'une gestion de risques, représenté dans les étapes suivantes:

- Identifier les risques ou les problèmes de sécurité,
- Évaluer les données recueillies,
- Déterminer et adopter des mesures préventives,
- Contrôler et examiner l'efficacité des mesures entreprises.

### **1. La collecte et l'identification:**

Le CMPV étant membre collaborateur du centre international OMS de pharmacovigilance (UMC) reçoit les alertes sur les produits de santé à travers le réseau international d'information de la pharmacovigilance. Le CMPV d'autre part du fait de la collecte et de la gestion de la banque de données nationale des effets indésirables médicamenteuses est capable de déclencher des alertes nationales.

Les données étant recueilli et le risque identifié, les informations sur les cas pertinents à étudier, qui y sont attachés sont acheminés à la commission nationale de pharmacovigilance. [113,122]

### **2. L'évaluation :**

Le Comité technique de Pharmacovigilance analyse les cas graves d'effets indésirables liés à l'utilisation des produits de santé colligés par le CMPV ou rapportés au niveau international et propose à la commission nationale de pharmacovigilance les cas pertinents à étudier.

La commission Nationale de pharmacovigilance, veille à ce que toute alerte émanant du CMPV ou des instances internationales soit rapidement analysée et évaluée pour une attitude pratique afin d'assurer la sécurité de la santé publique. [122]

### **3. Détermination et adoption des mesures préventives :**

Après l'étude du dossier, la commission Nationale de pharmacovigilance fait des propositions à Monsieur le Ministre de la santé, sur les mesures préventives qui peuvent être prise pour minimiser le risque identifié, qui prend la décision finale.

Cette décision sera adoptée, par la suite, par les différents intervenants dans le système de pharmacovigilance au Maroc. [113]

Malgré la sous notification des effets indésirables des médicaments, le Centre Marocain de Pharmacovigilance depuis sa création en 1989 a généré plusieurs signaux. Ces signaux ont abouti à plusieurs actions correctrices [122]:

#### **a) Réduction des erreurs médicamenteuses et de prescription :**

- ✓ Prescription des médicaments par des professionnels habilités
- ✓ Diagnostic clinique et para clinique précis
- ✓ Respect des règles de sécurité d'utilisation des médicaments (EI, Interactions médicamenteuses, Contre-indication, Précautions d'emploi...)
- ✓ Ordonnance écrite, lisible, précise, complète, sans ambiguïté.

#### **b) Réduction des erreurs due à l'automédication. [128,127]**

#### **c) Amélioration de l'acte de délivrance:**

- ✓ Des médicaments sur ordonnance, par une analyse pharmaceutique de l'ordonnance et la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage des médicaments
- ✓ Des médicaments de conseil, en faisant un diagnostic précis des symptômes objet de la demande, conseiller le médicament le plus adapté, interdire de donner les médicaments inscrits dans un tableau, et être capable de détecter si des symptômes en apparence bénins ne sont pas liés à une maladie plus grave

#### **d) Actions spécifiques sur le médicament :**

- ✓ Enquête
- ✓ Modification des RCP
- ✓ Suspension d'AMM
- ✓ Retrait du marché [121]

**e) Action sur l'utilisation du médicament :**

- ✓ Renforcement de la réglementation
- ✓ Amélioration du système de santé
- ✓ Formation et information des professionnels de santé
- ✓ Education et sensibilisation des patients [113,127]

Le tableau qui suit résume quelques situations d'alerte de sécurité et les actions entreprises.

<b>Année</b>	<b>Produit mis en cause</b>	<b>Motif</b>	<b>Décision</b>
2002	Vaccin BCG	Erreur programmatique: utilisation de 10 doses par sujet vacciné	Mailing aux médecins du secteur privé
2003	Méthylergométrine	Erreur Thérapeutique : même ordonnance pour la mère et le nouveau-né prêtant confusion du traitement de chacun.	Lettre pour les maternités
2004	Corticoïdes	Mésusage: utilisé comme stimulant de l'appétit	Courrier Pharmaciens Lettre au Ministère Intérieur
	Cyproheptadine	Mésusage: utilisé comme stimulant de l'appétit	Courrier Pharmaciens Refus nouvelles AMM
	Dontomycine	Publicité erronée : utilisé comme antalgique alors que c'est un antibiotique	Courrier Laboratoire
	Rinomycine	Non respect des Recommandations d'usage pour l'utilisation des alpha-adrénergiques.	Modification RCP
2005	Flucloxacilline Injectable	Effets graves: nécroses Cutanées	Modification du RCP
2008	Mycophenolate mofétil	Nouvelles données de sécurité : effets tératogènes	Modification du RCP
2008	Biphosphonates	Complications bucco-dentaires et osseuse grave	Modification du RCP
2009	Métoclopramide	Erreur de posologie: Syndrome extrapyramidal	Inscrire le Métoclopramide sur la Liste I. Modification du RCP
2010	Dextropropoxyphène	Risque de toxicité cardiaque	Retrait du marcher
2010	Rosiglitazone	Complications cardio-vasculaire	Retrait du marcher
2010	Benfluorex	Risque d'apparition ou d'aggravation de valvulopathies	Retrait immédiat
2013	Association Éthinylestradiol et Cyprotérone	Risque de thrombose	Retrait du marcher

Tableau N°5 : Situations et les actions entreprises en matière de pharmacovigilance [122,123,124,125,126].

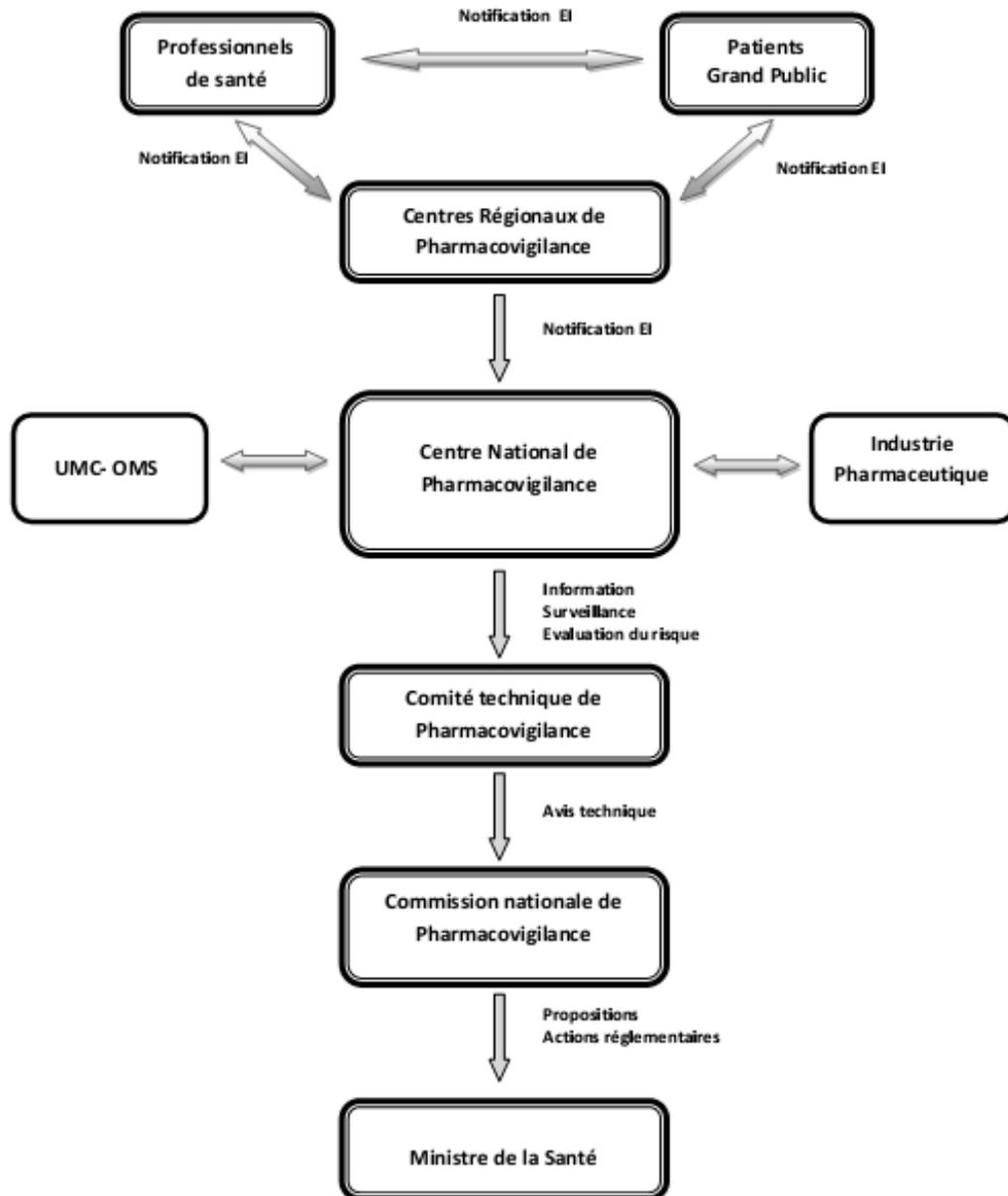


Figure N°2 : Déclenchement et gestion d'une alerte au Maroc [112]

## CONCLUSION :

Chaque produit médicamenteux efficace est associé à des risques connus ou non connus. La détection, l'évaluation, la réduction et la communication, sont les éléments essentiels de la gestion des risques qui, par sa mise en place au sein d'un système de la pharmacovigilance, peut réduire l'impact des risques liés à l'utilisation des médicaments.

La gestion des risques est traitée différemment d'un pays à l'autre. Les États-Unis, le Japon, les états membre de l'union européenne, ont mis en place des systèmes de gestion des risques, ce qui illustre l'importance croissante de l'introduction de la gestion des risques et plus particulièrement des activités de minimisation des risques.

Il est dans l'intérêt des patients, de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires que le médicament ait moins de risques et plus d'avantages lors de sa prise, les systèmes de gestion de risques tels que les "REMS" au États-Unis et le "EU-RMP" en Europe le "RMP" au Japon peuvent y contribuer. Ils ont également exigé aux développeurs de médicaments à prendre davantage en considération la façon dont les patients peuvent éviter les effets indésirables, en prêtant attention à des critères tels que les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi.

Beaucoup de progrès ont été réalisés, mais certains aspects ont encore besoin d'être amélioré:

- les données de sécurité manquent souvent d'actualisation et sont basés principalement sur ou identique aux informations de sécurité disponible au moment du dépôt de la demande.
- Des mesures de pharmacovigilance renforcées: la pharmacovigilance de routine peut être suffisante pour certains médicaments, mais des mesures souvent supplémentaires sont nécessaires.
- Une meilleure évaluation de la nécessité de la minimisation des risques: Il y a souvent peu ou pas d'évaluation explicite de la nécessité de minimisation du risque et aucune raison-d'être est offert pour les outils de réduction des risques est proposée.

- Le partage d'informations et de données sur les effets indésirables des médicaments et aussi les expériences post-AMM entre les différents pays et les organismes internationaux (ex : UMC-UPPSALA).

Au Maroc, l'instauration d'un système de gestion de risques s'avère nécessaire, et les bases qui vont régir ce système devront s'inspirer de l'expérience internationale, tout en étant conscient que chaque pays développe son système en intégrant des structures déjà fonctionnelles.

Un modèle convenable de gestion de risques pour le Maroc devrait privilégier :

- Un renforcement technique des structures déjà existantes, ex: Administration, laboratoires, centre de pharmacovigilance,...etc.).
- L'amélioration de la coordination entre les différents intervenants dans la pharmacovigilance.
- La mise en place d'un organisme unique chargé de la surveillance et l'évaluation des données de la sécurité des médicaments, qui soit indépendant de toute pression politique ou économique.
- Implication politique de l'état sur le plan financier afin de permettre au centre de pharmacovigilance la mise en œuvre de tous les outils nécessaires à son fonctionnement, et l'atteint de ses objectifs.

## ANNEXE N°1 : Médicaments sous un système de gestion de risques REMS aux USA [128]

PRINCIPE ACTIF (DCI)	ELEMENTS REMS	MODIFICATION
$\alpha$ -Epoetine	Guide de médication, Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
$\alpha$ -Darbepoetine	Plan de communication, Guide de médication, description du système de mise en place, ETASU	Oui
$\alpha$ -Alglucosidase	Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
CH-Collagenase	Plan de communication	Non
Alosterone Hydrochloride	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Alvimopan	Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Ambrisentan	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Analgésiques opioïdes à libération prolongée	Guide de médication, ETASU	Oui
Apixaban	Plan de communication	Non
Belatacept	Guide de médication, Plan de communication	Non
Bosentan	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Buprenorphine	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Bupropion Hydrochloride	Guide de médication	Oui
Clozapine	ETASU, description du système de mise en place	Non
Corticotropine	Guide de médication	Non
Dalfampiridine	Plan de communication	Oui
Denosumab	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Dofetilide	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Dronedarone	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Ecallentide	Plan de communication	Oui
Eculizumab	Guide de médication, ETASU	Oui
Eltrombopag	Plan de communication	Oui
Emtricitabine+Tenofovir disoproxil fumarate	Guide de médication, ETASU	Non
Exenatide	Plan de communication	Non
Ezogabine	Plan de communication	Oui
Fentanyl à libération transmucoale immédiate	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Fingolimod	Plan de communication	Oui
Formeterol fumarate	Plan de communication	Non
Icodextrine	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Indacaterol maleate	Plan de communication	Non
Ipilimumab	Plan de communication	Oui
Isotrétinoïne	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Lenalidomide	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Liraglutide	Plan de communication	Oui
Lomitapide	ETASU, Système de mise en place	Non
Loxapine	Plan de communication, ETASU, Système de mise en place	Non
Metoclopramide	Guide de médication	Non
Mifepristone	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Mipomersen	ETASU, description du système de mise en place	Non
Mycophenolate	Guide de médication, ETASU	Non
Naltrexone	Guide de médication	Oui
Natalizumab	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Nilotinib	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Olanzapine	Guide de médication, Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Peginesatide	Plan de communication	Non
Pegloticase	Plan de communication	Oui

Phentermine+topiramate	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Pomalidomide	ETASU, description du système de mise en place	Non
Propoxyphène	Guide de médication	Non
Pubrenorphine+Naloxone	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Rivaroxaban	Plan de communication	Oui
Romiplostim	Plan de communication	Oui
Rosiglitazone	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Non
Subutramine Hydrochloride	Guide de médication	Non
Tapentadol	Guide de médication, Plan de communication	Non
Teduglutide	Plan de communication, ETASU	Non
Telavancine	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Teriparatide [ADNr]	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Testosterone	Guide de médication	Oui
Tetrabenazine	Plan de communication	Oui
Thalidomide	Guide de médication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Ticagrelor	Guide de médication, Plan de communication	Oui
Tocilizumab	Plan de communication	Oui
Tofacitinib	Guide de médication, Plan de communication	Non
Vandetanib	Guide de médication, Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Varenicline	Guide de médication	Oui
Vigabatrine	Guide de médication, Plan de communication, ETASU, description du système de mise en place	Oui
Ustekinumab	Plan de communication	Oui

ANNEXE N°2 : Médicaments sous un système de gestion de risques EU-RMP en Europe [127]

MEDICAMENT	ACTIVITES MISE EN PLACE
Abatacept	études épidémiologiques/registre des grossesses aux États-Unis et en Europe carte de surveillance du patient
Ac zolédronique	Etudes post-AMM/Document d'information aux patients Enquête nationale(France) de pharmacovigilance
Agomélatine	étude épidémiologique post-AMM documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients
Alitrétinoïne	documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients surveillance renforcée
Ambrisentan	étude observationnelle restriction du cadre de prescription programme de formation aux professionnels de santé matériels d'éducation aux professionnels de santé et aux patients programme de distribution contrôlée
Bosentan	Etude cohorte programme d'information/éducation aux professionnels de santé et patients
Bromure méthylnatrexone	étude randomisée en double aveugle/études d'utilisation en Europe et aux USA matériels d'éducation aux professionnels de santé
Budésénone/ Formetérol	Etudes post-AMM/études d'utilisation programme d'éducation et d'information aux professionnels de santé documents d'informations aux patients
Canakinumab	registre des patients/matériels d'éducation pour les prescripteurs
Certolizumab	Etudes épidémiologiques/Documents d'information aux professionnels de santé matériel d'éducation aux patients
Conestat alpha	étude de sécurité post-AMM documents d'informations aux professionnels de santé matériels d'éducation aux professionnels de santé et aux patients
Dabigatran	études randomisées (Pradaxa® vs Warfarine) étude clinique randomisée (Pradaxa® vs énoxaparine)/études observationnelles
Déférasirox	étude auprès des prescripteurs/sites sentinelles/enquête d'utilisation registre pédiatrique internationales documents d'information aux prescripteurs hospitaliers et aux patients
Dégarelix	études de suivi/étude post-AMM internationales matériel d'éducation aux professionnels de santé
Dexaméthasone	surveillance renforcée/prolongation des études de phase III étude observationnelle matériels d'éducation aux professionnels de santé et aux patients
Dronédarone	études d'utilisation et de prescription/études de sécurité observationnelles
Duloxétine	études post-AMM/étude de pharmacodynamie administrée avec la warfarine surveillance renforcée/Etude nationale d'utilisation
Eltrombopag	Etudes épidémiologiques matériels d'éducation aux professionnels de santé et aux patients
Etravirine	étude européenne Regiscar/participation au registre US/étude cohorte D.A.D
Etoricoxib	Etudes observationnelles Surveillance renforcée avec un suivi national(France) Etude d'utilisation/ Documents d'information aux prescripteurs et aux patients
Exenatide	Etudes post-AMM (ex: co-morbidité, populations non étudiées) Documents d'information aux prescripteurs et aux patients Surveillance renforcée avec un suivi national(France) programme d'éducation des patients
Fentanyl	sécurisation du produit et de l'accès au produit Document d'information aux professionnels de santé et des patients Etude post-AMM Suivi des rapports de l'EMCDDA ou OEDT La restriction du cadre de prescription et de délivrance Lettre d'information aux professionnels de santé

fingolimod	Étude d'extension des essais cliniques de phase III Etude post-AMM Registre de suivi des grossesses Suivi national de pharmacovigilance
Iraglutide	Etudes post-AMM/registre aux Etats-Unis
Ivabradine	études post-AMM enquête européenne de prescription surveillance renforcée
Lacosamide	Etudes observationnelle et multicentrique registre international de suivi des grossesses
Lénalidomide	matériels d'éducation aux professionnels de santé et aux patients en Europe étude post-AMM suivi de pharmacovigilance/enquête de prescription en France
Lepatinib	Etudes post-AMM/suivi de pharmacovigilance en France documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients
Maraviroc	surveillance renforcée/ surveillance spécifique de grossesse étude observationnelle internationale matériel d'éducation aux professionnels de santé
Mécasermine	étude de cohorte observationnelle/étude de sécurité d'emploi
Micafungine	surveillance spécifique/suivi renforcé étude de pharmacocinétique/étude observationnelle de cohorte
Natalizumab	étude d'extension d'essais de phase III/étude épidémiologique post-AMM/surveillance renforcée
Nimésulide	surveillance renforcée documents d'informations aux professionnels de santé
Olanzapine	étude observationnelle prospective information des professionnels de santé suivi national de pharmacovigilance
Orlistat	Enquête de surveillance européenne/Une notice et un étiquetage spéciaux Etudes auprès des pharmacies/lettre d'information aux médecins généralistes
Oxybate Na	deux études de sécurité d'emploi renforcement des obligations de déclaration pendant la 1 <sup>ère</sup> année conditions de prescription et de délivrance une permanence téléphonique de l'information médicale carnet de suivi des patients surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients
Pioglitazone	Surveillance renforcée / Documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients
Pramipexole	Surveillance renforcée / Documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients
Prasugrel	Surveillance renforcée études observationnelles/Inclusion/de sécurité Documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients
Raltégravir	surveillance renforcée national et européenne/étude observationnelle surveillance spécifique de grossesse
Ranibizumab	surveillance renforcée/études post-marketing/ étude d'utilisation programme d'éducation et d'information national et en Europe
Rivaroxaban	recueil exhaustif d'information étude de cohorte ouverte observationnelle étude d'utilisation suivi de pharmacovigilance en France
Romiplostim	registres de patients et études aux USA et dans les pays nordiques de l'Europe documents d'éducation et d'information aux professionnels de santé lettre aux prescripteurs/suivi national de pharmacovigilance étude de prescription
Ropinirole	Surveillance renforcée / Documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients
Rotigotine	Surveillance renforcée / Documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients
saproptérine Dichlorhydrate	registre des patients/étude avec un suivi de 7 ans études de pharmacocinétique et de pharmacovigilance

Saxagliptine	questionnaires de pharmacovigilance/études cliniques additionnelles suivi de la tolérance études pharmaco-épidémiologiques/suivi national de Pharmacovigilance
Sitagliptine	études randomisées en double aveugle enquête de prescription au Royaume-Uni, en Allemagne et en France registre de femmes enceintes aux Etats-Unis étude clinique de phase IV de morbi-mortalité
Testostérone	enquête auprès des prescripteurs (Royaume-Uni)/études observationnelles surveillance renforcée/étude d'utilisation programme d'éducation et d'information pour prescripteurs
Thalidomide	programme d'information aux professionnels de santé et aux patients surveillance de l'utilisation hors AMM suivi de pharmacovigilance en France/observatoire des prescriptions documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients
Tocilizumab	surveillance spécifique/Etudes post-AMM Documents d'information aux professionnels de santé et aux patients
TOXINE BOTULINIQUE A ou B	pharmacovigilance renforcée/ études d'utilisation en France programme d'éducation et d'information aux professionnels de santé et patients
Trimétazidine	Surveillance renforcée / Documents d'information aux professionnels de santé
Ulipristal	études observationnelles/étude rétrospective étude pharmacocinétique chez des femmes allaitantes/registre européen
Ustekinumab	Etudes post-AMM avec une étude observationnelle française Registres de suivi de patients documents d'informations aux professionnels de santé et aux patients
Vaccin Anti-HPV	Etudes épidémiologiques en Europe surveillance pro-active en France
Varéniciline	Etudes épidémiologiques Surveillance renforcée avec un suivi national(France)
Vidagliptine	études observationnelle/études d'utilisation/études randomisées, multicentriques

Annexe N°3 : Exemple d'annulation d'obligation de REMS pour quelques médicaments [129]

MEDICAMENT	DATE D'ANNULATION DE REMS
Venlafaxine hydrochloride	31 juillet 2012
pioglitazone	17 mai 2012
Fluticasone+salmeterol	9 aout 2012
tiagabine	25 janvier 2012
Metoclopramide	14 mars 2012
Tolvaptan	14 septembre 2012
Venlafaxine hydrochloride	31 juillet 2012
salmeterol	9 aout 2012
Tiagabine	25 janvier 2012
armodafinil	13 janvier 2012
Oxycodone	25 janvier 2012

## Résumé

**Titre :** Les systèmes de gestion de risques liés aux médicaments

**Auteur :** Nouredine LAAZZABI

**Rapporteur :** Professeur Yahia CHERRAH

**Mots clés :** Pharmacovigilance, gestion de risques, effets indésirables, sécurité, médicament,

En réponse au retrait des médicaments au cours des dernières années, tels que la Benfluorex, la Troglitazone, ou la Rofécoxib, les autorités des différentes régions de l'ICH ont changé leur approche de la collecte de données de sécurité réactive à une approche de gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments plus proactive.

La gestion de risques est le processus consistant à évaluer les bénéfices et les risques d'un produit, suivie par l'élaboration et la mise en œuvre des outils pour limiter ces risques, l'objectif étant de maintenir les bénéfices tout en réduisant les risques autant que possible.

L'Union Européenne, les Etats Unis et le Japon ont mis en place indépendamment des systèmes de gestion de risques pour la surveillance de la sécurité des médicaments qui ont recadré le modèle traditionnel de pharmacovigilance.

L'application de tels systèmes a eu un impact à plusieurs niveaux, tel que la prescription, l'accès aux soins ou le coût de la médication. Néanmoins, des problèmes ont été notés au niveau de leur exécution et leur mise en place, la communication des informations au public, ou l'harmonisation entre les pays.

Au Maroc, le système de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée, et bien qu'il est capable d'identifier et de gérer les alertes nationales et internationales, une adoption d'un système de gestion de risques s'avère nécessaire, et les bases qui vont régir ce système doivent s'inspirer de l'expérience internationale, tout en étant conscient des particularités du système de santé marocain

## Summary

**Title:** risk management Systems related to drugs

**Author:** Noureddine LAAZZABI

**Rapporteur:** Pr. Yahia CHERRAH

**Keywords:** Pharmacovigilance, risk management, adverse effects, safety, drug,

In response to drug withdrawal in recent years, such as Benfluorex, Troglitazone, or Rofecoxib, the authorities of different ICH regions have changed their reactive approach for collection of data safety to more proactively risk management approach.

Risk management is the process of assessing the benefits and risks of a product, followed by the development and implementation of tools to mitigate these risks, the aim is to maintain the benefits while reducing the risks much as possible.

European Union, United States and Japan have developed independently their risk management systems for monitoring drug safety which have cropped the traditional model of pharmacovigilance.

Implementation of such systems has an impact on several levels, as the prescribing, access to medical care and the cost of medication. However, problems have been noted with their execution and their implementation, the communication of information to the public, or harmonization between countries.

In Morocco, the pharmacovigilance system is based on spontaneous reporting, and although his capacity to identify and manage national and international alerts, an adaptation of a risk management system is necessary and basis that will govern the system should be based on international experience, while being aware of the particularities of Moroccan health system.

## ملخص

**العنوان:** أنظمة إدارة المخاطر المرتبطة بالأدوية

**الكاتب:** نور الدين العزابي

**المقرر:** الأستاذ يحي الشراح

**الكلمات الرئيسية:** اليقظة الدوائية، إدارة المخاطر، أعراض جانبية، سلامة دوائية، دواء

ردا على سحب الأدوية من الأسواق في السنوات الأخيرة، غيرت بلدان مجموعة ICH نهجها في جمع بيانات السلامة الدوائية، إلى مفهوم أكثر استباقية في إدارة المخاطر الناتجة عن استعمال الأدوية.

إدارة المخاطر هي عملية تقييم فوائد ومخاطر المنتج، من خلال إعداد وتنفيذ أدوات للنقص من هذه المخاطر، وذلك بهدف الحفاظ على الفوائد مع تقليل المخاطر إلى أقصى حد ممكن.

الاتحاد الأوروبي، الولايات المتحدة واليابان وضعت بشكل مستقل أنظمة لإدارة المخاطر لرصد سلامة الأدوية و التي من شأنها إعادة تأطير النموذج التقليدي لليقظة الدوائية.

تطبيق مثل هذا النظام له تأثير على عدة مستويات، منها وصف الأدوية، الوصول إلى العناية الصحية، تكلفة الدواء، ومع ذلك، فقد لوحظت مشاكل في تنفيذها وتطبيقها، نقل المعلومات، أو التنسيق بين البلدان.

في المغرب، يقوم نظام اليقظة الدوائية على الإبلاغ التلقائي، وعلى الرغم من انه قادر على تحديد وإدارة التنبيهات الوطنية و الدولية للمخاطر، يبقى اعتماد نظام إدارة المخاطر أمرا ضروريا، وينبغي أن تستند القواعد التي تتحكم في هذا النظام على الخبرة الدولية، مع إدراك خصوصيات النظام الصحي المغربي.

## Bibliographie

1. T. Giezen, A. Mantel-Teeuwisse and H. Leufkens. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals. *Drug Safty* 2009; 32 (10): 811-817.
2. Bennett Levitan. Evaluating benefit–risk during and beyond drug development: An industry view. *Regulatory Rapporteur* 2012; 9(6) :10.
3. J. Montastruc. De la pharmacovigilance à la pharmaco-épidémiologie et aux plans de gestion des risques. *La Revue de médecine interne* 2009 ; 30S : 281–290.
4. P. Waller. An introduction to pharmacovigilance. Wiley-Blackwell 2010; ISBN:9781405194716: 30-31
5. K. Olejniczak, P. Gunzel, and R. Bass. Preclinical testing strategies. *Drug Information Journal* 2001, Vol 35 : 321–336.
6. Directive de l'ICH sur la sécurité (ICH S).  
(<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>. consulte le 14 juin 2012)
7. A. Polson and R. Fuji. The successes and limitations of preclinical studies in predicting the pharmacodynamics and safety of cell-surface-targeted biological agents in patients. *British Journal of Pharmacology* 2012; 166(5) : 1600–1602.
8. K. Steinmetz and E. Spack. The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. *BMC Neurology* 2009 ; 9(Supp1) : S2
9. D. Dogan–Guner .Pharmacovigilance in preclinical and early-phase Clinical Trials. *Journal for clinical studies* 2008 : 15
10. J. Descotes, G. Ravel and T. Vial. New concepts for the preclinical safety evaluation of drugs. *Letter from the pharmacologist* 2003 ; 17(5) :165-168.
11. F. Aptel and al. Critical reading of clinical trials. *Journal Français d'Ophtalmologie*2011. 34(10) : 755–761.
12. G. Knatterud. Methods of Quality Control and of Continuous Audit Procedures for Controlled Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1981 ; 1(4) : 327-332.
13. F. DOYON et C. HILL. Essais thérapeutiques comparatifs, Intérêt et méthodes. *Médecine et Maladies infectieuses* 1984; 14(12) : 708-713
14. J. Alexandre and E. Abadie. Pour une assurance de qualité des essais cliniques. *La Revue de Médecine interne* 1986 ; numéro Spécial : 7-10.

15. E. George and al. Evaluation of novel drugs using fMRI in early-phase clinical trials: safety monitoring. *Drug Discovery Today* 2010; 15(15) :16.
16. P. Reed, S. Mair and S. Freestone. Non-Clinical Safety Evaluation and Adverse Events in Phase I Trials. *PHARMACOVIGILANCE 2nd Edition* 2007 : 75-84
17. J. Lee and D. Liu. A predictive probability design for phase II cancer clinical trials. *Clinical Trials* 2008; 5: 93–106.
18. E. Estey and P. Thall. New designs for phase 2 clinical trials. *BLOOD* 2003 ; 102(2) : 441-448.
19. M. Vogelbaum. The Future of Clinical Research Beyond Phase III Trials. *Clinical Neurosurgery* 2009 ; 56 :37-39
20. Good Pharmacovigilance Practices and Inspection (GPPI) for MAHs. Regulatory Guide-Anvisa, In accordance with RESOLUTION – RDC no. 4, dated 10 Feb 2009 :3-6.
21. Detailed guidance on the European Database of SUSAR. EudraVigilance-Clinical Trial Module, ENTR/F2/BL D(2003).  
([http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2003/april/cp-guidance-eudravigilance\\_160403\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2003/april/cp-guidance-eudravigilance_160403_en.pdf). consulté le 22 avril 2012)
22. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. Official Journal of the European Communities, 1 may 2001.  
(<http://www.eortc.be/services/doc/clinical-eu-directive-04-april-01.pdf>. consulté le 12 mai 2012)
23. F. Lemaire and al. The EU directive on clinical reasearch : present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. *Intensive Mare Med* 2005 ; 31 : 476-479.
24. The Importatnce of Pharmacovigilance. World Health Organization 2002, ISBN 92-4-1590157.(  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>. consulte le consulte le 23 mai 2012)
25. L. Härmark and A. van Grootheest. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008 ; 64(8):743–752.
26. B. Strom. *Pharmacoepidemiology* 4th edition. John Wiley & Sons 2005, ISBN 0-470-86681-0 : 2, 9-11, 111.
27. M. Epstein. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17: 200–208
28. M. Buyse. Limitation of Adaptive Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2012 :133- 137.
29. R. D. Mann & E. B. Andrews. *PHARMACOVIGILANCE 2nd Edition*. 2007 John Wiley & Sons Ltd, ISBN 978-0-470-01803-3 : 3-4.

30. J.L. Montastruc and al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73(6) : 629–632.
31. A. Farcas & M. Bojita. Adverse Drug Reactions in Clinical Practice: a Causality Assessment of a Case of Drug-Induced Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2009 ; 18(3) :353-358.
32. P. TRUNET. Pharmacovigilance industrielle, Notification spontanée : recueil, enquête. *Revue de Médecine Interne* 1986 ; 7(spec) : 35-39.
33. Patrick Waller. An introduction to pharmacovigilance. A Wiley-Blackwell 2010 ; ISBN:9781405194716 : 62-66.
34. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. UPPSALA Monitoring Centre (UMC) 2000.  
(<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>. consulté le 23 mai 2012)
35. A.spreux et al. Pharmacovigilance in practice. *Transfus Clin Biol* 1999 ; 6(4) : 254-259.
36. Y. Juillet. Pharmacovigilance industrielle. *Revue de médecine interne* 1986 ; spécial : 29-34.
37. M.Mueller-Bolla et al. L'épidémiologie clinique dans la pratique quotidienne du chirurgien-dentiste. Editions CdP 2009 ; ISBN : 978-2-8436-1136-0 ; page 37.
38. J. Clark & al. Spontaneous Adverse Event Signaling Methods : Classification and Use with Health Care Treatment Products. *Epidemiologic Reviews* 2001 ; 23(2) : 191-210.
39. F. Haramburu & al. Comparison of 500 spontaneous and 500 published reports of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1990 ; 39(3) :287-288.
40. J. VENULET. La pharmacovigilance dans le monde. *La Revue de Médecine Interne* 1986; 7(suppl1) : 52-56.
41. R. Dart. Monitoring risk: Post marketing surveillance and signal detection. *Drug and Alcohol Dependence* 2009 ; 105(suppl1) :S26–S32
42. Directive ICHQ9 "Quality Risk Management" 31 janvier 2011.  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf). consulté le 23 novembre 2012)
43. Giezen et al. Post-Authorization Safety Studies in EU. *Drug Safety* 2009; 32 (12) : 1175-1187.
44. D. Arora. Pharmacovigilance-An Industry Perspective. PHARMAPUBLISHER 2012. ISBN 978-81-923354-0-2 : 219
45. J. Weaver et al. Informatic tools and approaches in post-marketing pharmacovigilance used by FDA. *The AAPS Journal* 2008 ; 19(1) : 35-41.

46. S. Banerjee and B. Barr. Risk rationale. Pharma needs a culture of proactive pharmacovigilance and risk minimisation. Opinion, Pharmaceutical Marketing Europe July/August 2007.
47. Begoña Calvo and Leyre Zúñiga. Risk Management Plan and Pharmacovigilance System. Biopharmaceuticals: biosimilars, Risk Management Trends 2011 : 252 ; ISBN : 978-953-307-314-9.
48. M. Veurink, M. Koster and Berg LT. The history of DES, lessons to be learned. Pharmacy World & Science, 2005 ; 27:139–143.
49. Daniels SR, Hudson JI, Horwitz RI. Epidemiology of potential association between L-tryptophane ingestion and eosinophilia-myalgia syndrome. Journal of Clinical Epidemiology, 1995, 48:1413–1427.
50. S. Ahid et al. La pharmacoépidémiologie : bases réglementaires, approches méthodologiques et champ d'application. EMHJ 2012 ; 18(1) : 86.
51. Bensadon et al. Enquête sur le Mediator Rapport définitif. Paris, Inspection Générale des Affaires Sociales, 2011.  
(<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/11400028/0000.pdf>, consulté le 25 octobre 2011).
52. B. Psaty, C. Furberg. Rosiglitazone and cardiovascular risk. New England Journal of Medicine, 2007 ; 356 : 2522-2524.
53. L. Abenhaim. Lessons from the withdrawal of Rofecoxib. BMJ 2004; 329(7478): 1342.)
54. Patrick Waller. An introduction to pharmacovigilance. A Wiley-Blackwell Publication 2010 ; ISBN:9781405194716 : 69-70
55. Réponse de la CPME à la consultation publique sur les propositions législatives concernant une stratégie visant à mieux protéger la santé CPME/AD/consultation/210108/004/EN.  
[cpme.dyndns.org:591/adopted/2008/CPME\\_consultation\\_210108.004\\_EN.pdf](http://cpme.dyndns.org:591/adopted/2008/CPME_consultation_210108.004_EN.pdf). Consulté le 23 mars 2012
56. Discussion guide on REMS. American Society of Health-System Pharmacists.  
[www.remsupdates.org/docs/REMS\\_Discussion\\_Guide.pdf](http://www.remsupdates.org/docs/REMS_Discussion_Guide.pdf)
57. Risk Management Plan (RMP) Guidance (Draft): Pharmacovigilance Planning. PFSB/ELD Notification No. 0916001 and PFSB/SD Notification No. 0916001, 16 Sept 2005.  
([www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/20110802\\_RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/20110802_RMP.pdf). Consulté le 11 mai 2012)
58. Risk Management Plan Guidance: PFSB/SD Notification No.0411-1. PFSB/ELD Notification No. 0411-2.  
([www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/PFSB-SD\\_Notification120411-1.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/PFSB-SD_Notification120411-1.pdf). Consulté le 11 mai 2012).
59. Stephen A Goldman. Harmonising Safety Reporting ; ICTpublication 2011.  
([www.sagcs.com/ICTMay2011-StephenGoldman.pdf](http://www.sagcs.com/ICTMay2011-StephenGoldman.pdf). consulté le 11 mai 2012)

60. L. Härmark & A. van Grootheest. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008 ; 64(8):749–750.
61. Directive de la conférence International sur l’Harmonisation E2E :  
([www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html). consulté le 22 septembre 2012)
62. Guidance for Industry : Development and Use of Risk Minimization Action Plans. Food and Drug Administration, Mars 2005 : 4-7.  
( [www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0188-gdl0002.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0188-gdl0002.pdf). consulté le 12 mai 2012)
63. Article 351, section 505 (b) et (j) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
64. Article 351, Section 505-1 de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
65. Identification of Drug and Biological Products Deemed to Have REMS for Purposes of the FDAAA of 2007, *Federal Register* 27 Mars 2008 ; 73(60) : 1.
66. Guidance for Industry : Format and Content of Proposed REMS, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications 2009.  
([www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf). consulté le 12 mai 2012)
67. Article 351, Section 505-1 (f) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
68. Article 351, Section 505-1 (e) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
69. Article 351, Section 505-1 (d) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
70. G. Slatko. Utilizing REMS to Mitigate the Safety Risks of Pharmaceuticals. *Food and Drug Law Institute* ; 2(2) : 13-21.
71. Article 351, Section 505-1(g) de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA).
72. Sara Sleight and Cheryl L. Barton . REMS: Detecting risk pre-market, managing risk post-approval, and the rôle of US and EU regulators *Business Insights* 2011 p : 35
73. Lis Y, Guo JJ, Roberts MH, et al. A comparison of US Food and Drug Administration and European Medicines Agency regulations for pharmaceutical risk management: Report of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research Risk Management Working Group. *ISPOR Connections*. 2011; 17: 10-13.
74. H. Dowalt. The importance & impact of the EU RMP & US REMS to risk-benefit assessments. *BioPractice, Regulatory Rapporteur* Feb 2011 ; 8(2).
75. Post-marketing Surveillance of Drugs, *Pharmaceutical Regulations in Japan* 2011 ; chapter 4 : 142,143.

76. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan by Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2010.3
77. Notification n ° 0228001 PFSB / SD et Notification n ° 0228002 PFSB / CND délivré conjointement par le Directeur de la Division de la sécurité et le Directeur de la Conformité pharmaceutique et la Division des stupéfiants et la Division de la sécurité alimentaire, MHLW 28 Février 2006)
78. Résultats d'opération et réalisation de l'année fiscale 2005 par la PMDA : 75-77, 82.  
<http://www.pmda.go.jp/english/about/fy2005.html>. Consulté le 12 mai 2012.
79. Q & A on use-results surveys conducted as All-Case Surveillance and EPPV for Prescription Drugs. Administrative Notice to Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Association (FPMA) 7 Sept 2009 From Evaluation and Licensing Division (ELD)  
([www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/20090907.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/20090907.pdf). consulté le 22 mai 2012)
80. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. Committe for medicinal products for human use (CHMP) Nov 2005.  
([web.invima.gov.co/portal/documents/BVSalud/IVC/anexo5emeagrmsmp.pdf](http://web.invima.gov.co/portal/documents/BVSalud/IVC/anexo5emeagrmsmp.pdf). consulté le 15 avril 2012)
81. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Sept 2008 : 37
82. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems, 22 Juin 2012 : 13-47.  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf). consulté le 23 septembre 2012)
83. Risques liés aux médicaments : des plans pour les évaluer, les prévenir ou les minimiser. LNP, n° 342, 28 juin 2007 : 1-2.
84. M. Zomerdijk. Risk Minimization Activities of Centrally Authorized Products in the EU: A Descriptive Study. Drug Safty 2012 ; 35(4) : 299-314.
85. A. Warnock-Smith. Bringing a Drug to Market in the European Union. Morgan Lewis Titles Nov 2006; Issue 182 : 14
86. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Sept 2008 : 13-17
87. The Pharmacovigilance System and Risk Management Plan in the MR/DCP (CMDh/067/2007, Rev1). CMD(h) Guidance For MAHs July 2011.
88. The PRAC in practice. European medicine agency.5th Stakeholders Forum 25th May 2012.

89. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Sept 2008 : 141
90. S. Garattini and V. Bertele. How can we regulate medicines better?. *BMJ Journal* 2007; 335(7624) : 803-805.
91. Guidance for MAHs on the pharmacovigilance system and risk management plan in the mutual recognition and decentralised procedures Nov 2007 : 1-3  
([http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/01\\_General\\_Info/CM Dh\\_067\\_2007\\_Rev1\\_Tracked.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CM Dh_067_2007_Rev1_Tracked.pdf). consulté le 22 mai 2012)
92. Liste de médicaments faisant l'objet d'un suivi renforcé ou d'une enquête de pharmacovigilance. Site web de l'ANSM, consulté le 05 janvier 2012.
93. Drug withdrawn from EU market. Site web de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>
94. L'activité de gestion des risques à l'Afssaps : Organisation, fonctionnement, partenariats et développements. Bilan 2009.
95. L'activité de gestion des risques à l'Afssaps : Organisation, fonctionnement, partenariats et développements. Bilan 2006 : 1.
96. Décisions DG n°2009-46 et 2009-104 portant nomination au groupe d'experts « PGR-PEPI »
97. J. Henningfield and C. Schuster, Risk management and post-marketing surveillance of CNS drugs, *Drug and Alcohol Dependence* 2009 ; 105(suppl1) : S56–S64
98. A. Baciú et al. *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public*. Washington: National Academies Press 2006.
99. S. Gottlieb. Drug Safety Proposals and the Intrusion of Federal Regulation into Patient Freedom and Medical Practice. *Health Affairs* 2007 ; 26(3) : 664–677.
100. D. Meltzer. Risks And Benefits of a Risk Management Plans. *Health Affairs* 2007 ; 26(3) :681-683.
101. C. Johanson and al. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: Expert Panel Report. *Drug and Alcohol Dependence* 2009; 105 (Suppl1) : S65–S71
102. D. Thomson, L. Giuliani and K. Wood. Risk management programmes: the impact on hospital pharmacy. *EJHP-Practice* 2005; 11(4) : 34-37.
103. S. Frau and al. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010 ; 66(8) : 785–790.
104. Giezen et al. Evaluation of post-authorization safety studies in the first cohort of EU Risk Management Plans at time of regulatory approval. *Drug Safety* 2009 ; 32(12) : 1175–1187

105. Risk Management of Drug Safety: Pre-Approval Planning and Research will Ensure Success.  
International Pharmaceutical Industry ; 3(2) : 8-12
106. S. Garattini et V. Bertelé. Europe's opportunity to open up drug regulation. BMJ 2010 340:842–843
107. Transatlantic Administrative Simplification Action Plan – Final Report on implementation,  
EMA/440869/2011:5-6.  
([www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/07/WC500109672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109672.pdf). consulté le 22 mai 2012)
108. Safety Trends in Drug Regulation and Their Implications, Pharmaceutical Product Development : 10  
([www.druginfo.com/resource\\_library/whitepapers/post-approval-safety.pdf](http://www.druginfo.com/resource_library/whitepapers/post-approval-safety.pdf). consulté le 12 mai 2012 )
109. European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration. The European Union and the FDA working together to create common application for orphan designation for medicines. November 2007. (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/55739107en>. consulté le 22 septembre 2012)
110. J. Wechsler. Risk management, drug safety raise challenges for sponsors and healthcare providers.  
Formulary Journal 2010; 45(9) : 294-295
111. S. Banerjee & B. Barr. Risk rationale, Pharma needs a culture of proactive pharmacovigilance and risk minimization. Pharmaceutical Marketing Europe July/August 2007: 22-23.  
<http://www.pmlive.com/europe>. consulté le 22 octobre 2012
112. Ministère de la santé, circulaire ministérielle N°2 DR/10, 1991
113. Centre marocain de Pharmacovigilance, Les bonnes pratiques de pharmacovigilance, Manuel édité en collaboration avec L'OMS.  
([http://www.capm.ma/sources\\_site\\_capm/pv\\_site\\_capm/1\\_BONNES%20PRATIQUES%20DE%20PHARMACOVIGILANCE\\_MAROC.pdf](http://www.capm.ma/sources_site_capm/pv_site_capm/1_BONNES%20PRATIQUES%20DE%20PHARMACOVIGILANCE_MAROC.pdf) 13 mai 2012)
114. R. Benkirane et al. Prevalence an preventability of adverse drug events in a teaching hospital : a cross-sectional study. Eastern Mediterranean Health Journal 2009 ; 15(5) : 1145-1155.
115. E. Karima, Pharmacovigilance : étude bibliographique et présentation des systèmes marocains,  
Thèse de doctorat en pharmacie 2007.
116. Rapport et recommandations du 2ème Workshop de Pharmacovigilance, 25-26 Mars 2010.  
([http://www.smpv.ma/sources/smpv\\_formation/smpv\\_cours\\_industrie\\_pharmaceutique/2eme\\_cours\\_2010/2eme\\_Workshop\\_PV\\_Programme\\_PV\\_Recommandations.pdf](http://www.smpv.ma/sources/smpv_formation/smpv_cours_industrie_pharmaceutique/2eme_cours_2010/2eme_Workshop_PV_Programme_PV_Recommandations.pdf). consulté le 17 septembre 2012)
117. Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
118. Décret n°2-76-266 daté de 6 Mai 1977, art 2.

119. M. Hassar et R. Benkirane. Champ d'application de la pharmacovigilance, Rapport et recommandation du séminaire atelier sur le renforcement du système de pharmacovigilance au Maroc. (<http://www.chis.ma/files/La%20Pharmacovigilance%20au%20Maroc%20Performance%20et%20champs%20d%E2%80%99application.pdf>. consulté le 17 septembre 2012)
120. M. Mounia. La pharmacovigilance modèle pour le développement de la sécurité sanitaire. Thèse de doctorat en pharmacie 2004.
121. Y. Khabbal et al. L'instauration de la pharmacovigilance dans un nouveau centre hospitalier universitaire au Maroc: comment et pourquoi?. EMHJ 2012 ;18(6) : 649-651
122. F. Abadi, Détection des signaux en pharmacovigilance, Bulletin d'informations de Pharmacovigilance Août 2009; 6(8).
123. Circulaire ministrielle N° 01 DMP/21/CPV.
124. Circulaire ministrielle N° 03 DMP/21/CPV.
125. Circulaire ministrielle N° 228 DMP/00.
126. Circulaire ministrielle N° 15 DMP/00.
127. R. Soulaymani Bencheikh et I. Talibi, Gestion des risques médicamenteux, 25<sup>ème</sup> conférence sur la pharmacovigilance à l'institut National d'Administration Sanitaire, 19 mars 2009. ([www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma) consulté le 17 juillet 2012)
128. R. S. Bencheikh & G. Benabdallah. Medication errors : pharmacovigilance centres in detection and prevention. British Journal of Clinical Pharmacology 2009 ; 67(6) : 687-690.
129. Liste des médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques. ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/3). Consulté le 3 décembre 2012).
130. Drug with an approved REMS. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>. Consulté le 24 Novembre 2012)
131. Drug with released REMS. ([www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm); consulté le 24 Novembre 2012)

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

# أنظمة إدارة المخاطر المرتبطة بالأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

**السيد : نورالدين العزابي**

المزداد في 30 يناير 1984 بالبي

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اليقظة الدوائية - إدارة المخاطر - أعراض جانبية - سلامة دوائية - دواء

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد : رضوان أبوقال

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد : يحي الشراح

أستاذ في علم الأدوية

السيد : هشام هرموش

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة : فدوى علالي

أستاذة مبرزة في أمراض الرثية