

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 36

PERCEPTION DE LA PHARMACOVIGILANCE
PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE
AU NIVEAU DE LA VILLE DE CASABLANCA
(ENQUETE AUPRES DE 153 PHARMACIES)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Issam HAJJAR

Né le 31 Août 1991 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Pharmacovigilance – Perception – Officine – Enquête.

JURY

Mme. R. SOULAYMANI BENCHEIKH Ex-Professeur de Pharmacologie Clinique et Directrice du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc	PRESIDENT
Mr. Y. BOUSLIMAN Professeur de Toxicologie	RAPPORTEUR
Mme. M. AIT EL CADI Professeur de Toxicologie	} JUGES
Mme. S. MAKRAM Professeur de Pharmacologie	
Mme. A. TEBAA Médecin et Responsable du Département de Pharmacovigilance au centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31
العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





A mes chers parents el Hassan Hajjar et Jamila

Abid,

A mon très cher père,

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère,

Merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents,

Aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mon frere yassine et ma sœur Kenza,

En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A ma grand mère Aicha, que dieu la protège.

A mon cher oncle Abdelhadi HAJJAR, ma chère tante Naima Abid et Nazha Toukhi, mes oncles et mes tantes

A mes cousins et cousines,

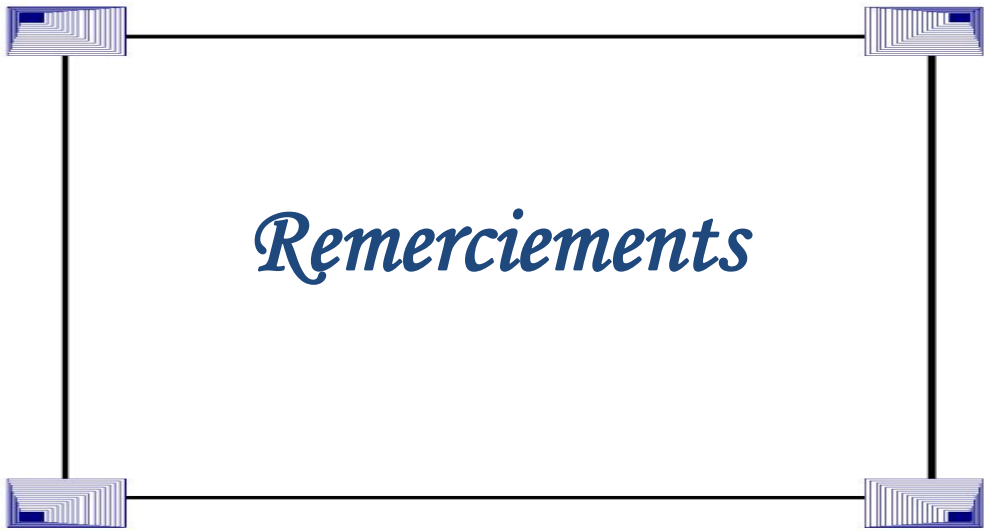
En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur

A mes meilleurs amis,

Qui ont toujours été présents pour moi, pour leur générosité, leur bonté, leur gentillesse et toutes ces belles choses qui les rendent spéciaux et uniques. Merci d'être ce que vous êtes, merci d'être mes amis.

*A tous mes maitres de l'enseignement primaire,
de l'enseignement secondaire, et de l'enseignement
superieur,*

En témoignage de mon affection et respect



Remerciements

A notre président de jury
Madame le Professeur Rachida SOULAYMANI
BENCHEIKH,
Directrice du Centre Antipoison et de
Pharmacovigilance du Maroc,

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 parcours exceptionnel.

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
Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de Toxicologie,*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les
étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

*A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Mina AITEL CADI,
Professeur de Toxicologie.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Nous avons eu le privilège d'être l'un de vos étudiants et nous
avons profité de votre enseignement.*

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Sanaa MAKRAM
Professeur de pharmacologie.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le
jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

*A Docteur AMINA TEBAA médecin et
responsable du département de pharmacovigilance au
Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc,*

*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 maitre, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AINS	: Antiinflammatoire non stéroïdien
BCG	: Bacille Calmette Guérin
BCPNN	: Bayesian Confidence Propagation Neural Network
CAPM	: Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CNPV	: Centre National de Pharmacovigilance
CRPV	: Centre Régional de Pharmacovigilance
CSU	: Centre de Santé Urbain
DMP	: Direction du Médicament et de la Pharmacie
EIM	: Effet Indésirable Médicamenteux
EMA	: Agence Européenne du Médicament
ESSB	: Etablissement de Soins de Santé de Base
FDA	: Food and Drug Administration
FIP	: Fédération Internationale Pharmaceutique
ICD	: International Classification of Diseases
IFCS	: Institut de Formation aux Carrières de Santé
MedDRA	: Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PRAC	: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	: Periodic Safety Update Report

PV : Pharmacovigilance
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
UMC : Uppsala Monitoring Center
WHOART : WHO Adverse Reactions Terminology
WHO-DD : WHO Drug Dictionary

Liste des figures

Figure 1: Développement clinique des médicaments.....	4
Figure 2: Image de certaines victimes de la thalidomide atteint de phocomélie et amélie	6
Figure 3: Uppsala Monitoring Center.....	10
Figure 4: Flux de transmission électronique des notifications.....	30
Figure 5: Organigramme du fonctionnement du système national de pharmacovigilance	36
Figure 6: Logo du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.....	38
Figure 7: Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.....	39
Figure 8: Gestion d'une alerte	51
Figure 9: Localisation de la ville de Casablanca et ses différents arrondissements	55
Figure 10: Officine Marocaine.....	56
Figure 11: Répartition des pharmaciens selon le nombre d'années d'exercice	59
Figure 12: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc	60
Figure 13: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc.....	61
Figure 14: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de la pharmacovigilance.....	62
Figure 15: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'agent pouvant notifier un EI	63
Figure 16: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance des EI qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance	64
Figure 17: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance des produits concernés par la pharmacovigilance.....	65
Figure 18: Attitude des pharmaciens d'officine envers les molécules à suivre dans le cadre de la pharmacovigilance.....	66
Figure 19: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance.....	66

Figure 20: Répartition des pharmaciens selon l'interrogation à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient	67
Figure 21: Entités ou personnes auxquelles les pharmaciens s'adressent face aux EI.....	67
Figure 22: Confrontation des pharmaciens d'officine à un cas nécessitant une intervention obligatoire	68
Figure 23: Entité ou personne contactée par les pharmaciens d'officine.....	69
Figure 24: Moyens utilisés par les pharmaciens d'officine pour la déclaration de l'EI.....	69
Figure 25: Moyen de déclaration le plus pratique selon les pharmaciens	70
Figure 26: Freins à la déclaration selon les pharmaciens d'officine.....	70
Figure 27: Moyens d'amélioration du nombre de déclaration selon les pharmaciens d'officine	71
Figure 28: Les motivations des pharmaciens d'officine pour un travail de pharmacovigilance	71
Figure 29: Attentes des pharmaciens d'officine après une déclaration d'EI	72
Figure 30: Le pharmacien d'officine se sent-il concerné par la pharmacovigilance ?.....	72
Figure 31: Impression des pharmaciens d'officine sur le rôle de la pharmacovigilance.....	73
Figure 32: Les causes du manque de contribution de la part du CNPV selon les pharmaciens	74
Figure 33: Le Pharmacien d'officine et la formation en pharmacovigilance.....	74

Liste des tableaux

Tableau I: Méthode d'imputabilité dans les différents pays	15
Tableau II: Calcul de l'imputabilité intrinsèque	20
Tableau III: Classification de la causalité d'une réaction indésirable (algorithme de Naranjo)	21
Tableau IV: Méthode d'imputabilité de l'OMS	23
Tableau V: Quelques interventions du CNPV	41
Tableau VI: Répartition des pharmaciens selon le sexe.....	59
Tableau VII: Répartition des pharmaciens d'officine selon le pays d'obtention du diplôme .	60
Tableau VIII: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de la localisation du siège	62
Tableau IX: L'impression du pharmacien d'officine sur le CNPV	73
Tableau X: Niveau de connaissance en pharmacovigilance selon le pays d'obtention du diplôme	81



Sommaire

Première partie : Revue de la littérature	1
I. Introduction.....	2
II. Généralité sur la pharmacovigilance	3
1. Définition de la pharmacovigilance :	3
2. Historique de la pharmacovigilance :.....	5
3. Mise en place de la pharmacovigilance internationale par l’OMS :	7
3.1. Stade incitatif (1962 – 1963)	7
3.2. Stade conceptuel (1964 -1970)	7
3.3. Stade gestationnel (1971 -1976)	8
3.4. Stade coopératif.....	8
4. Organisation de la pharmacovigilance au niveau mondial :	9
5. Objectif de la pharmacovigilance :	11
6. Notions importantes de la pharmacovigilance :.....	12
6.1. Notion d’effet indésirable :	12
6.1.1. Classification des effets indésirables :.....	12
6.2. Notion d’événement indésirable :	14
6.3. Notion d’imputabilité :	15
7. Produits concernés par la pharmacovigilance :	16
8. Méthodes utilisées en pharmacovigilance :.....	16
8.1. La notification spontanée des effets indésirables :.....	17
8.1.1. Détection de l’effet indésirable :.....	17
8.1.2. Transmission de l’information sur l’effet indésirable :	17
8.1.3. Validation et exploitation des données :	19
8.2. L’étude épidémiologique en pharmacovigilance :.....	23
8.3.1. Etude de cohortes de malades recevant un médicament :.....	24
8.3.2. Etudes << cas-témoins>> :	25
8.3.3. Etude utilisant les tables de mortalité ou de morbidité de la population générale (registre d’affection) :.....	25

1. Présentation de l'étude :	54
2. Cadre de l'étude :	54
2.1. Lieu de l'étude :	54
3. Durée de l'enquête :	56
4. Population de l'étude :	57
5. Collecte de données :	57
6. Critères d'inclusion et de non inclusion :	58
7. Considérations éthiques et déontologiques :	58
8. Saisie et analyse des données :	58
III. Résultat	59
1. Résultats descriptifs :	59
1.1. Caractéristiques du pharmacien d'officine :	59
1.2. Evaluation d'aptitude et connaissance en pharmacovigilance :	60
1.3. Confrontation et impression du pharmacien d'officine vis-à-vis de la pharmacovigilance au Maroc :	67
IV. Discussion	75
1. Limites et difficultés de l'étude :	75
2. Caractéristiques du pharmacien d'officine :	75
3. Aptitude et connaissance en pharmacovigilance :	76
3.1. Connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance et de sa localisation :	76
3.2. Définition de la pharmacovigilance :	76
3.3. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance des agents chargés de la notification :	77
3.4. Attitude en matière d'effets indésirables à rapporter :	78
3.5. Attitude en matière de produits à suivre :	79
3.6. Attitude en matière de molécules à suivre :	79
3.7. Evaluation des connaissances :	81
4. Confrontation et impression du pharmacien d'officine vis-à-vis de la pharmacovigilance au Maroc :	82
4.1. Interrogation des pharmaciens d'officine à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient :	82

4.2. Confrontation des pharmaciens d'officine à un cas nécessitant une intervention obligatoire :.....	83
4.3. Les freins à la déclaration de cas de pharmacovigilance :.....	84
4.4. Motivation pour la participation à la pharmacovigilance :.....	85
4.5. Est-ce que les pharmaciens d'officine se sentent concernés par la pharmacovigilance ?	87
4.6. L'impression des pharmaciens d'officine sur le rôle de la pharmacovigilance :...	89
4.7. Le pharmacien d'officine et le Centre National de Pharmacovigilance :.....	89
4.8. Le pharmacien d'officine et la formation en pharmacovigilance :	90
V. Perspectives :.....	91
Conclusion	92
Résumés	
Annexes	
Références	



Première partie :
Revue de la littérature

I. Introduction

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament repose sur l'évaluation de la balance entre les bénéfices à son utilisation et les risques qu'il présente. Les bénéfices sont représentés par tous les aspects positifs pour la santé : guérison, confort, augmentation de l'espérance de vie. En revanche, les risques correspondent aux effets indésirables qui peuvent survenir à tout moment du traitement médicamenteux, à différents grades de sévérités.

Les effets indésirables en relation avec l'utilisation des médicaments ont vu leur fréquence augmenter ces dernières décennies en raison de l'apparition de molécules de plus en plus efficaces certes, mais également de plus en plus agressives pour l'organisme. Ceci, ajouté à une automédication galopante et à une non-observance des traitements médicamenteux par de nombreux patients qui a constitué le fondement d'une recrudescence d'effets indésirables médicamenteux à l'échelle mondiale, Ils sont ainsi devenus au fil des ans une cause importante de mortalité et de morbidité au même titre que de redoutables pathologies.

Réduisant la qualité de vie des patients, les effets secondaires ont accédé au rang de problème de santé publique majeur dans le monde, constituant ainsi un fardeau financier difficile à porter pour des systèmes de santé déjà très peu financés par leur gouvernement.

Depuis le drame de la thalidomide du nom d'un médicament utilisé contre les vomissements incoercibles de la grossesse ayant provoqué des embryopathies graves, la surveillance des effets indésirables dus à l'utilisation des médicaments s'est institutionnalisée au niveau mondial avec la mise en place en 1978 du Centre Mondial de Pharmacovigilance à Uppsala en Suède.

L'Organisation mondiale de la santé définit ainsi une nouvelle notion dénommée pharmacovigilance comme étant « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments ».

Il est universellement admis que tout système de pharmacovigilance est principalement basé sur le processus de notification spontanée. Celle-ci représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux et joue ainsi un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance.

De ce fait, un signalement efficace des effets indésirables des médicaments par les pharmaciens d'officine constitue un aspect essentiel du système de pharmacovigilance, notamment lorsque l'objectif est d'être proactif dans l'anticipation et la minimisation des problèmes de sécurité des médicaments. Ce signalement d'effets indésirables ne peut être important en quantité et en qualité que si la pharmacovigilance est bien perçue par les pharmaciens d'officine, alors qu'en est-il de la perception de la pharmacovigilance par nos pharmaciens d'officine ?

Pour répondre à cette question, une première partie (revue de la littérature) sera consacrée aux généralités concernant la pharmacovigilance et décrira le système de pharmacovigilance au Maroc. Une deuxième partie (partie pratique) présentera l'étude effectuée au niveau de la ville de Casablanca, ses résultats, la discussion de ces résultats et ses conclusions.

II. Généralité sur la pharmacovigilance

1. Définition de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance (PV) étudie les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez l'homme (1). Le terme de pharmacovigilance correspond à l'anglais «Drug monitoring» dont la traduction littérale est «surveillance des médicaments».

En 1969, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adoptait la première définition internationale de la pharmacovigilance : «Notification, enregistrement et utilisation systématique des réactions adverses liées aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance». L'accent était mis sur l'aspect pragmatique des activités de cette discipline et cette pratique était justifiée par la nécessité (individuelle et collective) d'optimiser et de rationaliser l'utilisation des médicaments afin d'améliorer la sécurité des malades. Cependant, cette définition, adoptée lors des balbutiements de cette notion nouvelle fut jugée par la suite insatisfaisante et incomplète.

Une nouvelle définition fut adoptée en 1972 décrivant la pharmacovigilance comme étant « Toutes les activités tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre médicaments et réactions adverses dans une population ». Cette définition adoptée lors de la vingt-troisième assemblée mondiale de la santé portait témoignage du passage d'actions ponctuelles diverses à une activité organiquement structurée (2). Actuellement, l'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « **la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments** (3)».

C'est une activité médicale continue et non ponctuelle qui permet la collecte, l'analyse, et la validation des effets indésirables des médicaments. Des années durant, elle doit chercher à évaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, et les risques liés à l'usage des médicaments.

La pharmacovigilance peut être concernée par les effets indésirables détectés pendant la recherche et le développement du médicament, et en particulier par les essais cliniques de phase+ III. On considère toutefois qu'elle constitue la phase IV des essais cliniques menés après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation à grande échelle du médicament.

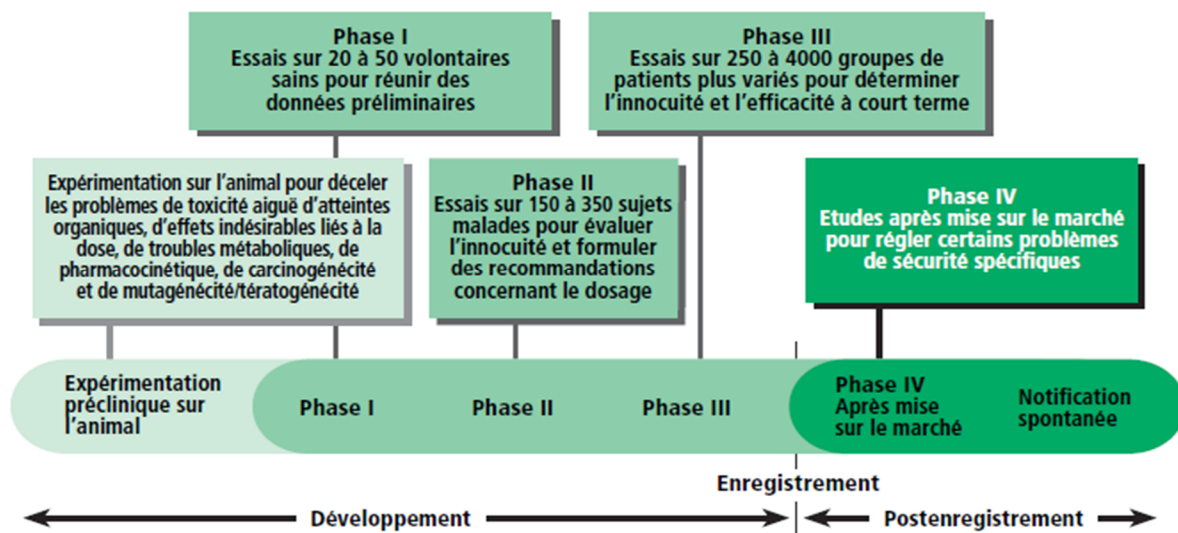


Figure 1: Développement clinique des médicaments (4)

2. Historique de la pharmacovigilance :

L'homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait : comestibilité des fruits, doses toxiques de baies.

Les premiers médecins de l'Antiquité prescrivaient des drogues (digitale, opium, strychnine..) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : <<primum non nocere>>.

La pharmacovigilance mondiale n'a qu'un demi-siècle, et s'est esquissée entre 1850 et 1960.

En 1846, le dentiste William Morton employa l'éther pour la première anesthésie publique de l'histoire. L'année suivante, l'obstétricien James Y. Simpson découvrit les propriétés anesthésiques du chloroforme (découvert en 1831 par Eugène Soubeiran). Ce dernier remplaça rapidement l'éther en France (excepté à Lyon) et au Royaume-Uni — la Reine Victoria fut anesthésiée par chloroforme pour son septième accouchement. Dès 1853, des médecins rapportèrent des accidents asphyxiques liés au chloroforme ; simultanément, des revues médicales publièrent les effets indésirables de l'éther, et les deux anesthésiants restèrent sur le marché. En 1875, dans son essai « Sur les anesthésiques », Gustave Darin présenta les premières grandes études statistiques comparatives entre le Royaume-Uni et les Etats-Unis, du Docteur Lambert Ormsby (1 décès pour 2873 anesthésies au chloroforme versus 1 décès pour 23 204 à l'éther). Des scientifiques allemands trouvèrent des données similaires en 1895. Dans les années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme (syncope chloroformée), ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther.

En 1937, plus de 100 personnes trouvèrent la mort après une ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide commercialisé aux Etats-Unis par la Compagnie S.E. Massengill — non consciente du caractère toxique du produit. Le scandale amena au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » en 1938 : par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur les animaux et de soumettre les données à la Food and Drug Administration (FDA). (5)

• **Le drame de la thalidomide :**

Survenu de 1959 à 1961, le drame de la thalidomide fait partie des plus impressionnants de l'histoire de la thérapeutique. Elle était commercialisée dans les pays occidentaux sous divers noms de spécialités dans le traitement des nausées matinales des femmes enceintes : CONTERGAN, DISTAVAL, KEVADON, TALIMOL, SOFTENON. Testée sur des rates, aucune anomalie n'avait été détectée sur leur embryon. Mais une fois commercialisée, le nombre de bébés malformés aux membres atrophiés (phocomélie) ou manquants (amélie) augmenta. Plus de 10000 enfants furent touchés dans le monde. La thalidomide fut donc interdite pour cette indication. On découvrira seulement plus tard que les rongeurs n'y sont pas sensibles. (6)

Ces accidents collectifs ont aidé à une prise de conscience du monde médical et pharmaceutique, de la gravité, pour la santé publique des effets indésirables médicamenteux.

Pour ce qui est de la thalidomide, ses indications ont été restreintes au traitement de la lèpre, du lupus érythémateux disséminé, des aphtes multiples compliquant le Sida (Maladie de Behcet). De plus, sa distribution est rigoureusement réglementée et est assurée exclusivement par les pharmacies hospitalières. Les femmes en âge de procréer traitées par ce médicament sont mises sous contraception stricte et médicalement contrôlée.

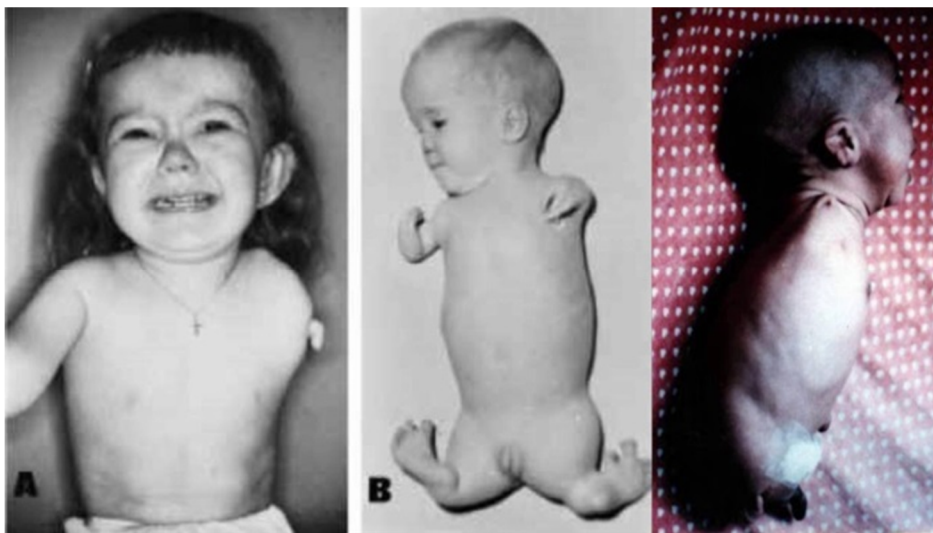


Figure 2: Image de certaines victimes de la thalidomide atteint de phocomélie et amélie (7)

En 1969, les névrites optiques rétrobulbaires subaiguës au clioquinol en Asie mirent en évidence une susceptibilité ethnique vis-à-vis des médicaments et de leurs effets indésirables. En 1971, le scandale du diéthylstilbestrol (Distilbène®) apporta un nouveau regard sur la pharmacovigilance : les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir à distance, ou chez la génération suivante (cancers génitaux chez les filles de mères exposées pendant la grossesse). (5)

3. Mise en place de la pharmacovigilance internationale par l'OMS : (2)

L'OMS s'est saisi du problème en institutionnalisant la surveillance des effets indésirables liés aux médicaments au plan mondial. La mise en place de la pharmacovigilance internationale s'est faite en quatre stades successifs :

3.1. Stade incitatif (1962 – 1963)

Ce stade correspond à celui des initiatives prises par l'OMS pour promouvoir une politique mondiale de pharmacovigilance avec la coopération des différents États membres. Il s'agit après les quinzième (1962) et seizième (1963) assemblées générales de l'organisation de faire adopter le principe d'un programme de pharmacovigilance à l'échelle internationale avec comme objectifs le recueil et la transmission des informations entre pays décidés à coopérer. Dès 1963, huit pays entreprennent ces échanges limités toutefois à des cas particuliers et c'est à partir de ce stade que le problème de la pharmacovigilance commence à se poser en Afrique.

3.2. Stade conceptuel (1964 -1970)

Les principes de la pharmacovigilance ayant été posés, l'organisation s'efforce au cours des années suivantes à en préciser le contenu institutionnel et méthodologique. L'événement le plus important est sans doute la résolution adoptée en 1966 par la dix-neuvième assemblée mondiale de la santé. Celle-ci met en œuvre un « projet pilote » fondé sur la pratique d'une pharmacovigilance intensive à base hospitalière et l'exploitation de rapports rédigés par des centres nationaux habilités qui doivent faire apparaître les possibilités d'une analyse expérimentale de données enregistrées et l'intérêt d'une telle action au plan de la pharmacovigilance et de la thérapeutique. Ainsi grâce à l'aide du gouvernement américain, un centre mondial expérimental est installé en 1968 à Alexandria.

Du point de vue méthodologique, des groupes d'experts élaborent des formulaires types de notification codifiés pour servir de cadres aux rapports transmis, ainsi que des classifications et des listes de référence des médicaments.

Ils précisent parallèlement les conditions d'une étude homogène des réactions adverses.

3.3. Stade gestationnel (1971 -1976)

Les résultats obtenus lors de la mise en œuvre du « projet pilote » et au cours de l'expérience poursuivie entre 1968 et 1970 au centre d'Alexandria ont déterminé le passage du système au stade gestationnel. Ce passage s'est traduit à trois niveaux : fonctionnel, structurel et méthodologique.

Au niveau structurel, le système international est mis en place selon un schéma comportant l'existence d'un centre mondial, de centres nationaux et d'éléments annexes. Le centre mondial est installé à Genève en 1971 avec deux types de missions : incitatives (susciter enquêtes, études et réunions d'experts, encourager les États à créer leur programme de surveillance) et informatives (centralisation et diffusion des renseignements).

3.4. Stade coopératif

Depuis 1977, l'OMS paraît poursuivre une politique systématique de désengagement qui s'explique par des motifs de politique générale se manifestant par des comportements multiples. Comme conséquences, du point de vue des activités du système international, l'OMS se consacre désormais à des activités de gestion simple c'est-à-dire essentiellement à la communication aux États membres de rapports généraux ou spécifiques, de listes d'homologation de produits ou de décisions réglementaires intervenues. Elle abandonne ainsi à l'initiative des seuls centres nationaux, le lancement d'études ou d'enquêtes qui leur paraîtront nécessaires ou souhaitables de diligenter. Ce changement d'orientation s'est traduit sur le plan institutionnel par la délégation de responsabilités au niveau national. Dans cet esprit, un accord est intervenu pour que les centres nationaux exercent désormais eux-mêmes une influence directe sur la définition du programme international.

Cependant, il est aussi permis aux pays ayant des réalités communes en matière de médicament, de s'organiser pour mettre sur pied une politique sous régionale de pharmacovigilance appelée « pharmacovigilance locale ». Celle-ci se voit attribuer un statut communautaire lui permettant de réglementer l'usage fait des médicaments sur un terrain d'intérêt commun.

Ce désengagement volontaire de l'OMS ne constitue pas une renonciation à une politique d'expansion de la pharmacovigilance. Il signifie seulement que cette institution estime avoir accompli sa mission, dont les objectifs peuvent maintenant être poursuivis par les structures nationales dont elle a eu le mérite de susciter la mise en place.

Depuis 1978, le centre international de pharmacovigilance a été transféré au Centre collaborateur d'Uppsala, dans le service suédois des médicaments : c'est le « World Health Collaboration Center for International Drug Monitoring ». Ce centre regroupe les données de la pharmacovigilance de tous les grands États industrialisés du monde occidental et du Japon.

Actuellement, la généralité des effets indésirables étant mieux reconnue, leur réalité est mieux admise de la communauté médicale et pharmaceutique et même du public.

4. Organisation de la pharmacovigilance au niveau mondial : (8)

Le programme OMS de pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968 pour mettre en commun les données existantes sur les réactions indésirables aux médicaments. Initialement mis en place comme un projet pilote concernant seulement une dizaine de pays, il regroupe actuellement plus de 120 pays possédant chacun leur centre national de pharmacovigilance. Ces différents centres sont coordonnés par l'OMS avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala en Suède Uppsala Monitoring Center (UMC).

Le centre collaborateur de l'OMS se charge d'alimenter la base de données mondiale Vigibase sur les réactions indésirables aux médicaments. Elle contient actuellement plus de 3 millions de notifications de réactions indésirables.

Le centre d'Uppsala analyse les notifications arrivant dans la base de données grâce à un système Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). Il se donne pour rôle :

- De recenser précocement les signaux d'alerte concernant des réactions indésirables graves à des médicaments ;
- D'évaluer le risque ;
- D'entreprendre des recherches sur les mécanismes pouvant aider à mettre au point des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

Le réseau international de pharmacovigilance constitue un modèle tant du point de vue organisationnel que du point de vue performance. En effet, la combinaison des informations rapportées dans plusieurs pays favorise la génération précoce des signaux, d'où l'intérêt d'une collaboration internationale.



Figure 3: Uppsala Monitoring Center (9)

5. Objectif de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance a pour objectif principal l'amélioration de la sécurité d'utilisation des produits de santé disponibles sur le marché par la surveillance continue de l'impact sanitaire et par l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits

Des événements tels que la tragédie de la thalidomide font ressortir l'extrême importance de système efficaces de contrôle des médicaments. Les principaux objectifs des programmes de pharmacovigilance sont :

- ✓ D'améliorer la prise en charge et la sécurité des patients pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments et aux interventions médicales et paramédicales ;
- ✓ D'améliorer la santé et la sécurité publique pour tout ce qui touche à l'utilisation des médicaments ;
- ✓ De contribuer à l'évaluation des bienfaits, de la nocivité, de l'efficacité et des risques présentés par les médicaments et d'encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace de ceux-ci (y compris sur un plan économique) ;
- ✓ De promouvoir une meilleure connaissance de la pharmacovigilance et une éducation et une formation clinique dans ce domaine et d'améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de la santé et le grand public

Au cours des dix dernières années, il a été de plus en plus admis que le champ de la pharmacovigilance ne devait se limiter à la seule détection des nouveaux signaux alarmants pour la sécurité. La mondialisation, le consumérisme et l'explosion du libre-échange et des communications transfrontières qui en ont résulté ainsi que l'utilisation croissante d'internet ont contribué à changer la manière dont les gens ont accès aux produits médicaux et aux informations les concernant. Cette évolution des schémas d'utilisation des médicaments nécessite de modifier l'approche de la pharmacovigilance, pour l'adapter plus étroitement et lui permettre ainsi de mieux répondre aux nouvelles habitudes de consommation des médicaments apparues dans la société. (10)

6. Notions importantes de la pharmacovigilance :

6.1. Notion d'effet indésirable :

Selon l'organisation mondiale de la santé on entend par effet indésirable toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. **(OMS, 1972)**

Cette définition a été mise à jour par l'OMS en 2000 en considérant l'effet indésirable comme toute réaction résultant d'un mésusage de produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance, découlant d'un usage abusif ou de la mauvaise qualité du produit. **(OMS, 2000)**

Vers la fin des années 90, plusieurs études ont rapporté que plus de 50% des effets indésirables médicaments résultaient d'un mauvais usage du médicament (erreur médicamenteuse, mésusage, abus,...) et de ce fait ils pouvaient être évités. (11)

6.1.1. Classification des effets indésirables :

a. Classification selon le mécanisme de survenu :

En fonction de leur mécanisme de survenue, on classe les effets indésirables en effets attendus ou prévisibles et effets inattendus ou imprévisibles :

❖ effet indésirable attendu

Effet indésirable dont la survenue peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit donc d'un effet assez fréquent, généralement connu dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le plus souvent non grave, il ne pose généralement pas de problème de santé publique. Mais de nombreux contre-exemples sont toutefois bien connus (ex. amnésie sous benzodiazépines, hémorragies sous anticoagulants, hémorragies digestives sous anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.) : la prévention de ces effets est un enjeu majeur en santé publique.

❖ effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la survenue ne peut être expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit d'un effet rare, voire exceptionnel, qui n'a pratiquement aucune chance d'être détecté au cours des essais cliniques (et n'est donc pas pris en compte lors de l'AMM). C'est une des principales causes de retrait du marché des médicaments. Ce type d'effets, n'étant pas prévisible, ne peut pratiquement jamais être évitable. De façon un peu abusive, ce terme est utilisé réglementairement pour un effet indésirable dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament ou résumé des caractéristiques du produit. (12)

b. Classification selon le degré de gravité :

❖ Effet indésirable grave :

Effet indésirable entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale (dans le cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse) ou médicalement significatif*.

*médicalement significatif : considéré comme grave par un médecin, c'est à dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité.

❖ Effet indésirable sévère :

Effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires.

❖ Effet indésirables modéré ou banal :

Effet indésirable ni sévère ni grave. (12)

c. Classification selon Rawlins et Thomson :

Rawlins et Thomson classifiaient en 1977 les EIM en deux catégories :

❖ **Type A** : (pour « Augmented ») : il s'agit d'un effet attendu découlant directement des propriétés pharmacologiques. Il est dose-dépendant, fréquent et rarement grave et donc en partie évitable. Un effet indésirable de type A est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). On peut le diviser en deux sous classes :

- Effets inhérents à l'effet thérapeutique recherché (hémorragie sous anticoagulant) ;
- Effets en rapport avec le mécanisme d'action du médicament (inhibition par les Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), de la cyclo-oxygénase de type 1 présente dans la muqueuse gastrique et nécessaire à la production du mucus gastrique entraînant l'apparition d'ulcère).

❖ **Type B** : (pour « Bizarre ») : effet souvent inattendu sans lien direct avec les propriétés **pharmacodynamiques** du médicament, généralement d'origine allergique, non dose-dépendant, rare et souvent grave.

Cette classification a ensuite été étoffée par Graham Smith et Aronson:

- **Type C** : (pour « Continuous ») : effet survenant après administration prolongée. La tolérance, la pharmacodépendance et l'effet rebond sont des effets de type C.
- **Type D** : (« Delayed ») : effet tardif. On classe dans cette catégorie les effets carcinogènes, tératogènes et tout effet indésirable sur la reproduction.
- **Type E** : (End of use) : effets apparaissant à l'arrêt du traitement (syndrome de sevrage).
- **Type F** : (Failure) : diminution de l'effet du médicament. (13)

6.2. Notion d'événement indésirable :

Manifestation nocive et non recherchée survenant chez un sujet pendant un traitement.

Le terme événement indésirable, contrairement à effet indésirable, ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition, notamment à un médicament.

6.3. Notion d'imputabilité :

L'imputabilité consiste à évaluer la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable chez un malade donné. Il s'agit donc d'une approche strictement individuelle, avec une analyse cas par cas. (14)

Cependant, il existe dans le monde plusieurs méthodes d'imputabilité.

Les unités marocaines de la pharmacovigilance utilisent la méthode française, ainsi que celle de l'O.M.S.

Il y a d'autres méthodes d'imputabilité utilisées dans différents pays comme la méthode d'Emanuelli, méthode de Venulet, méthode de Kramer, méthode de Naranjo ou bien la méthode O.M.S. Le tableau suivant représente les différentes méthodes et les pays dans lesquels elles se pratiquent :

Tableau I: Méthode d'imputabilité dans les différents pays (15)

Méthode	Pays	%
O.M.S	Singapour – Bulgarie – Canada – Argentine – Chili – Colombie – Suède – Ukraine – Turquie – Autriche – Uruguay – Brésil – Croatie – Islande – Iran – Suisse – Malaisie – Allemagne – Cuba – Sri Lanka - Tanzanie	73.3
O.M.S et Naranjo	Serbie	3.3
O.M.S et Karch Lasagne	Nouvelle Zélande	3.3
Naranjo	Mexico	3.3
Méthode Française	Algérie – Tunisie - Maroc	10
Karch Lasagna	Espagne	3.3
Aucune Méthode	Irlande	3.3
Total	29	100

7. Produits concernés par la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance dans son sens le plus strict s'intéresse aux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Le médicament étant défini comme « Toute substance présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger, restaurer ou modifier leurs fonctions organiques ».

Cependant, il faut noter qu'en termes de produits concernés, le champ d'application de la pharmacovigilance varie avec le système considéré. C'est ainsi qu'il sera plus ou moins étendu selon qu'il s'agit d'un système faisant de la pharmacovigilance une vigilance parmi plusieurs autres ou alors d'un système incluant tous les produits de santé dans le domaine de compétence de la pharmacovigilance.

Dans le système de pharmacovigilance marocain, les produits de santé pris en compte sont les suivants : vaccins et produits contraceptifs, produits biologiques et de biotechnologie, produits de diagnostic biologique et radiologique, produits diététiques, et additifs alimentaires, plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle, les dispositifs médicaux, produits homéopathiques, cosmétiques et produits vétérinaires que ces produits aient bénéficié de l'autorisation de mise sur le marché ou qu'ils soient en cours de développement.

Actuellement, la pharmacovigilance est devenue le pivot autour duquel se développe le concept de l'utilisation rationnelle du médicament. De ce fait, la pharmacovigilance est actuellement impliquée dans tous les domaines pouvant contribuer à rationaliser l'utilisation des médicaments et autres produits de santé et à limiter leur utilisation inappropriée. La tendance actuelle dans le monde est donc à élargir le champ d'action de la pharmacovigilance en y incluant la surveillance de la plupart des produits de santé. (16)

8. Méthodes utilisées en pharmacovigilance :

Plusieurs méthodes sont utilisées en pharmacovigilance, parmi lesquelles on peut citer :

- La notification spontanée des effets indésirables.
- L'étude épidémiologique.

8.1. La notification spontanée des effets indésirables :

La notification spontanée encore appelée notification volontaire repose sur la détection sur le terrain des effets indésirables par divers membres des professions de santé. Elle représente la méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux. Il s'agit du signalement par un professionnel de santé à une instance spécialisée d'évaluation et de validation, d'un événement imprévu qu'il estime susceptible d'altérer la santé du patient directement ou indirectement. Il doit être clairement établi qu'il ne s'agit pas pour le professionnel de santé d'avoir établi la réalité de l'effet indésirable et de son origine : ce sont les pharmacovigilants qui vont, avec l'aide du notificateur, recueillir les données qui permettent de valider l'observation.

La technique de la notification spontanée comporte plusieurs phases : (1)

8.1.1. Détection de l'effet indésirable :

Elle est le fait d'un praticien de santé : prescripteur de médicament ou dispensateur. Cet effet indésirable est soupçonné devant la survenue chez un malade traité par un ou plusieurs médicaments d'une manifestation nocive, inexplicée ne semblant pas être due à la maladie traitée ou une affection intercurrente. C'est une étape essentielle dans le processus de notification qui nécessite de la part des praticiens de santé une certaine clairvoyance vis-à-vis de la sécurité d'utilisation du médicament.

8.1.2. Transmission de l'information sur l'effet indésirable :

Le médecin, le pharmacien, le chirurgien-dentiste ou la sage-femme sont tous concernés et obligés de déclarer un effet indésirable grave ou inattendu. Cependant tout autre personnel de santé ayant été au contact d'un effet indésirable peut le transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Lorsque la déclaration de l'effet indésirable provient d'un patient ou de son entourage, elle doit au préalable être confirmée par un professionnel de santé avant d'être transmise.

Devant tout effet indésirable inattendu pour le praticien, il y a lieu de consulter le RCP (présent dans le dictionnaire Vidal ou sur la notice du produit). Cette première consultation permet de déterminer si l'effet est connu ou inconnu et d'être éclairé sur l'attitude à tenir. Si

l'effet est inconnu, il y a lieu de déclarer cet effet, dans tous les cas, surtout s'il est grave. Si l'effet est connu, la transmission d'informations à son sujet, surtout s'il est grave, est normalement à faire, car elle peut permettre d'apporter un certain nombre de précisions sur l'estimation de la fréquence de survenue de l'effet, des délais moyens d'apparition ou de régression, de l'existence d'éventuels facteurs prédisposant déclenchants.

Les informations à transmettre sont celles qui permettent l'exploitation ultérieure des observations. Ces informations sont décrites dans une fiche « officielle » de recueil de pharmacovigilance. Cette fiche, mise à la disposition des professionnels de santé par le CRPV, ou exceptionnellement, par le laboratoire fabricant contient trois types d'information :

❖ **Informations relatives au patient :**

- Éléments permettant une identification ultérieure du dossier, tout en respectant si possible l'anonymat du patient.
- Antécédents du patient, en particulier thérapeutiques.
- Poids, âge, sexe....
- Motifs de prise du traitement : maladie constituant l'indication et affections intercurrentes.

❖ **Informations relatives au traitement :**

- Nom de tous les médicaments pris avant ou au moment de l'accident.
- Dates de début et de fin de traitement pour chacun des médicaments.
- Posologie, voie d'administration et rythme d'administration de ces médicaments.

❖ **Informations relatives à l'effet indésirable :**

- Chronologie précise de survenue de l'effet indésirable constaté, en particulier, par rapport à la prise médicamenteuse.
- Evolution de l'effet, en particulier, si le traitement suspecté est arrêté (régression, persistance ou aggravation des symptômes).

Le recueil des notifications se faisant selon une procédure décentralisée, la déclaration d'un effet indésirable par un professionnel de santé doit se faire auprès du CRPV dont il dépend géographiquement.

8.1.3. Validation et exploitation des données :

Valider les données consiste à apprécier le lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'une manifestation indésirable chez le patient. Il s'agit en d'autres termes de déterminer la probabilité de responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable constaté chez un patient donné par imputabilité.

Plusieurs méthodes d'imputabilité existent qui sont toutes basées sur l'appréciation d'un certain nombre de critères disponibles. Nous aborderons ici tour à tour la méthode d'imputabilité française.

a. La méthode française d'imputabilité officielle :

La méthode d'imputabilité utilisée par la pharmacovigilance française sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque ». (17)

❖ Imputabilité intrinsèque :

L'imputabilité intrinsèque réalisée, par les spécialistes en pharmacovigilance, concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les différents médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

• **Le critère chronologique :** (critère C, coté de C0 à C3) précise l'importance du lien chronologique entre les prises médicamenteuses et l'évolution de l'effet indésirable (apparition de l'effet par rapport à l'introduction du (des) médicament (s) encore appelé « challenge », disparition de l'effet par rapport à l'arrêt du (des) médicament (s) encore appelé « déchallenge », réapparition de l'effet lors d'une réintroduction encore appelé « rechallenge »). Les quatre possibilités sont les suivantes : C3 (chronologie vraisemblable), C2 (plausible), C1 (douteuse), C0 (incompatible).

• **Le critère sémiologique :** (critère S, coté de S1 à S3) consiste à recueillir d'éventuels examens complémentaires permettant d'étayer l'étiologie médicamenteuse, passant notamment par l'élimination des diagnostics différentiels (par exemple échographie hépatique et sérologies virales devant une perturbation du bilan hépatique). Ils sont plus précisément au nombre de quatre : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires réalisés. Les trois résultats possibles sont : S3 (sémiologie vraisemblable), S2 (plausible), S1 (douteuse).

Le « calcul » d'imputabilité intrinsèque prend en compte chacun de ces critères :

Tableau II: Calcule de l'imputabilité intrinsèque

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

Les scores d'imputabilité intrinsèque pouvant être trouvés à la suite de ce tableau sont les suivants :

I4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable

I2 : Imputabilité intrinsèque plausible

I1 : Imputabilité intrinsèque douteuse

I0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue

❖ **L'imputabilité extrinsèque**

Elle repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par les CRPV à partir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de pharmacovigilance. Elle est codée selon un score « B » (« bibliographique »), s'étalant de B0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B3 (effet notoire, largement décrit).

Les critères d'imputabilité font l'objet d'une cotation et d'une pondération séparée permettant par combinaison un score d'imputabilité, c'est-à-dire une estimation du degré de responsabilité du médicament dans la survenue de la manifestation indésirable. (17)

b. Méthode de Naranjo :

La méthode de Naranjo est basée sur un questionnaire avec dix questions, qui renseignent sur la séquence chronologique, l'arrêt du médicament << déchallenge >> et sa réadministration, << rechallenge >> les étiologies alternatives, la réponse à une prise de placebo, la relation dose-réponse, l'expérience antérieure du patient avec le médicament et la confirmation par des éléments objectifs.

Pour chaque question, trois réponses sont possibles : oui, non et je ne sais pas. Un système de score permet après addition d'obtenir un résultat entre -2 et +12. La probabilité que la survenue de l'EIM soit liée à la prise du médicament est définie comme << hautement probable >> si le score final est supérieur à 9, << probable >> s'il se situe entre 5 et 8, << possible >> entre 1 et 4 et << douteux >> s'il est inférieur à 0.

C'est une méthode couramment utilisée en Amérique et au Canada, le tableau suivant représente les différentes questions de la méthode Naranjo : (18)

Tableau III: Classification de la causalité d'une réaction indésirable (algorithme de Naranjo) (18)

QUESTION	OUI	NON	Ne sait pas
Y a-t-il eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré ?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0
La réaction était elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée ?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ?	+1	0	0

c. Méthode d'imputabilité de l'OMS : (19)

Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations :

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

❖ **Certain :**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- La Régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique)
- Événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une Réadministration si nécessaire.

❖ **Probable**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament
- L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.

❖ **Possible :**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

❖ Improbable

- Délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable
- l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible.

❖ Conditionnel/ non classée

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

❖ Non évaluable/ non classée

Une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut pas être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et qui ne peuvent être ni complétés ni vérifiés.

Tableau IV: Méthode d'imputabilité de l'OMS (19)

critères degré	Délai	Maladie inter currente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du ttt	Mécanisme pharmacol ogique	Réadminist ration
certain	Compatible	-	-	+	+	+
probable	Raisonnable	-	-	+	+-	+-
possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

8.2. L'étude épidémiologique en pharmacovigilance :

Il s'agit d'enquêtes spécifiques de type épidémiologique. À l'inverse de la notification spontanée, elles envisagent le cas général. Elles sont mises en œuvre pour confirmer, contrôler ou préciser un effet indésirable, soit à la suite de notifications lors de l'utilisation du médicament, soit à la demande de la commission d'AMM au début de la commercialisation du médicament.

Ces techniques comportent schématiquement deux phases : recueil d'informations sur les effets indésirables puis analyse et exploitation

8.3.1. Etude de cohortes de malades recevant un médicament : (1)

Dans ce type d'étude, on surveille l'apparition d'effets indésirables d'un médicament donné, administré, si possible, à un grand nombre de sujets, dans des conditions naturelles d'emploi, et avec des traitements suffisamment prolongés. L'étude est habituellement prospective et il existe plusieurs types de cohortes :

a. Les cohortes sans témoins :

Seul le groupe de sujets traités avec le médicament étudié est surveillé pendant une période définie. C'est le type d'étude le plus utilisé.

b. Les cohortes avec témoins non randomisés :

Les malades sont séparés en deux groupes comparés sans utilisation du tirage au sort.

c. Les cohortes avec témoins randomisés :

Elles sont semblables à celles constituées en phase III des essais cliniques.

Les malades sont répartis en deux groupes. L'existence d'un vrai groupe témoin obtenu de cette manière permet de faciliter l'attribution au médicament d'une manifestation se produisant plus souvent dans le groupe traité par le médicament étudié que chez les témoins. Ce type d'étude est très contraignant et sa mise en œuvre est exceptionnelle.

Ce type d'étude est le plus souvent organisé pour les médicaments nouveaux sur initiative propre de la firme ou sur la demande des autorités lors de l'attribution de l'AMM ou dans le cadre d'une enquête diligentée par le comité technique à la suite de nombreuses notifications spontanées par exemple.

Ce type d'étude permet le recensement de tous les effets y compris les effets rares si le nombre de malades est suffisamment important et l'observation suffisamment prolongée. Elle permet aussi le calcul de la fréquence des effets indésirables dus au traitement étudié. Cependant, cette technique n'étudie qu'un seul produit à la fois, souvent sur une durée limitée et avec des effectifs restreints. La lourdeur, la lenteur et le coût de cette méthode constituent aussi des inconvénients majeurs.

8.3.2. Etudes << cas-témoins >> :

Il s'agit d'études rétrospectives encore appelées « cas versus témoins ».

Sur le plan méthodologique, la démarche est la suivante : on sélectionne deux échantillons de malades, l'un représentant une affection dont on soupçonne une origine iatrogénique médicamenteuse, l'autre ne présentant pas cette affection.

On s'intéresse ensuite aux médicaments consommés jusque-là par chacun des malades de l'un et l'autre groupe. Si l'on retrouve significativement plus souvent un médicament dans le premier groupe, on peut déduire qu'il existe un lien entre la prise de ce médicament et la survenue de l'affection.

Ce type d'étude permet la vérification d'une hypothèse : la prise de médicament est-elle ou non associée à la survenue d'une affection donnée ? Elles sont, ainsi, utilisées quand une telle hypothèse est émise, le plus souvent à la suite de la mise en cause d'un médicament (par l'accumulation de notifications spontanées par exemple) dans une iatrogénèse, et que cette mise en cause doit être confirmée. Elles sont mises en œuvre également quand il n'est pas possible (ou éthique) d'attendre les résultats d'une enquête prospective par suivi de cohorte.

Elle est habituellement diligentée par le comité technique de pharmacovigilance et réalisée soit par une firme soit, plutôt, par un centre régional.

Ces études sont performantes. Elles permettent la confirmation de données. Elles permettent la validation d'effets rares et/ou tardifs et l'étude de plusieurs médicaments et des facteurs associés. De plus sur le plan organisationnel, ces études ne nécessitent en général que des groupes de sujets réduits. Cependant, elles sont limitées à l'examen d'un seul effet et ne contribuent pas à la détection d'effets nouveaux. La méthodologie doit être sans faille si l'on veut des conclusions fiables. (1)

8.3.3. Etude utilisant les tables de mortalité ou de morbidité de la population générale (registre d'affection) :

Pour l'identification d'accidents thérapeutiques graves, on peut utiliser les données fournies par différents registres : décès, cancers, malformations fœtales.

On recherche l'augmentation du nombre de cas d'une maladie, ou d'un accident, d'une année sur l'autre en recherchant une cause médicamenteuse. Il s'agit d'une technique peu coûteuse et qui couvre l'ensemble de la population.

L'inconvénient de cette technique consiste dans le fait que ces registres (s'ils existent) sont généralement utilisables avec retard et qu'ils peuvent contenir (notamment pour les registres de décès) un pourcentage d'inexactitudes ou de lacunes tel qu'ils peuvent devenir inutilisables.

D'autres techniques épidémiologiques existent telles que le recueil intensif d'effets indésirables dans le cadre de campagnes intensives de vaccination par exemple, la méthode cas-non-cas ou encore le recours aux données biologiques des laboratoires pour la détection et la quantification de l'incidence de certains effets indésirables. (20)

9. Procédure de la pharmacovigilance :

9.1. Collecte des données concernant les cas d'exposition à un risque lié à un produit :

La notification spontanée reste la source majeure d'information et de collecte de données en pharmacovigilance.

En règle générale, la pharmacovigilance vise, à l'échelle d'un pays, la collecte des notifications et l'élaboration d'une base de données centralisée permettant d'obtenir une vision globale sur la situation. La collecte des données peut néanmoins être plus rentable en nombre et en qualité si l'activité est organisée à l'échelle régionale, particulièrement dans les pays tendus ou formés de régions culturellement différentes.

Les professionnels exerçant dans le système de soins de santé sont la source d'information privilégiée en pharmacovigilance. Médecins généralistes ou spécialistes, pharmaciens, dentistes, sages-femmes, infirmiers ainsi que tout autre professionnel de santé, pouvant prescrire ou administrer des médicaments, sont tenus de notifier les événements indésirables rencontrés lors de leur pratique. En outre, les pharmaciens et les infirmières peuvent jouer un rôle important dans l'amélioration de la notification et pour fournir des informations supplémentaires (co-médication, utilisations antérieures du médicament, etc ..).

Les firmes pharmaceutiques, étant les principaux responsables de la sécurité d'emploi de leurs produits, doivent s'assurer que les effets indésirables suspectés sont déclarés. L'effet indésirable peut être directement rapporté par le patient au centre régional ou national de pharmacovigilance ce qui fait du patient aussi une source importante de collecte de données en pharmacovigilance. (21)

9.2. Analyse des données recueillies :

L'évaluation et l'analyse des cas d'effets indésirables notifiés nécessitent une expertise en médecine, en pharmacologie, en toxicologie et en épidémiologie cliniques. Cette expertise peut être développée par la formation du personnel du centre et par le recours à des consultants spécialisés. Dans l'évaluation des cas, les éléments suivants peuvent être identifiés :

1. Qualité de l'information : (exhaustivité et intégrité des données, qualité du diagnostic, suivi). Dans le cas d'une déclaration en pharmacovigilance qui est une notification relative à un patient présentant un événement indésirable suspectée être induite par un médicament. La déclaration doit comporter au minimum l'information concernant les éléments suivants :

- ✓ Le patient : âge, sexe et résumé de l'histoire de la maladie (si besoin). Dans certains pays, l'indication de l'origine ethnique peut s'avérer nécessaire.
- ✓ L'événement indésirable : description (nature, localisation, gravité, caractéristiques), résultats des investigations et des tests, date de début, évolution, aboutissement.
- ✓ Le(s) médicament(s) suspecté(s) : nom (nom commercial ou nom de la dénomination commune internationale + fabricant). Dose, voie d'administration, dates du début et de l'arrêt, indication (pour certains médicaments, comme les vaccins, le numéro du lot est important).
- ✓ Les autres médicaments associés (y compris ceux pris par automédication) : noms, doses, voies d'administration, dates du début et de l'arrêt.
- ✓ Les facteurs de risque (insuffisance rénale, exposition antérieure au médicament suspecté, allergies antérieures, modalités d'utilisation).
- ✓ Nom et adresse du notificateur (confidentiels, à n'utiliser que pour vérifier les données ou pour le suivi du cas).

2. Codage : les noms des médicaments devraient être codés d'une manière systématique, en utilisant, par exemple, le dictionnaire des médicaments de l'OMS. Pour le codage des effets indésirables, la terminologie de l'OMS WHO Adverse Reactions Terminology (WHOART) ou toute autre terminologie internationalement reconnue (par exemple, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) devrait être employée.

3. Pertinence : relative à la détection d'une nouvelle réaction, à la réglementation du médicament, ou à la valeur scientifique ou éducative de l'observation. Les questions suivantes peuvent être posées :

- ✓ Est-ce que le produit concerné est un nouveau médicament ?
- ✓ L'effet soupçonné est-il inconnu ? (c'est-à-dire non mentionné dans les mentions légales du produit, il est important de rechercher si l'effet est décrit dans la littérature, le dictionnaire national des médicaments dans ce cas il faut demander à l'UMC les références des livres et des autres sources d'information).
- ✓ L'effet est-il grave ?

4. Identification des doublons. Certaines caractéristiques de l'observation (sexe, âge ou date de naissance, dates d'exposition au médicament, etc) peuvent être utilisées pour identifier les cas doublement déclarés.

5. Imputabilité ou détermination de la relation de cause à effet. A peu d'exceptions près, les observations de pharmacovigilance décrivent des cas suspectés d'effets indésirables. Diverses approches ont été développées pour évaluer, de manière systématique, la relation de cause à effet entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un événement indésirables. Certaines méthodes ont été développées : celle du Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC), celle de la Commission européenne, la méthode française d'imputabilité. Ces méthodes sont en grande partie basées sur quatre considérations :

- ✓ La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement
- ✓ Les données pharmacologiques (connaissances actuelles sur la nature et la fréquence des effets indésirables)
- ✓ La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, tests de laboratoire, données pathologiques, mécanisme)
- ✓ Présence ou absence d'autres causes.

La méthode d'imputabilité de l'OMS a l'avantage d'être internationalement acceptée et est facile d'emploi. Des définitions relatives à certains effets indésirables ont été établies par consensus international. Pour certaines de ces réactions, des algorithmes spéciaux de causalité ont été également développés (Bénichou, 1994). (21)

9.3. Constitution de la base de données :

La notification au Centre International de Pharmacovigilance d'Uppsala (UMC) se fait exclusivement via le Centre National de Pharmacovigilance grâce au logiciel Vigiflow permettant ainsi la transmission électronique de tous les effets indésirables médicamenteux (EIM) colligés à partir des centres régionaux.

Ce logiciel est mis à la disposition des différents centres de pharmacovigilance dans les pays afin de notifier leurs EIM dans les plus brefs délais et d'améliorer la qualité des notifications.

Vigiflow permet aux Centres Nationaux de Pharmacovigilance d'avoir leur propre base de données des EIM, de faire des rapports et des recherches statistiques, et d'accéder directement aux mises à jour des terminologies utilisées en pharmacovigilance (dictionnaire médical des affaires réglementaires européennes (MedDRA), terminologies des effets indésirables de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO-ART) , dictionnaires des médicaments WHO Drug Dictionary (WHO-DD) et codage international des maladies (ICD).

Il est recommandé d'utiliser les terminologies et les classifications reconnues à l'échelle internationale, que ce soit pour le médicament ou pour les effets indésirables (WHOART, MedDRA). Cette condition est nécessaire pour faciliter les comparaisons internationales des résultats et pour le transfert international des données. Un soin particulier doit être réservé au codage des données afin d'atteindre le niveau de compatibilité exigé par le centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments (UMC).

Le Vigiflow est un outil de liaison entre les Centres Nationaux et le Centre International. Il peut être décliné hiérarchiquement pour qu'il devienne un outil de liaison et de transmission des notifications des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, des laboratoires pharmaceutiques et des professionnels de santé directement au Centre National de Pharmacovigilance.

Au total, Vigiflow est un outil simple, rapide et fiable pour améliorer tous les aspects de la notification des EIM des Centres de Pharmacovigilance permettant ainsi l'alimentation de la base de données nationale et internationale des EIM « VIGIBASE » facilitant ainsi la génération des Alertes nationales et internationales. (22)

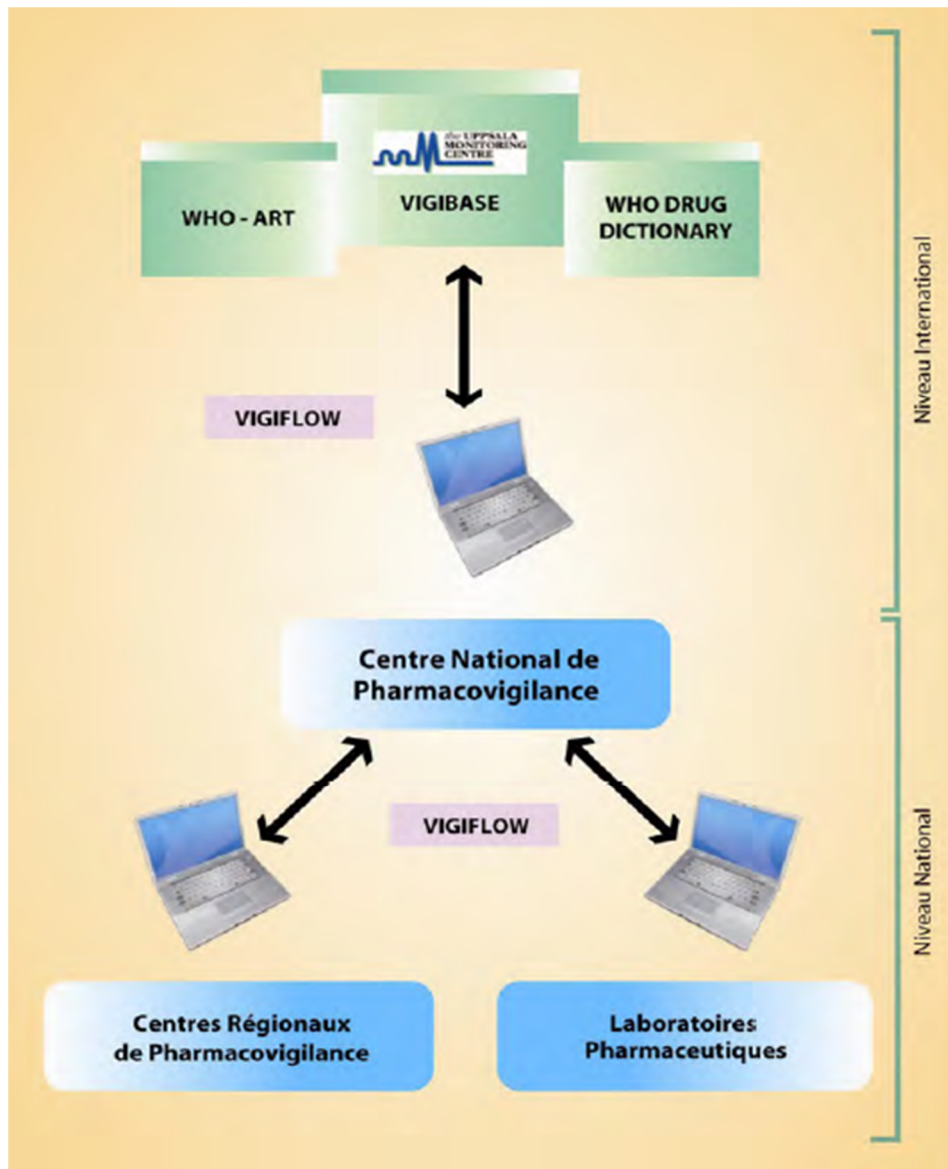


Figure 4: Flux de transmission électronique des notifications (22)

9.4. Génération de signaux :

L'objectif principal de la pharmacovigilance est la génération précoce d'hypothèse ou de signaux relatifs aux effets indésirables des médicaments.

Le signal fait référence à une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d'un événement et la prise d'un médicament, la relation étant inconnue jusqu'alors ou bien incomplètement documentée. Il faudrait habituellement plus d'un cas pour générer un signal, cela dépend de la gravité du cas et de la qualité de l'information.

Ces définitions incluent les interactions médicamenteuses et les interactions entre médicaments et aliments. Il serait important d'ajouter que pour la majorité des patients il s'agit d'effets présumés indésirables pour lesquels l'implication du médicament n'est pas prouvée et pourrait être douteuse. Les données de la pharmacovigilance font généralement référence à des effets indésirables ou secondaires suspectés.

Les signaux précoces peuvent être incertains ; pour aboutir à des conclusions définitives et à une action de réglementation, ils nécessitent des études de confirmation. Un signal peut être renforcé en combinant les expériences rapportées dans plusieurs pays, d'où l'intérêt de la collaboration internationale. (22) (21)

9.5. La validation des signaux en alerte :

Grâce au réseau international institué, il est actuellement possible de déclencher rapidement des Signaux et des Alertes concernant les EIM.

Un Signal déclenché par le Centre International ou par le Centre National attire l'attention sur le médicament concerné et incite à une surveillance plus étroite, il peut aboutir au déclenchement d'une alerte.

L'Alerte est un signal plus fort qui aboutit à la mise en place d'enquêtes ou d'études pour valider la responsabilité du médicament.

9.6. Actions de minimisation des risques :

L'Alerte aboutit à la mise en place d'enquêtes ou d'études pour valider la responsabilité du médicament, elle aboutit souvent à :

- Une prise de décision par les organismes de réglementation du médicament :

❖ **Suppression de l'utilisation :**

• Il s'agit de la suspension d'autorisation de mise sur le marché ou retrait du marché par suppression de l'AMM.

❖ **Limitation de l'utilisation :**

- Suppression de certaines indications thérapeutiques.
- Instauration de nouvelles mises en garde, précautions d'emploi et contre-indications.
- Inscription sur une liste de substances vénéneuses ou changement de liste.

❖ **Modification de la forme d'utilisation:**

- Suppression d'une forme pharmaceutique, d'un dosage.
- Changement de la forme galénique
- Adaptation du conditionnement

- Une décision de formation des professionnels de santé ou d'information de la population pour diminuer le méfait d'un mésusage médicamenteux ou d'une erreur systématique quant à l'usage du médicament. (23)

III. La pharmacovigilance au Maroc

1. Histoire de la pharmacovigilance au Maroc :

La pharmacovigilance a débuté en 1985 au niveau académique, au sein des départements de pharmacologie des Facultés de Médecine de Casablanca et de Rabat. A l'époque, plusieurs conférences ont été organisées et des travaux de thèse initiés par les départements de pharmacologie afin de sensibiliser les professionnels de santé. En 1988, la nomination du Pr Rachida Soulaymani, enseignante en pharmacologie clinique au poste de Directeur du Centre Anti Poison a constitué le fer de lance de l'implantation de la pharmacovigilance dans le système de santé publique. En effet, sa motivation et son expérience dans le domaine ont été à l'origine de la création du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) et de son développement, à l'instar de la pharmacovigilance internationale.

Quelques dates ont marqué l'histoire de la Pharmacovigilance au Maroc :

- En 1991, une Circulaire ministérielle (N° 2 DR/10) est établie : elle reconnaît le CNPV et incite les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables.
- En 1992, le CNPV est le premier Centre Africain et Arabe admis comme membre du Centre International OMS de Pharmacovigilance (UMC) ; il est le 34^{ème} membre du réseau international.
- En 1997, la circulaire n°3DMP/97 crée la Commission Nationale consultative de pharmaco-toxico-réacto-matériovigilance et essais thérapeutiques.
- En 1998, le CNPV est nommé point focal pour la surveillance des effets indésirables post vaccinaux.
- En 1999, une circulaire Ministérielle est établie, obligeant les Professionnels de santé à la déclaration des effets indésirables des vaccins.
- En 2003, paraissait la première édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Une validation de ce document a été faite en 2006 lors d'un séminaire national en

présence des différents intervenants nationaux (Direction du Médicament et de la pharmacie (DMP), Direction de la Réglementation et du Contentieux, Direction d'épidémiologie et de la Lutte contre les Maladies, Direction des Hôpitaux, industrie pharmaceutique, pharmaciens du secteur privé, médecins et représentants de l'ordre des médecins, Agence Nationale d'Assurance Maladie, et sociétés savantes).

- En 2006, la publication de la loi 17-04 sur la pharmacie et le médicament mentionne dans son article 6 les objectifs de la pharmacovigilance.
- En 2007, le CNPV a été désigné par l'OMS comme centre formateur en pharmacovigilance pour les pays francophones.
- En 2011, le CNPV est nommé Centre Collaborateur de l'OMS.
- Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 portant sur la réorganisation du système national de pharmacovigilance. (24)

2. Organisation de la pharmacovigilance au Maroc :

Au niveau du Maroc comme c'est le cas dans les autres pays, deux types de pharmacovigilance coexistent : la Pharmacovigilance officielle et la pharmacovigilance industrielle. Les deux types de pharmacovigilance doivent travailler en harmonie afin d'assurer la sécurité des produits de santé et par conséquent celle du patient.

• **La pharmacovigilance Officielle** : est exercée par les autorités sanitaires et nécessite la mise en place d'un système de pharmacovigilance efficace qui ne repose pas uniquement sur le développement d'un centre de pharmacovigilance, mais nécessite également la présence d'une autorité nationale de réglementation des médicaments efficace, capable de réagir aux signaux émanant du centre et de prendre les mesures réglementaires nécessaires. L'organisation de la pharmacovigilance peut être centralisée ou décentralisée. L'expérience a montré que la décentralisation de l'activité par la création de centres régionaux, améliore les échanges d'informations avec les professionnels de santé et de ce fait, permet d'obtenir une vision globale sur la situation.

• **La pharmacovigilance industrielle** : La réglementation internationale exige à ce que toute industrie pharmaceutique développe une pharmacovigilance structurée en son sein et qu'elle déclare tout effet indésirable relatif aux produits qu'elle commercialise aux autorités sanitaires chargées de la pharmacovigilance.

Le système marocain de pharmacovigilance bénéficie d'une expérience importante et repose sur deux organes, le Centre National de Pharmacovigilance ayant un rôle technique et la Commission Nationale de Pharmacovigilance ayant un rôle consultatif pour les décisions à prendre. La régionalisation de la pharmacovigilance par l'implantation des centres régionaux figure parmi les actions prioritaires du Ministère de la Santé (plan 2008- 2012). Le renforcement du comité technique de pharmacovigilance et l'implication de l'industrie pharmaceutique pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments qu'ils commercialisent doit se faire dans une ambiance de responsabilisation et de transparence. (22)

3. Système national de pharmacovigilance:

Le système Marocain de Pharmacovigilance est organisé et soutenu par le Ministère de la santé, il comprend le Centre National de Pharmacovigilance, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Comité Technique de Pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

L'organigramme suivant résume le fonctionnement du système national de pharmacovigilance :

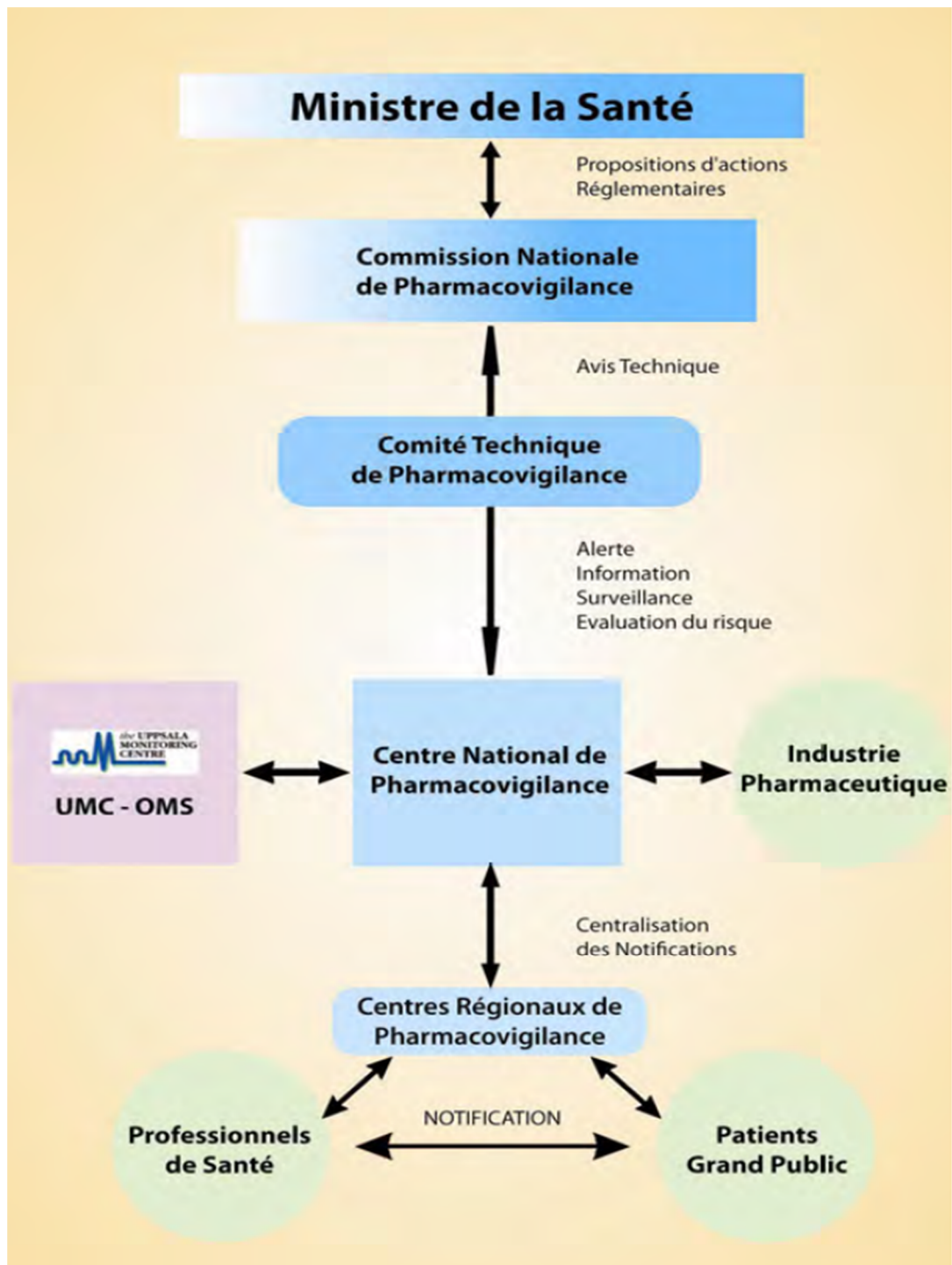


Figure 5: Organigramme du fonctionnement du système national de pharmacovigilance (22)

Le système National de Pharmacovigilance a pour objectifs de :

- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé.
- Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de :
 - ✓ Mésusage.
 - ✓ Usage abusif.
 - ✓ Pharmacodépendance.
 - ✓ Erreur médicamenteuse.
 - ✓ Inefficacité thérapeutique.
 - ✓ Réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité.
- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts.
- Développer la formation, en matière d'effets indésirables des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du public.
- Donner des avis techniques motivés aux personnalités et aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé.
- Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé.
- Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché marocain. (22)

3.1. Le Centre National de Pharmacovigilance :

Le centre national de pharmacovigilance marocain encore appelé Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) est l'une des sept unités qui composent le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Il travaille en tandem avec le CAPM avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement. (25)



Figure 6: Logo du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (26)

Dans une étude menée dans le Centre de contrôle du poison marocain, 11% des cas de poison étaient dus à des erreurs de médication. Ainsi, l'expérience acquise dans les centres antipoison est une source importante de données toxicologiques humaines, et la collaboration des centres antipoison avec les centres de pharmacovigilance dans la prévention des erreurs de médication est très importante. Une telle collaboration permet une meilleure détection des erreurs de médication et une amélioration de la qualité des données collectées. (27)

Certaines réussites soulignent l'importance des centres antipoison comme une source précieuse d'information sur la sécurité des patients et comme modèles pour la surveillance de la santé publique.

En s'appuyant sur ses observations et son expérience, le centre antipoison peut contribuer à prévenir l'empoisonnement en encourageant les fabricants à utiliser moins de formulations toxiques, pour limiter les tailles de conditionnement (par exemple, le paracétamol) (28), et pour améliorer l'emballage et l'étiquetage de leurs produits (par exemple, éviter les noms de médicaments similaires) (29), et en encourageant les fabricants et les autorités de retirer des médicaments lorsque cela est indiqué (par ex. co-proxamol au Royaume-Uni). (30) La collaboration étroite entre centres de pharmacovigilance et centres antipoison permet une plus grande contribution et harmonisation des événements indésirables afin de vérifier les événements qui sont liés aux erreurs de médication et développer des stratégies préventives.



Figure 7: Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (31)

3.1.1. Le rôle du Centre Marocain de Pharmacovigilance :

Le CMPV a pour mission de mettre en place le 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.

Ses activités consistent entre autres en :

- ✓ Le recueil exhaustif des déclarations d'effets indésirables médicamenteux qui lui sont communiqués par les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance, les centres antipoison, les laboratoires fabriquant des produits de santé et le public ;
- ✓ L'évaluation de la relation cause à effet entre le produit de santé et l'effet indésirable par l'imputabilité ;
- ✓ L'information du déclarant des résultats des recherches sur le cas chaque fois que c'est nécessaire ;
- ✓ L'organisation d'une consultation spécialisée pour établir le diagnostic clinique et étiologique d'un effet indésirable chez un malade ;
- ✓ L'élaboration d'une banque de données sur les notifications qui lui sont parvenues et l'envoi de tous les cas au centre international de pharmacovigilance ;
- ✓ L'élaboration d'un système de gestion des données capables de générer des signaux et des alertes ;

- ✓ L'analyse et l'exploitation des données statistiques en vue d'évaluer la fréquence des effets indésirables ainsi que la morbidité et la mortalité qu'ils induisent.

Le CMPV se veut en outre proche des professionnels de santé en leur proposant ses services en ce qui concerne :

- Le recueil et l'analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir la relation de cause à effet.
- La réponse à leurs questions sur le médicament : Effets indésirables médicamenteux, pharmacodynamie, pharmacocinétique, contre-indications, interactions médicamenteuses...
- L'aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femmes enceintes ou allaitantes...)
- Évaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

Il procède également à la diffusion gratuite mensuelle d'un Bulletin d'information sur la pharmacovigilance.

Il est important de mentionner que le CMPV a été chargé par l'OMS d'organiser le cours international en langue française sur la pharmacovigilance depuis 2007. Ce cours, mis en place au Centre International de Pharmacovigilance d'Uppsala en 1991 a été dispensé initialement en langue anglaise. Il vise la formation du personnel des pays souhaitant développer un système national de pharmacovigilance, le personnel nouvellement recruté dans des centres de pharmacovigilance bien établis, voire le personnel de l'industrie pharmaceutique.

Le cours international en langue française dispensé au CMPV se concentre plus sur les préoccupations des pays en voie de développement pour mettre en place un système de pharmacovigilance opérationnel et pour l'intégrer dans la plupart des programmes de santé prioritaires. (25)

3.1.2. Exemple d'actions prises après la détection d'erreurs médicamenteuses et de cas d'évènements indésirables par le Centre National de Pharmacovigilance :

Le tableau suivant représente quelques cas d'erreurs médicamenteuses et d'évènements indésirables qui ont suscité l'intervention du Centre National de Pharmacovigilance au cours de ses années d'existence :

Tableau V: Quelques interventions du CNPV (27) (32)

Produit	Nature d'EI et type d'erreur	détails	Actions
BCG Vaccin	Voie d'administration et dose	Administration intramusculaire au lieu de l'administration intradermique; 10 fois la dose recommencée étant donné que le vaccin BCG contient 10 doses dans une bouteille	Lettre aux médecins
Leflunomide	Hepatotoxicité	----- -----	-Restriction de prescription aux rhumatologues. -Respect des indications et mise en garde et précautions d'emploi de la notice.
Methyl-ergometrine	Mauvais patient	Médicament prescrit pour la mère mais donné au nouveau-né en raison de l'utilisation d'une feuille de prescription pour la mère et le nouveau-né	Lettre du ministère de la Santé à tous les gynécologues et tous les hôpitaux de maternité dans le pays.
Acetate de cyprotérone	Risque de thrombose veineuse	----- -----	-Produit recommandé dans le traitement de l'acné chez la femme -Prescription par les spécialistes -Respect des recommandations indiquées dans la notice.
Corticoïde	Mauvaise indication	Médicament administré pour un gain de poids	Lettre aux pharmaciens
Dontomycine	Publicité erronée	Décrit comme un analgésique au lieu d'un antibiotique	Lettre au fabricant
Rinomycine	Absence d'avertissement spécifique	Aucun avertissement pour les personnes souffrant d'hypertension due à la phényléphrine	Modification du RCP
Erythropoïétine	Erythroblastopénie après injection sous cutanée	----- -----	Les laboratoires Aventis ont déjà procédé à l'information des prescripteurs pour utiliser la voie intraveineuse chez l'insuffisante rénale chronique
Flucloxacilline injectable	Mauvaise dilution	Manque d'information sur la dilution dans le RCP; eau stérile pour injection non incluse dans le paquet de médicaments	Modification du RCP

3.2. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Au niveau de la région, une personne (médecin ou pharmacien) formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance CRPV. Par le directeur régional de la santé en concertation avec le Centre National Anti-Poison et de Pharmacovigilance.

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables au CNPV. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers.

Les Centres Régionaux sont rattachés à une structure de Santé Publique ou universitaire ayant une activité de Pharmacologie clinique, de toxicologie clinique ou d'épidémiologie.

3.2.1. Rôles des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Le Centre Régional de Pharmacovigilance est chargé de :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région,
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde....)
- Emettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au Centre National de Pharmacovigilance ;
- Alimenter, maintenir et gérer la base des données régionale sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Participer, avec le centre national à la génération des signaux et à leur validation en alertes ;
- Participer, en concertation avec le centre national, à la mise en place des actions de minimisation des risques ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région. (33)

Le fonctionnement du Centre Régional doit se faire en coordination avec le Centre

Régional de Toxicovigilance et les observatoires régionaux et doit fonctionner selon les normes et procédures définies au niveau du Centre National de Pharmacovigilance dans le domaine de la collecte, de la validation et de l'imputabilité, des données. Il doit également se soumettre au contrôle de qualité National. (25)

3.3. Le Comité Technique de Pharmacovigilance :

Le Comité Technique de Pharmacovigilance auprès du CNPV est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de :

- Evaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés au Maroc.
- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV.
- 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 la Commission Nationale de Pharmacovigilance.
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité technique est présidé par le Directeur du CNPV. Ses membres sont :

- ✓ Les responsables des structures régionales de pharmacovigilance.
- ✓ Le représentant de la pharmacovigilance du service de la santé militaire.
- ✓ Les coordonnateurs de pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé.
- ✓ Six experts médecins spécialistes.
- ✓ Un médecin privé.
- ✓ Un pharmacien d'officine.
- ✓ Deux pharmacologues.
- ✓ Un épidémiologiste.
- ✓ Un statisticien.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin. Il se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande du président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (22)

3.4. La Commission Nationale de Pharmacovigilance :

La Commission Nationale de Pharmacovigilance est l'instance officielle consultative chargée de :

- Donner un avis au Ministre de la Santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et les accidents liés à l'emploi d'un médicament ou tout autre produit de santé.
- Donner un avis consultatif au Ministre de la Santé pour toute question se rapportant à la pharmacovigilance.
- Proposer au Ministre de la Santé toute enquête ou travaux nécessaires à une meilleure évaluation du rapport Bénéfice/Risque d'un médicament.
- Informer le CNPV de toute mesure concernant la commercialisation et le retrait des médicaments.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance est présidée par le Directeur de la Direction du Médicament et de la Pharmacie. Elle est composée des représentants des structures suivantes :

- ✓ Direction du Médicament et de la Pharmacie.
- ✓ Centre National de Pharmacovigilance.
- ✓ Centres Hospitaliers Universitaires.
- ✓ Responsables des programmes de santé.
- ✓ Conseil de l'Ordre des Médecins.
- ✓ Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.
- ✓ Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II.
- ✓ Laboratoire National de Contrôle des Médicaments Vétérinaires.

La Commission Nationale peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin. Elle se réunit sur demande du président chaque fois qu'une question est à l'ordre du jour. (22)

3.5. Autres intervenants du système national de pharmacovigilance : (22)

3.5.1. L'industrie pharmaceutique :

Tout détenteur d'une AMM d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise et ce à travers le développement d'une unité de pharmacovigilance fonctionnelle en harmonie avec les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Toute firme pharmaceutique doit inciter des délégués médicaux à collecter les cas d'effets indésirables notifiés par les professionnels de santé. Les cas notifiés sont traités, imputés et envoyés au CNPV.

La mise à jour des informations sur la sécurité des produits de santé ainsi que les décisions de pharmacovigilance prises dans les autres pays doivent être transmises par les industriels à la Direction du Médicament et de la Pharmacie et au CNPV.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) sont transmis tous les trois mois à la Direction du Médicament et de la pharmacie avec copie au CNPV.

Le Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique doit répondre à toute requête des Autorités Réglementaires concernant les médicaments de sa firme.

En ce qui concerne les essais cliniques :

- La notification au CNPV des EIM graves survenant lors d'un essai clinique, doit se faire dans les 7 jours calendaires.
- La notification de tout fait nouveau susceptible de porter préjudice à la sécurité des personnes à l'essai est de 15 jours calendaires suivant la prise de connaissance par le promoteur.
- Les effets indésirables non graves seront transmis lors du rapport final de l'étude clinique au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

Le Pharmacien responsable et/ou la personne qualifiée en pharmacovigilance du

laboratoire pharmaceutique concerné peut récupérer trimestriellement un rapport des effets indésirables des médicaments qu'il commercialise auprès du CNPV.

La participation des industriels aux enquêtes de pharmacovigilance permet de renforcer la collaboration avec le centre de pharmacovigilance pour le bénéfice du patient.

Une enquête diligentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance donne lieu à l'obligation de participation de l'industrie pharmaceutique au volet scientifique et financier de l'enquête.

3.5.2. Les professionnels de la santé :

Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers et sages-femmes ainsi que tout autre professionnel paramédical doivent collaborer à la sécurité d'emploi des produits de santé dans le pays. Ils doivent notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance, ou à défaut, au CNPV, le plus rapidement possible :

1. Toute présomption d'effet indésirable en rapport avec la consommation d'un ou de plusieurs produits survenu dans les conditions normales d'utilisation, qu'il soit attendu, inattendu, grave ou non grave.

2. Tout effet indésirable apparaissant en dehors des conditions normales d'utilisation.

- ✓ Mésusage.
- ✓ Usage abusif.
- ✓ Erreur médicamenteuse.
- ✓ Inefficacité thérapeutique.

3. Tout autre effet qu'ils jugent pertinent de déclarer

- ✓ Interactions médicamenteuses.
- ✓ Pharmacodépendance.
- ✓ Syndrome de sevrage.
- ✓ Effets sur le produit de conception ou exposition médicamenteuse durant la grossesse.
- ✓ Produit défectueux.

Les professionnels de santé doivent également :

- Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
- Coopérer avec le Centre de Pharmacovigilance, notamment dans le cadre des enquêtes.

3.5.3. Le public :

Le public peut contacter le Centre Régional ou à défaut le Centre National pour :

- Déclarer un cas d'effet indésirable.
- Obtenir des informations sur l'innocuité d'un produit de santé.

La consultation par le public se fait par le biais de la ligne d'urgence téléphonique du Centre Anti Poison du Maroc ou par des consultations sur place. Dans les deux cas, les personnes en demande de renseignements sont prises en charges par un médecin.

3.5.4. Les autres organismes :

Les sociétés de promotion des médicaments, les associations donatrices de médicaments, les programmes de santé, les laboratoires de suivi thérapeutique, le Centre Anti Poison, l'Institut Agronomique et Vétérinaire et tout autre organisme possédant des informations sur les EIM sont tenus de les notifier au CNPV.

4. Modalités de notification des EI par les professionnels de santé et son aboutissement :

La notification spontanée représente la pierre angulaire de tout système de pharmacovigilance. Elle est définie par le fait de rapporter un cas d'événement indésirable par un observateur à un système de surveillance, ou fait de rapporter un cas à ce système. Cette notification doit comporter au minimum : une personne qui a notifié, un patient, un ou des médicaments suspects, un ou des éléments suspects.

L'outil essentiel de la notification d'effet indésirable reste la fiche de notification qui est un document rempli par le notificateur et comportant des données nécessaires à la constitution d'un dossier de notification.

La fiche de notification a pour objectif essentielle de fournir au centre les informations nécessaires et suffisantes pour établir la relation de cause à effet entre l'événement indésirable et la prise du ou des médicaments. **(Voir Annexe N°1)**

La notification se fait sur la fiche de notification conçue par le CNPV laquelle comporte quatre rubriques essentielles à savoir :

❖ **Le patient**

- ✓ Nom, prénom, âge, sexe, adresse et téléphone.
- ✓ Antécédents personnels cliniques, accidents médicamenteux antérieurs.

❖ **L'événement indésirable**

- ✓ Description de l'événement indésirable, délai d'apparition après la prise du produit, traitement correcteur, notion de réadministration avec ou sans rechute si elle a été effectuée.
- ✓ Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic, facteurs associés favorisant l'apparition de l'effet indésirable.
- ✓ Gravité et évolution de l'effet indésirable.

❖ **Le(s) médicament(s) ou autres produits de santé pris par le patient :**

- ✓ Date de début et d'arrêt du traitement.
- ✓ Posologie et voie d'administration.
- ✓ Motif de la prescription.

❖ **Le notificateur :**

- ✓ Nom, prénom, profession, lieu d'exercice, email, téléphone et signature.

La fiche de notification est mise à la disposition des professionnels de santé dans toutes les structures hospitalières, les centres de santé et les services de soins de base par les délégations médicales, les directions des Centre Hospitalier Universitaire (CHU), l'Ordre National des Médecins et les syndicats des pharmaciens.

Les centres de pharmacovigilance sont tenus à la confidentialité des données concernant le patient et le notificateur.

Les modalités de transmission des notifications au Centre National de Pharmacovigilance peuvent se faire par différentes voies de communication :

- ✓ Site Internet du Centre National de Pharmacovigilance
- ✓ Téléphone ou Fax
- ✓ Courrier à l'adresse du CNPV
- ✓ Par consultation sur place

Pour les professionnels de santé la transmission de la notification au CNPV doit respecter un certain délai selon la gravité de l'effet indésirable, si l'effet est non grave la transmission doit se faire le plus tôt possible, ne dépassant pas les 7 jours, si effet est grave ou inattendu la transmission doit se faire dans les 24 à 48 heures et immédiatement en cas de décès.

Tous les pays membres ont mis en place des systèmes qui encouragent le personnel de santé à consigner et à notifier les effets indésirables des médicaments sur leurs patients. Ces rapports sont évalués localement et peuvent conduire à prendre des mesures dans le pays concerné, grâce à son affiliation au programme de l'OMS, un pays peut savoir si des rapports similaires ont été présentés ailleurs.

Les pays membres envoient leurs rapports au centre de surveillance d'UPPSALA où ils sont traités, évalués et entrés dans la base des données internationale de l'OMS au moyen de technologies modernes de traitement de l'information.

Lorsqu'un nombre important de comptes rendus similaires est enregistré, un <<signal>> est déclenché ; selon lequel il conviendrait de porter une attention spéciale à un danger possible.

Le système national de pharmacovigilance est un système habilité à déclencher et à gérer les Alertes nationales et internationales sur les produits de santé. En tant que membre collaborateur de l'UMC, le CNPV reçoit les Alertes sur les produits de santé à travers le réseau international de pharmacovigilance. Par ailleurs à travers la centralisation et de la gestion de la base de données nationale des EIM, le CNPV est à même de déclencher des Alertes nationales.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance analyse les cas graves d'effets indésirables liés à l'utilisation des produits de santé colligés par le CNPV ou rapportés au niveau international et soutient le CNPV pour proposer à la Commission Nationale de Pharmacovigilance, les cas pertinents à étudier.

La DMP à travers la Commission Nationale de Pharmacovigilance, veille à ce que toute Alerte émanant du CNPV ou des instances internationales soit rapidement analysée et évaluée pour une attitude pratique afin d'assurer la sécurité du patient.

Après l'étude du dossier, la Commission Nationale de Pharmacovigilance fait des propositions au Ministre de la Santé qui prend la décision finale.

Les décisions prises peuvent être de plusieurs types :

- ✓ Une prise de décision par les organismes de réglementation du médicament : retrait d'AMM, modification de la fiche signalétique (indication, contre-indication, précaution d'emploi...).
- ✓ Une décision de formation des professionnels de santé ou d'information de la population pour diminuer le méfait d'un mésusage médicamenteux ou d'une erreur systématique quant à l'usage du médicament. (23)

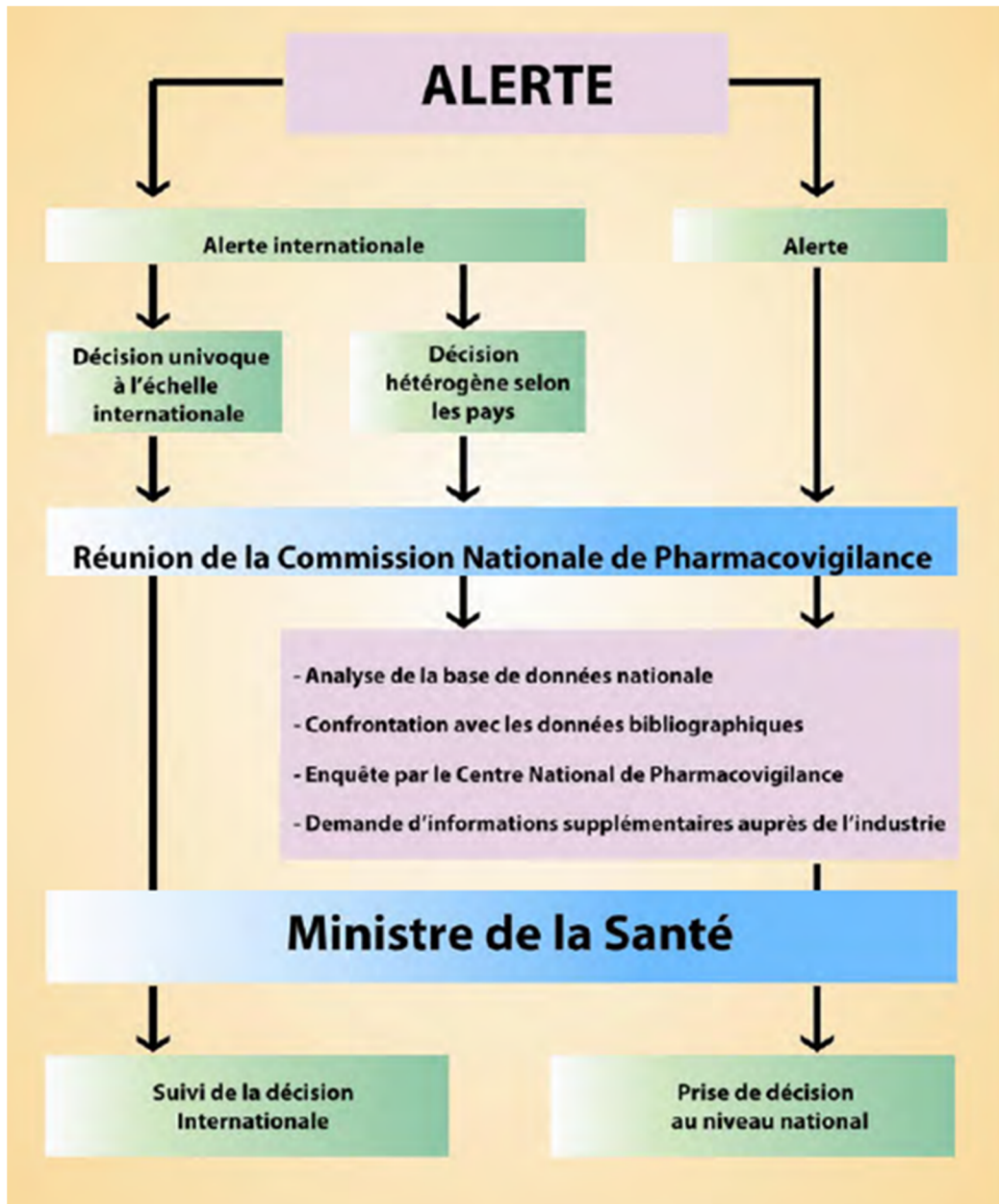


Figure 8: Gestion d'une alerte (22)



Partie Pratique :
Enquête auprès des officinaux

I. Introduction

Après une première partie qui se présentait sous forme d'une étude bibliographique et qui a été consacrée à la pharmacovigilance nationale et internationale, son histoire, son organisation, sa structure, ses procédures et ses objectifs. On entamera la deuxième partie qui sera une partie pratique et qui nous permettra d'avoir des données concrètes et réalistes discutables par la suite.

Dans le cadre de notre étude, nous avons voulu recueillir l'avis d'un échantillon de pharmacien d'officine au niveau de la ville de Casablanca afin d'évaluer leur connaissance, perception et attitude en matière de pharmacovigilance d'une part. D'autre part, nous avons voulu évaluer leur adhésion ou participation à la notification spontanée des effets indésirables.

L'étude a été réalisée sous forme d'enquête auprès de 153 pharmacies de la ville de Casablanca par le biais d'un questionnaire anonyme.

Nous présentons ci-après la méthodologie adoptée, les résultats obtenus et nos conclusions.

II. Matériel et Méthode

1. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective et analytique qui a pour but d'évaluer la perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine à partir d'une enquête effectuée auprès de 153 officines de la ville de Casablanca par le biais d'un questionnaire anonyme.

2. Cadre de l'étude :

2.1. Lieu de l'étude :

a. Données démographiques et structurales de la ville de Casablanca :

Notre étude s'est déroulée au niveau de la ville de Casablanca et a touché ses différentes préfectures d'arrondissement ; ci-dessous quelques données démographiques et structurales de la ville :

Casablanca est une ville située dans le centre-ouest du Maroc. Capitale économique du pays et plus grande ville du Maghreb par la population, elle est située sur la côte atlantique, à environ 80 km au sud de Rabat, la capitale administrative.

Sur le plan administratif, son territoire – à distinguer de celui de l'agglomération incluant sa banlieue- d'une superficie de 386,14 km² correspond à celui de la préfecture de Casablanca, chef-lieu de la région Casablanca-Settat depuis le retour au principe de l'unité de la ville en 2002, il est composé d'une part de la municipalité de Casablanca, divisée en 16 arrondissements répartis dans 8 préfectures d'arrondissements.

Lors du recensement de 2014, sa population était de 3 359 818 habitants, faisant d'elle la ville la plus peuplée du Royaume, et celle de son agglomération s'élevait à 4 270 750 habitants. (34)

L'effectif de la population de la région du Grand Casablanca a atteint, au 1er septembre 2014, le nombre de 4270750 personnes, soit 12,6% de la population totale du Maroc. La population urbaine totalise 4047066 individus, soit un taux d'urbanisation de 94,8% contre 60,4% au niveau national. La région du Grand Casablanca concentre près de 20% de la population citadine nationale et sa population rurale représente 1,7% de son homologue national. (35)

L'infrastructure sanitaire avec ses deux composantes privée et publique est riche et diversifiée. Les trois secteurs formels du système de soins sont denses. Les trois niveaux de couverture sanitaire sont disponibles. En témoignent les chiffres suivants :

- Secteur public : 15 Hôpitaux publics avec une capacité litière fonctionnelle de 3089 lits (dont 1451 au CHU Ibn Rochd) et 130 Etablissement de Soins de Santé de Base (ESSB), (114 Centre de Santé Urbain (CSU) ; 5 CSUA ; 11 CSC), 9 CDTMR, 8 Unités de Santé Mentale, 18 Unités dentaires (dont 8 hospitalières) et 3 centres de références pour la détection précoce du cancer du sein et col et l'institut pasteur.
- Secteur privé : 82 Cliniques, 2 166 Cabinets médicaux, 123 laboratoires et 1 139 Pharmacies.
- Structures de formation : une faculté de médecine et de pharmacie, une Institut de Formation au Carrières de Santé (IFCS) et 1 IFTA. (36)

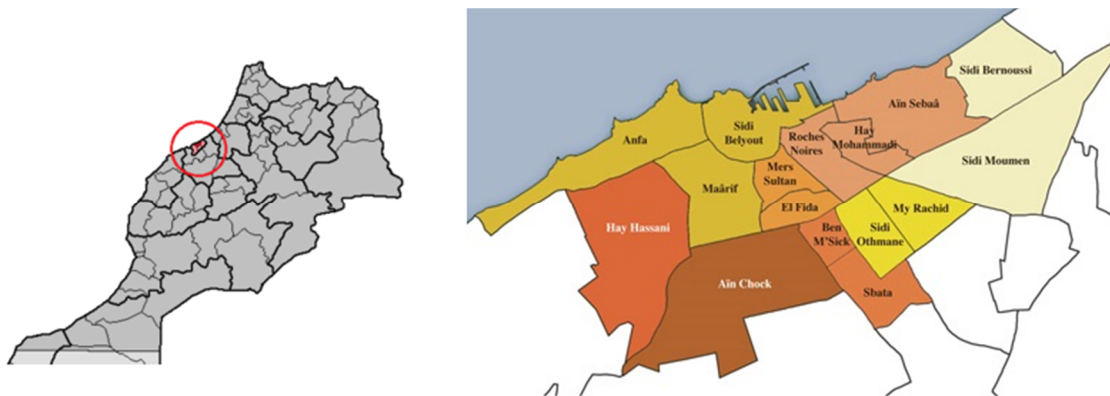


Figure 9: Localisation de la ville de Casablanca et ses différents arrondissements (37)

b. L'officine :

Notre étude a été effectuée et centralisée au niveau des officines qui est un établissement pharmaceutique identifié par la Crois Verte. L'officine détient les produits de santé qui répondent aux besoins de la population en vue de traiter des pathologies à l'aide de médicaments et de dispositifs médicaux et de mettre à la disposition des consommateurs l'ensemble des produits d'hygiène, bénéfiques pour leur bien-être.



Figure 10: Officine Marocaine

Pour ce faire, l'officine est organisée en deux secteurs facilement identifiables :

- Espace public : destiné à la parapharmacie qui comporte tous les produits de santé, hormis les médicaments, c'est aussi l'espace accordé au patient.
- Espace professionnel : strictement réglementé, comprenant un laboratoire de préparation et le bureau du pharmacien. Cet espace est derrière le comptoir de dispensation, visible du patient, mais non directement accessible par le public. (38)

Le personnel de l'officine peut être composé de :

- ✓ Pharmacien titulaire.
- ✓ Pharmacien assistant.
- ✓ Pharmacien stagiaire.
- ✓ Aide pharmacien ou préparateur.

3. Durée de l'enquête :

L'enquête a été effectuée pendant une période de 4 mois du septembre 2017 au décembre 2017 lors de laquelle les questionnaires ont été distribués au niveau des différentes officines de la ville.

4. Population de l'étude :

Notre population d'étude était constituée des pharmaciens d'officine titulaires ou les pharmaciens assistants lors de l'absence du pharmacien titulaire en excluant tout autre membre de l'équipe officinale que ça soit le préparateur ou aide pharmacien et les pharmaciens stagiaires.

Notre échantillon se compose de 153 pharmacies, choisies aléatoirement.

5. Collecte de données :

Afin d'évaluer la perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine au niveau de la ville de Casablanca, nous avons réalisé une enquête en se servant d'un questionnaire anonyme (**voir Annexe N°2**). Le questionnaire a été conçu de sorte à répondre au mieux aux objectifs de notre étude.

Le questionnaire représente 3 parties :

La première partie qui englobe les trois premières questions donne des informations professionnelles sur le pharmacien en question, le sexe, le pays d'obtention du diplôme, et le nombre d'années d'exercice.

La deuxième partie qui commence de la question numéro 4 à la question numéro 9 permet de mettre l'accent sur les connaissances du pharmacien dans le domaine de la pharmacovigilance en l'interrogeant sur le Centre National de Pharmacovigilance et sa localisation, la définition de la pharmacovigilance, les personnes concernées par la notification des effets indésirables, les molécules et produits concernés par la pharmacovigilance et les effets indésirables qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Les bonnes réponses ont été déterminées en nous conformant à la littérature sur la pharmacovigilance décrite dans le document et à la législation en matière de pharmacovigilance au Maroc (Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 portant sur la réorganisation du système national de pharmacovigilance) (**voir en Annexe N°3**)

La troisième et dernière partie qui commence de la question numéro 10 à la question numéro 19 a été consacrée à la confrontation du pharmacien aux événements indésirables, à prendre son avis sur les freins à la déclaration et les moyens à l'améliorer, ses attentes en ce qui concerne la pharmacovigilance, son impression sur l'importance de la pharmacovigilance et le Centre National de Pharmacovigilance et est ce qu'il ressent le besoin d'une formation en pharmacovigilance.

Une fois établi, le questionnaire a été distribué au niveau des différentes officines aléatoirement, la distribution a été faite au niveau de tous les arrondissements de la ville.

6. Critères d'inclusion et de non inclusion :

Nous avons inclus dans l'étude, tous les pharmaciens qui ont répondu au questionnaire que ça soit de façon directe au moyen des questionnaires imprimés et distribués au niveau des officines ou de façon indirecte par le biais d'un questionnaire établi au niveau de Google forum.

Nous n'avons pas inclus :

- Tous les pharmaciens qui ont refusé de remplir le questionnaire sous prétexte de manque de temps ou à cause de la charge du travail.
- Tous les pharmaciens absents de leurs officines après plusieurs visites de l'officine.

7. Considérations éthiques et déontologiques :

Lors de notre étude, nous avons veillé au respect strict des règles éthiques et déontologiques.

L'anonymat le plus strict a été respecté, le questionnaire ne faisant aucune mention d'éléments personnels sur l'enquête. D'autre part, nous avons veillé à ne pas perturber les enquêtés pendant leurs heures de travail. Le remplissage du questionnaire s'est fait selon la disponibilité des pharmaciens sans autre contrainte sur la restitution du questionnaire que celle du délai de fin de l'enquête.

8. Saisie et analyse des données :

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Sphinx Plus² (Version 5) et le logiciel Excel 2010.

III. Résultat

Sur toute la période de notre enquête, nous avons adressé 153 questionnaires aux pharmaciens d'officine. Cependant, nous n'avons pu récupérer que 130 questionnaires totalement ou partiellement remplis. Nous avons donc eu un taux de réponse de 85%. Les résultats qui suivent sont basés sur l'analyse de ces 130 questionnaires.

1. Résultats descriptifs :

1.1. Caractéristiques du pharmacien d'officine :

a. Répartition des pharmaciens selon le sexe :

Le tableau ci-dessous présente la répartition des pharmaciens d'officine selon le sexe.

Tableau VI: Répartition des pharmaciens selon le sexe

sexe	Nb. cit.	Fréq.
Homme	69	53,1%
Femme	61	46,9%
TOTAL OBS.	130	100%

Les hommes sont les plus représentés avec 53.1% de l'effectif contre 46.9% pour les femmes.

b. Répartition des pharmaciens selon le nombre d'années d'exercice :

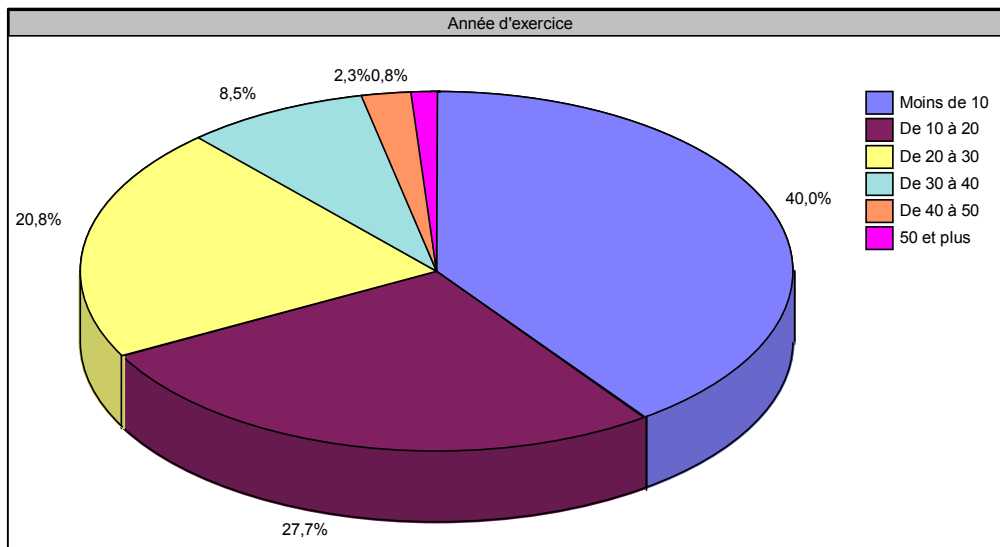


Figure 11: Répartition des pharmaciens selon le nombre d'années d'exercice

La majorité des pharmaciens d'officine interrogés (40%) avait une durée d'exercice moins de 10 ans. Le minimum était d'un an et le maximum de 57 ans d'exercice.

c. Répartition des pharmaciens d'officine selon les pays où ils ont obtenu leurs diplômes :

Tableau VII: Répartition des pharmaciens d'officine selon le pays d'obtention du diplôme

Valeurs	Nb. cit.	Fréquence
Maroc	44	33,8%
France	30	23,1%
Espagne	14	10,8%
Russie	13	10,0%
Ukraine	10	7,7%
Sénégal	7	5,4%
Tunisie	4	3,1%
Algerie	2	1,5%
Belgique	2	1,5%
Roumanie	2	1,5%
Biélorussie	1	0,8%
Pologne	1	0,8%
TOTAL	130	100,0%

La plupart des pharmaciens interrogés avaient obtenu leurs diplômes au Maroc avec un pourcentage de 33.8% suivi par ceux qui ont eu leurs diplômes en France avec un pourcentage de 23.1%, l'Espagne avec 10.8 % et la Russie avec 10 %.

1.2. Evaluation d'aptitude et connaissance en pharmacovigilance :

a. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc :

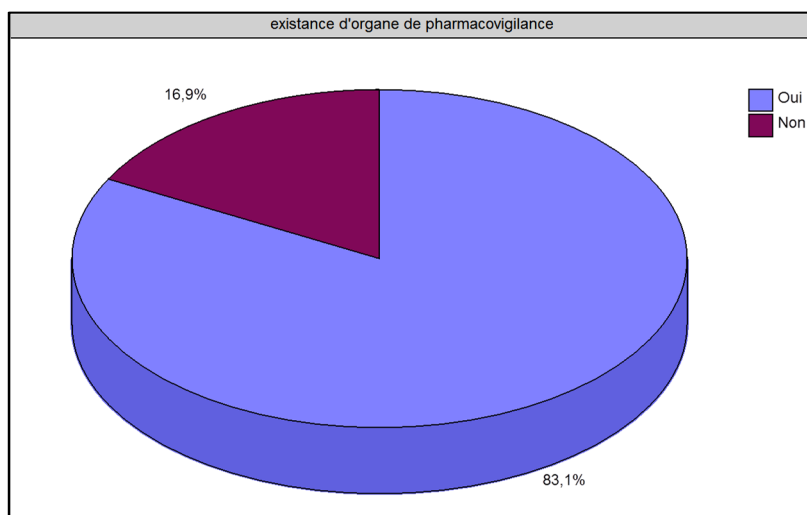


Figure 12: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc

La majorité des pharmaciens d'officine interrogés confirment qu'ils sont au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc (83.1%) contre (16%) qui ne sont pas au courant de son existence.

b. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc et de la localisation de son siège :

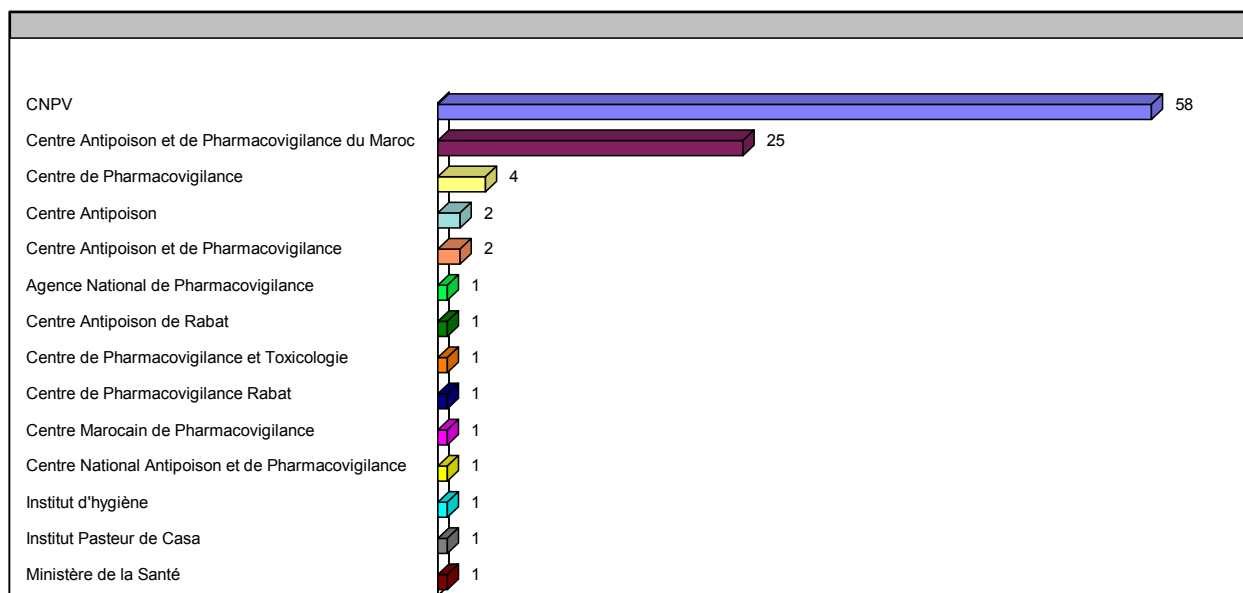


Figure 13: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc

Parmi les 108 pharmaciens d'officine qui étaient au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance, 100 d'entre eux ont pu donner des noms, dont (58%) ont répondu par le CNPV et (25%) par le CAPVM.

Les autres noms cités avec des pourcentages ne dépassant pas les (4%) ont été les suivants :

- ✓ Centre de Pharmacovigilance
- ✓ Centre Antipoison
- ✓ Agence National de Pharmacovigilance
- ✓ Centre Antipoison et de Pharmacovigilance
- ✓ Centre Antipoison de Rabat
- ✓ Centre National Antipoison et de Pharmacovigilance

- ✓ Institut Pasteur de Casablanca
- ✓ Ministère de la santé
- ✓ Centre de pharmacologie et toxicologie
- ✓ Institut d'hygiène.

Tableau VIII: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de la localisation du siège

Valeurs	Nbr de citations	Pourcentage
Non réponse	9	8.5%
Rabat	98	91%
Casablanca	1	0.5%
Total	108	100%

Parmi les 108 pharmaciens d'officine qui étaient au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance, 99 d'entre eux ont pu donner la localisation du siège dont la quasi-totalité (91%) a répondu par Rabat, une seule réponse par Casablanca et (8.5%) n'ont pas pu préciser le lieu.

c. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de la pharmacovigilance :

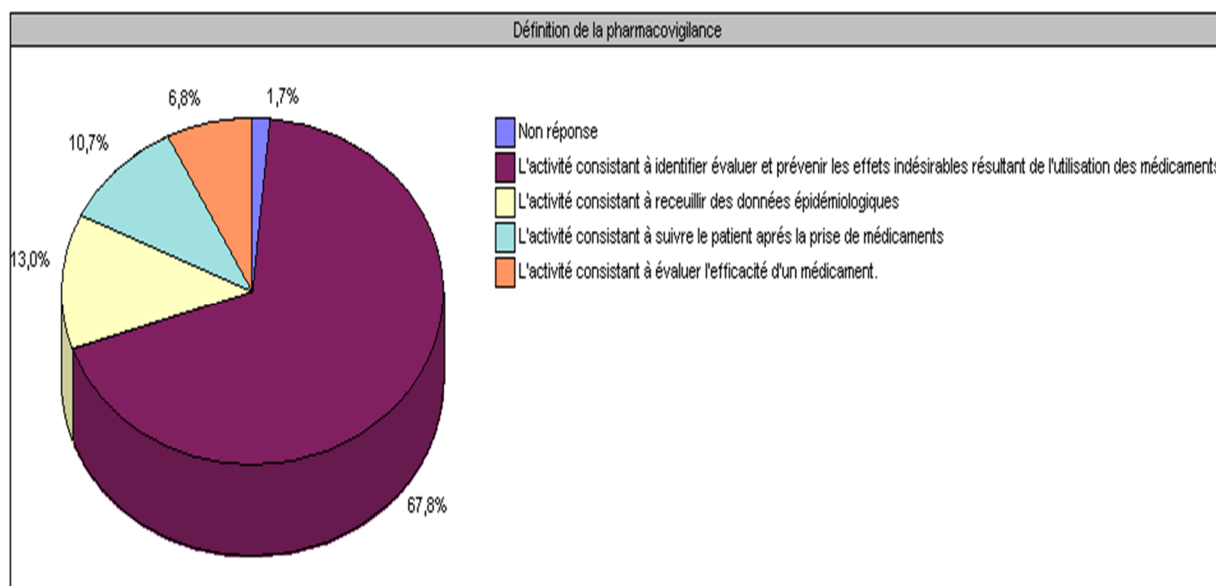


Figure 14: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de la pharmacovigilance

Parmi les pharmaciens interrogés, (1.7%) n'ont pas pu répondre à la question alors que (67.8%) l'ont défini comme étant l'activité consistant à identifier, évaluer et prévenir les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments, (13%) comme étant l'activité consistant à recueillir des données épidémiologiques, (10.7%) l'activité consistant à suivre le patient après la prise du médicament et (6.8%) comme étant l'activité consistant à évaluer l'efficacité d'un médicament.

d. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance des agents chargés de la notification :

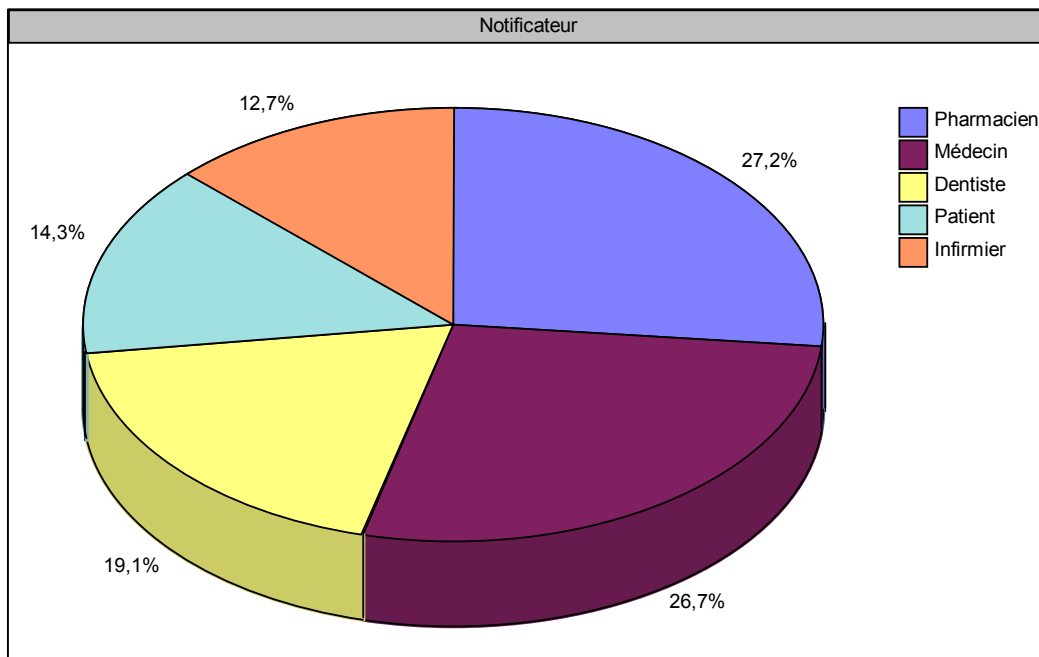


Figure 15: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance de l'agent pouvant notifier un EI

Les pharmaciens et les médecins ont été cités par la majorité des enquêtés suivi par les dentistes, les patients et les infirmiers en dernier rang :

- ✓ (27.2%) Pharmacien
- ✓ (26.7%) Médecin
- ✓ (19.1%) Dentiste
- ✓ (14.3%) Patient
- ✓ (12.7%) Infirmier

Il faut noter que la question était à choix multiple et (34%) des interrogés ont coché à la fois les 5 agents à savoir le pharmacien, le médecin, le dentiste, le patient et l'infirmier.

e. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance sur les effets indésirables qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance :

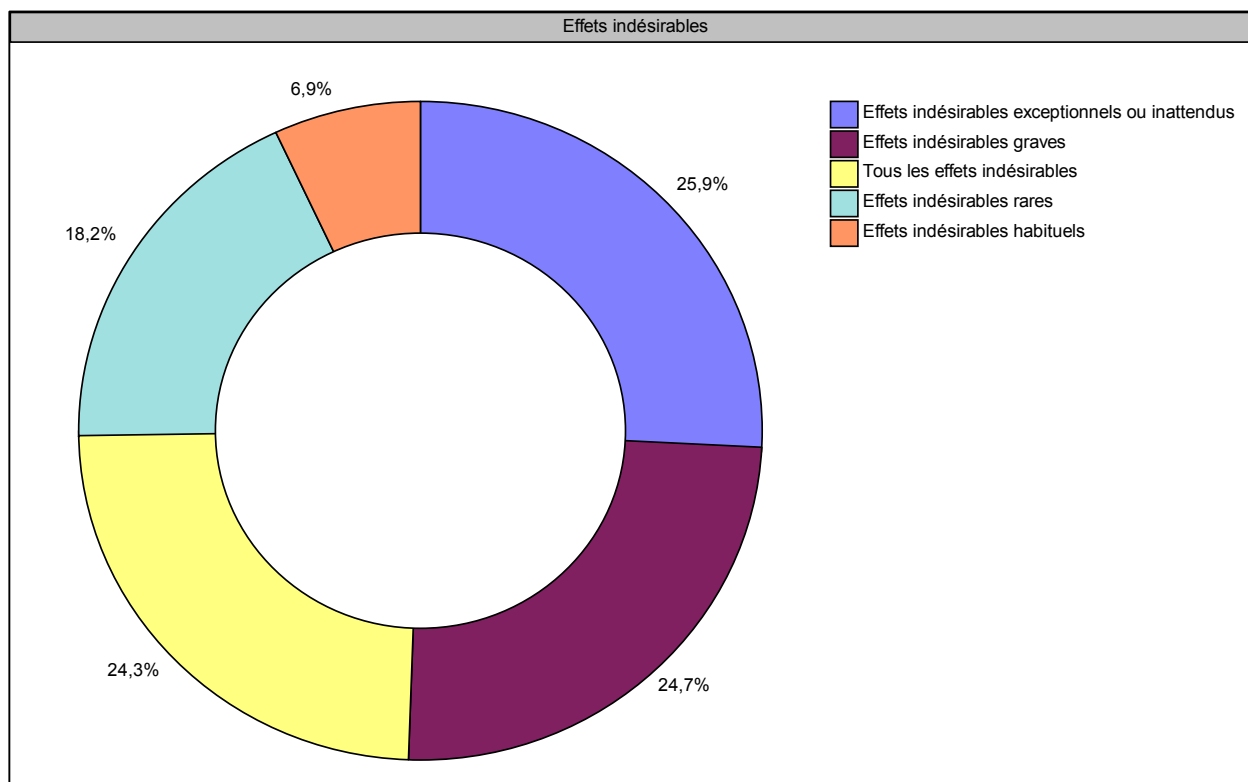


Figure 16: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance des EI qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables exceptionnels ou inattendus étaient les plus choisis par les interrogés avec (25.9%) suivi des effets indésirables graves (24.7%), tous les effets indésirables (24.3%), les effets indésirables rares (18.2%) et enfin les effets indésirables habituels (6.9%).

f. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance des produits concernés par la pharmacovigilance :

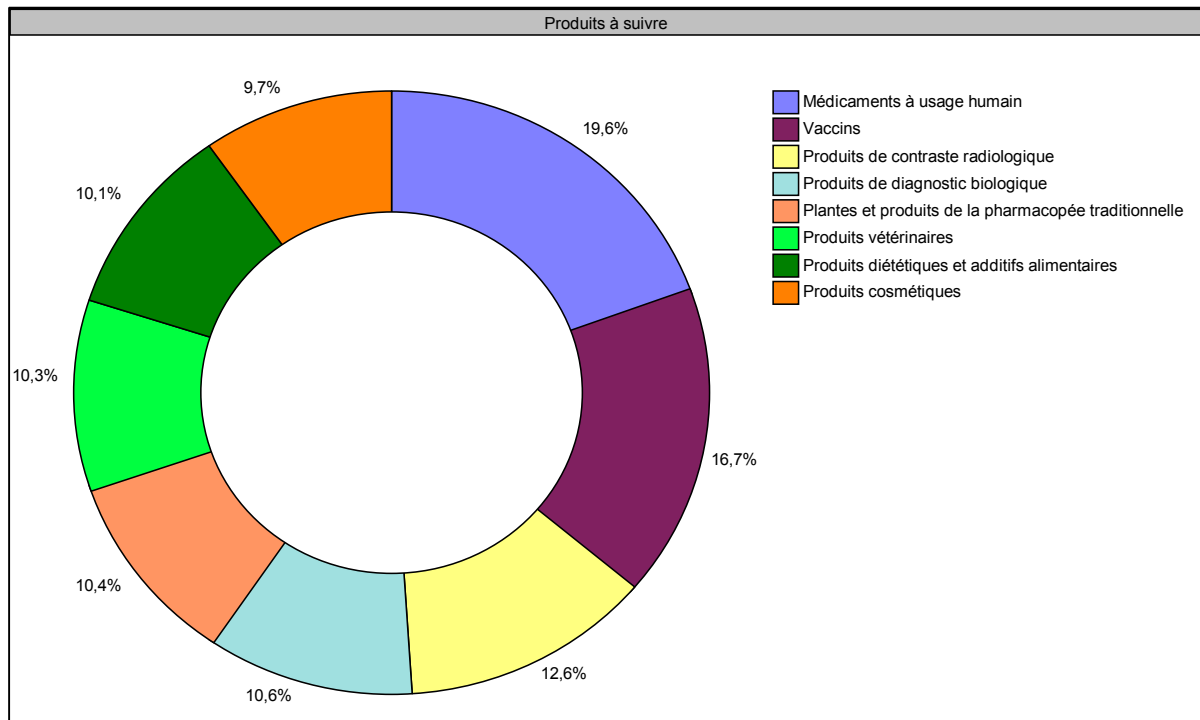


Figure 17: Répartition des pharmaciens selon leur connaissance des produits concernés par la pharmacovigilance

La plupart des pharmaciens d'officine pensaient que les médicaments à usage humain sont les produits les plus concernés par la pharmacovigilance avec (19.6%) suivi par les vaccins avec (16.7%), les produits de contraste radiologique (12.6%) puis vient respectivement les produits de diagnostic biologique, les plantes et produits de la pharmacopée traditionnelles, les produits diététiques et additifs alimentaires et les produits cosmétiques avec des pourcentages de (10.6%),(10.4%),(10.3%),(10.1%) et (9.7%).

Il faut préciser que la question était à choix multiple et (27%) des interrogés ont coché toutes les propositions.

g. Attitude des pharmaciens concernant les molécules à suivre dans le cadre de la pharmacovigilance :

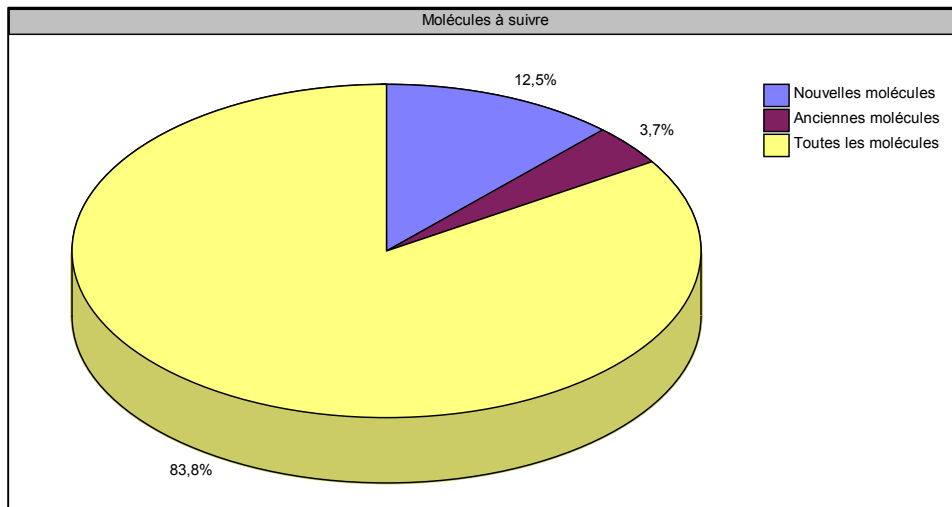


Figure 18: Attitude des pharmaciens d'officine envers les molécules à suivre dans le cadre de la pharmacovigilance

(83.8%) des pharmaciens interrogés pensaient que la pharmacovigilance concernait toutes les molécules, (12.5%) pensaient que ça concernait les nouvelles molécules et (3.7%) les anciennes molécules.

h. Niveau de connaissance en PV :

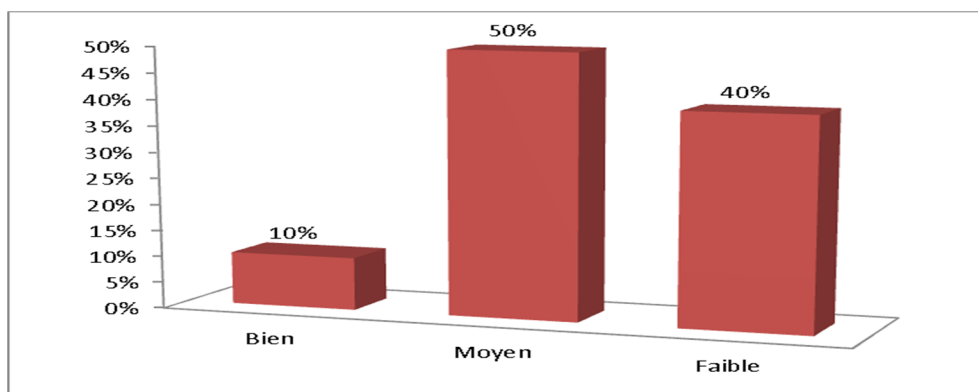


Figure 19: Répartition des pharmaciens d'officine selon leur niveau de connaissance et d'attitude en matière de pharmacovigilance

Les résultats de l'évaluation que nous avons fait ont montré que (40%) des pharmaciens interrogés avaient un faible niveau de connaissance en PV.

1.3. Confrontation et impression du pharmacien d'officine vis-à-vis de la pharmacovigilance au Maroc :

a. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur interrogation à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient :

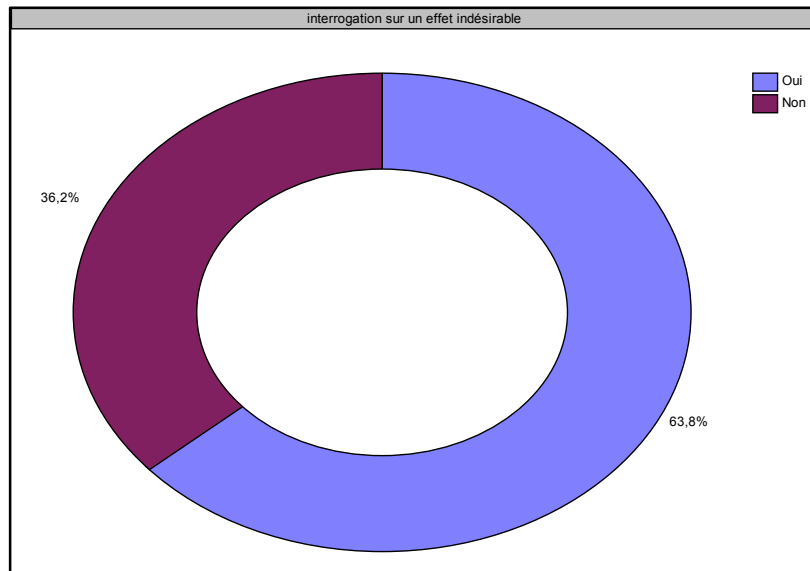


Figure 20: Répartition des pharmaciens selon l'interrogation à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient

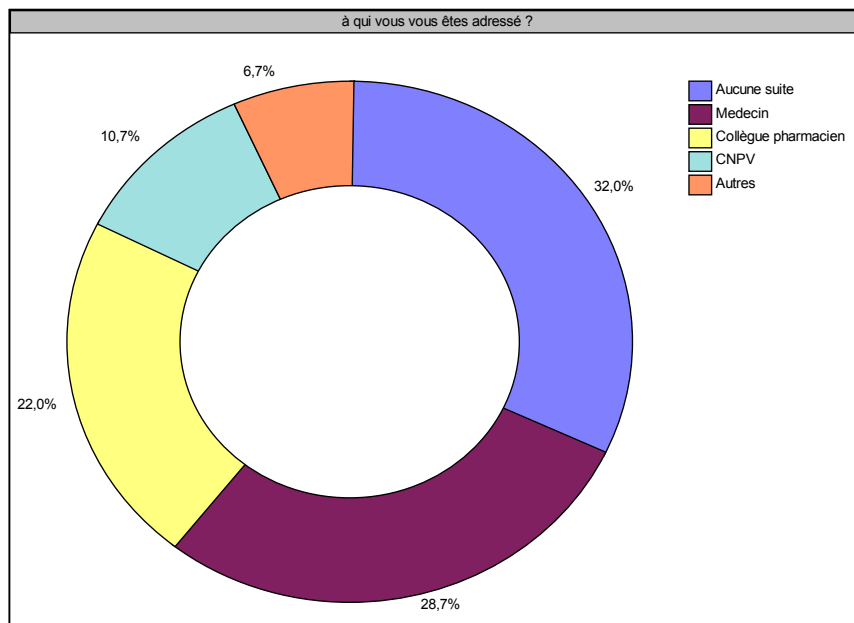


Figure 21: Entités ou personnes auxquelles les pharmaciens s'adressent face aux EI

(63.8%) des pharmaciens confirment avoir déjà eu des interrogations concernant des effets indésirables survenus chez des patients dont (32%) ne se sont adressés à personne, (28.7%) ont contacté un médecin, (22%) ont choisi de contacter un collègue pharmacien, (10.7%) se sont adressés au CNPV et (6.7%) ont soit contacter un professeur universitaire ou bien ils ont fait des recherches personnelles.

b. Confrontation des pharmaciens d'officine à un cas nécessitant une intervention obligatoire de leur part :

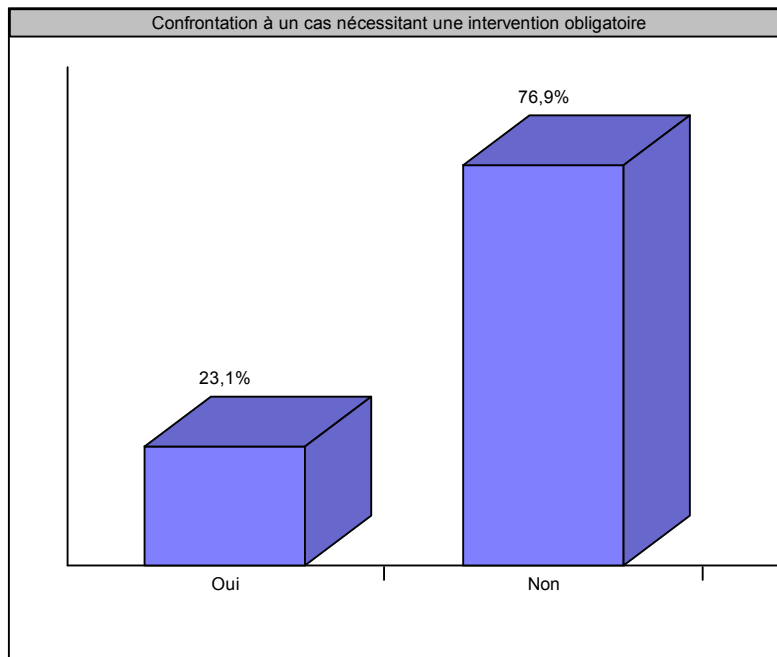


Figure 22: Confrontation des pharmaciens d'officine à un cas nécessitant une intervention obligatoire

Les résultats obtenus ont montré que seulement (23.1%) des pharmaciens d'officine se sont déjà confrontés à un cas d'EI nécessitant une intervention obligatoire de leur part.

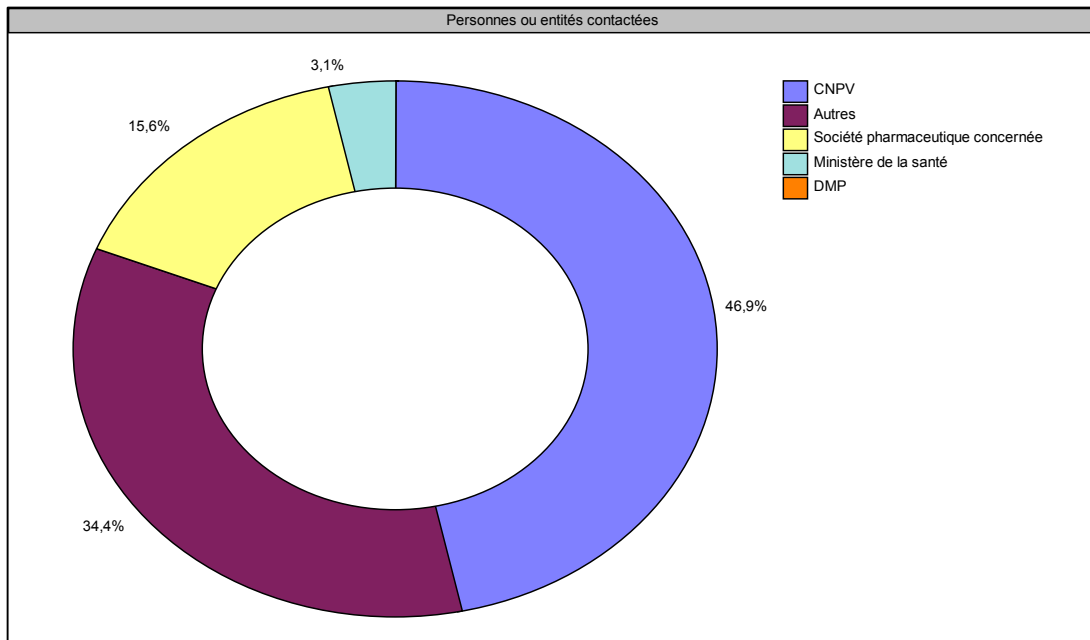


Figure 23: Entité ou personne contactée par les pharmaciens d'officine

Les pharmaciens d'officine qui confirment être déjà confrontés à un cas d'EI nécessitant une intervention obligatoire de leur part, (46.9%) d'entre eux ont contacté le CNPV, (15.6%) la société pharmaceutique concernée, (3.1%) le Ministère de la santé et (34.4%) ont contacté soit le médecin prescripteur soit les urgences pour l'hospitalisation du patient, soit ils se sont contentés de ne rien faire et dans un cas unique le pharmacien d'officine a contacté le service de pharmacovigilance de l'institut Pasteur.

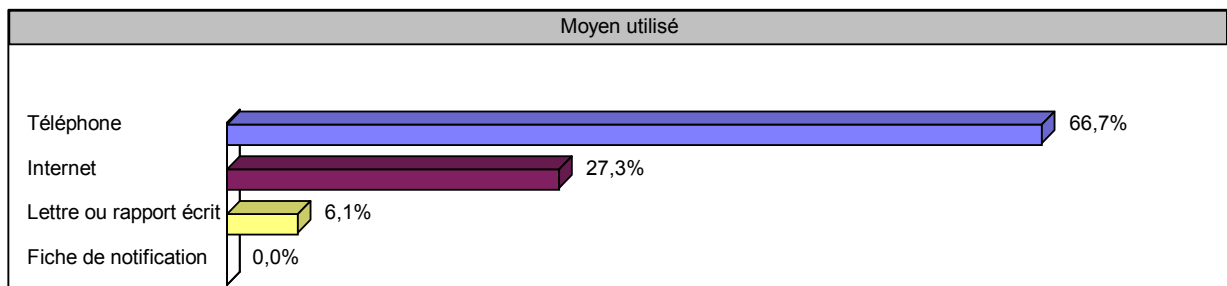


Figure 24: Moyens utilisés par les pharmaciens d'officine pour la déclaration de l'EI

Parmi les moyens utilisés par les pharmaciens d'officine pour la déclaration de leurs cas, le téléphone était le moyen le plus utilisé avec un taux de (66.7%).

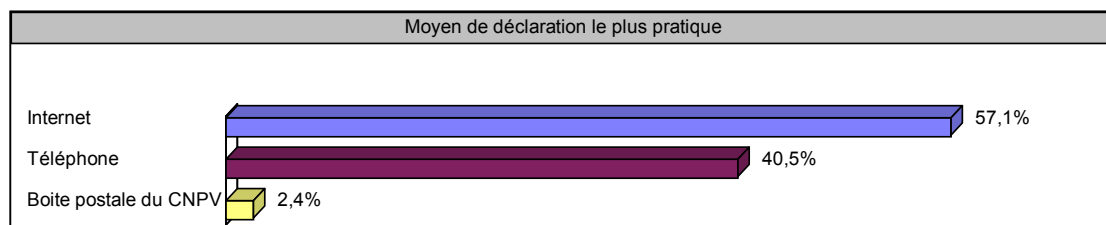


Figure 25: Moyen de déclaration le plus pratique selon les pharmaciens

Selon les pharmaciens déclarants, (57.1%) pensent que l'internet serait le moyen le plus pratique pour déclarer un EI.

c. Les freins à la déclaration de cas de pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine :

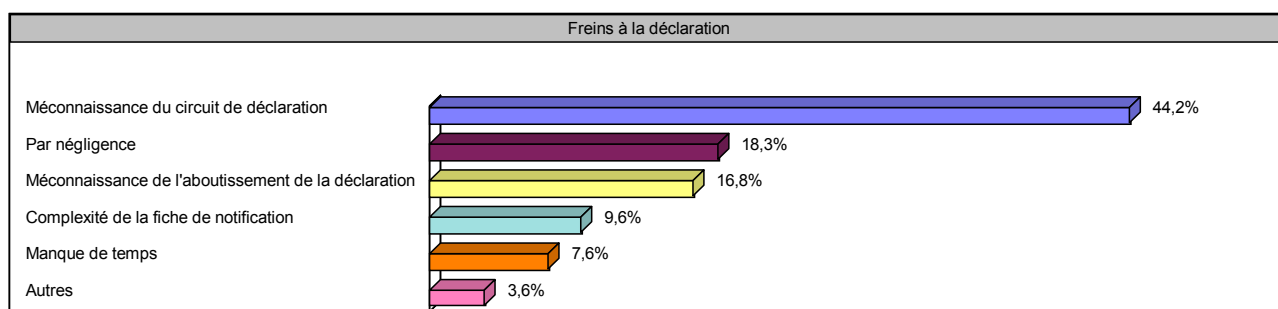


Figure 26: Freins à la déclaration selon les pharmaciens d'officine

Parmi les réponses proposées quant aux freins à la déclaration des effets indésirables, la méconnaissance du circuit de déclaration reste la cause la plus choisie par les pharmaciens interrogés avec un taux de (44.2%).

Les autres freins à la déclaration cités selon nos interrogés sont l'absence du pharmacien d'officine ou tout simplement l'absence de cas.

d. Les moyens d'amélioration du nombre de déclaration selon les pharmaciens d'officine :

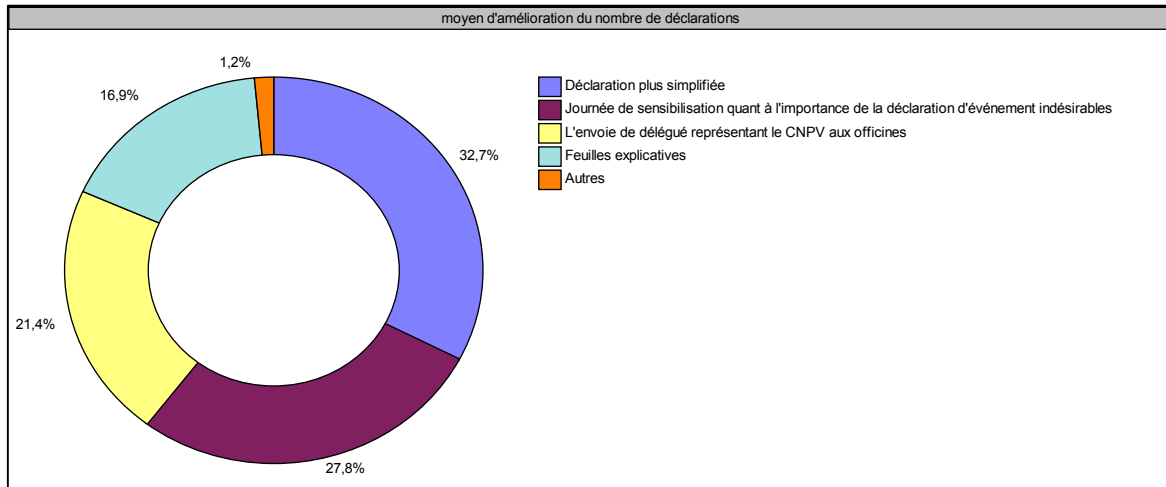


Figure 27: Moyens d'amélioration du nombre de déclaration selon les pharmaciens d'officine

Une déclaration plus simplifiée est le moyen d'amélioration du nombre de déclaration le plus cité par les pharmaciens interrogés avec un taux de (32.7%), les autres moyens proposés avec un taux de (1.2%) sont la formation continue et la sensibilisation à travers les médias.

e. Les motivations des pharmaciens d'officine pour la promotion de la pharmacovigilance :

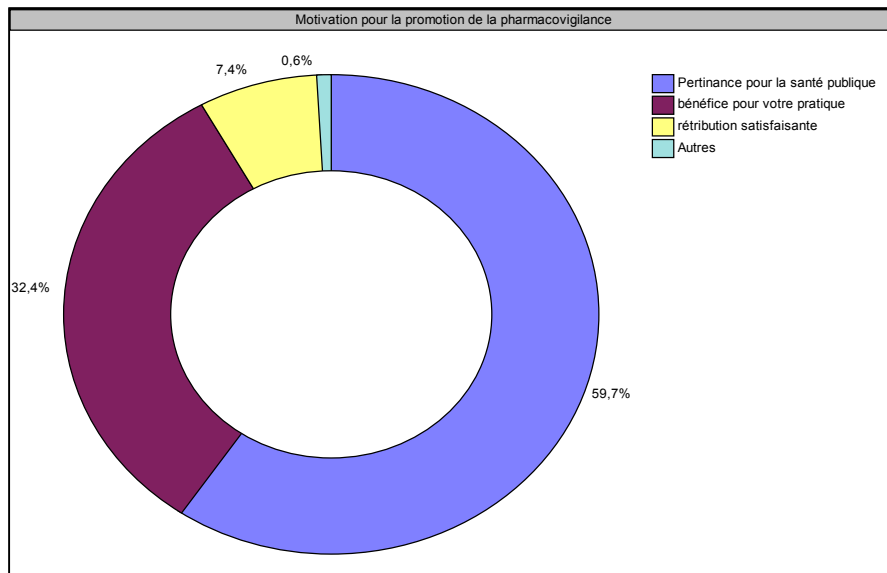


Figure 28: Les motivations des pharmaciens d'officine pour un travail de pharmacovigilance

Parmi les 126 pharmaciens d'officine ayant répondu à la question, (59.7%) déclaraient que leur motivation était la pertinence pour la santé public, appart les suggestions proposés un seul interrogé a déclaré une motivation qui consistait au devoir de protéger le patient (0.6%)

f. Attentes des pharmaciens d'officine après une déclaration d'EI :

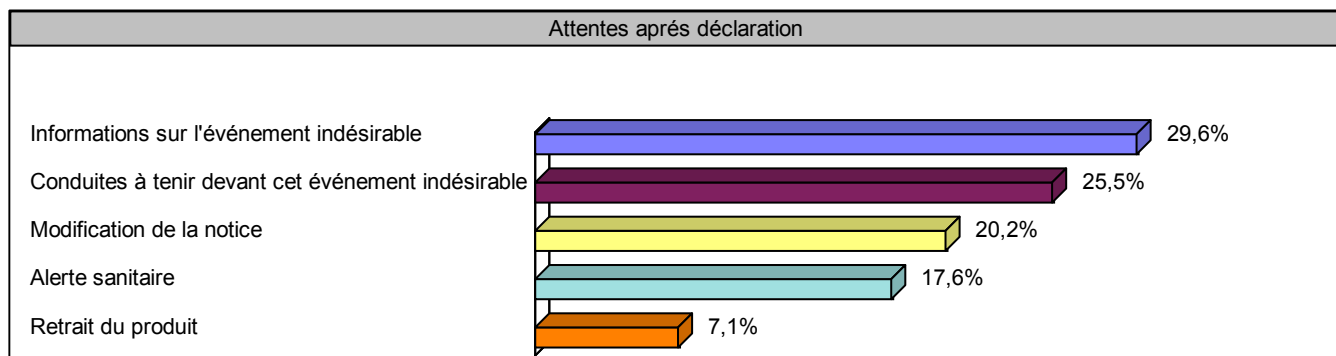


Figure 29: Attentes des pharmaciens d'officine après une déclaration d'EI

L'information sur l'évènement indésirable a été l'attente la plus citée (29.6%).

g. Est-ce que le pharmacien d'officine se sent concerné par la pharmacovigilance ?

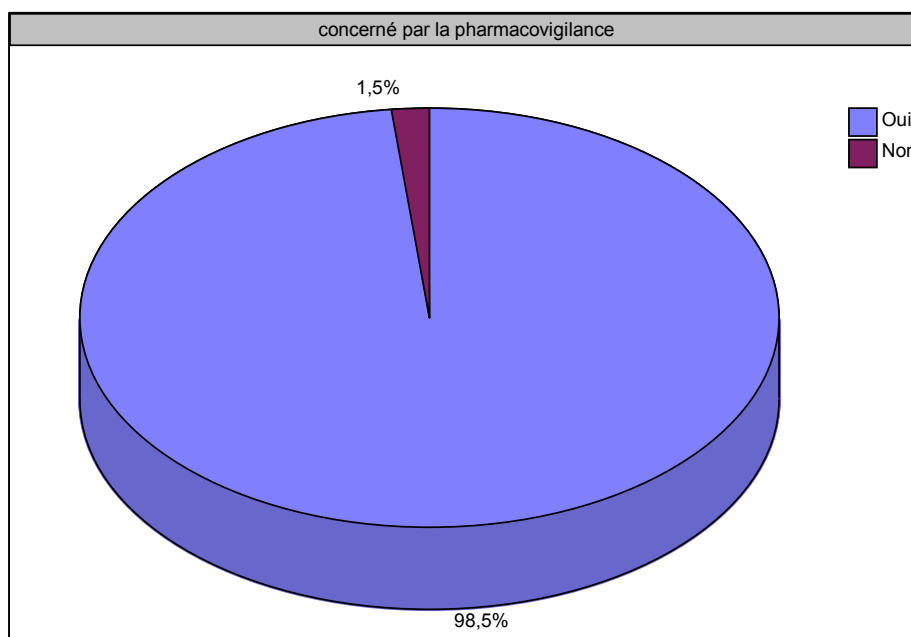


Figure 30: Le pharmacien d'officine se sent il concerné par la pharmacovigilance ?

La quasi-totalité des pharmaciens d'officine interrogés se sentent concernés par la pharmacovigilance avec un taux de (98.5%)

h. Importance de la pharmacovigilance selon les pharmaciens d'officine :

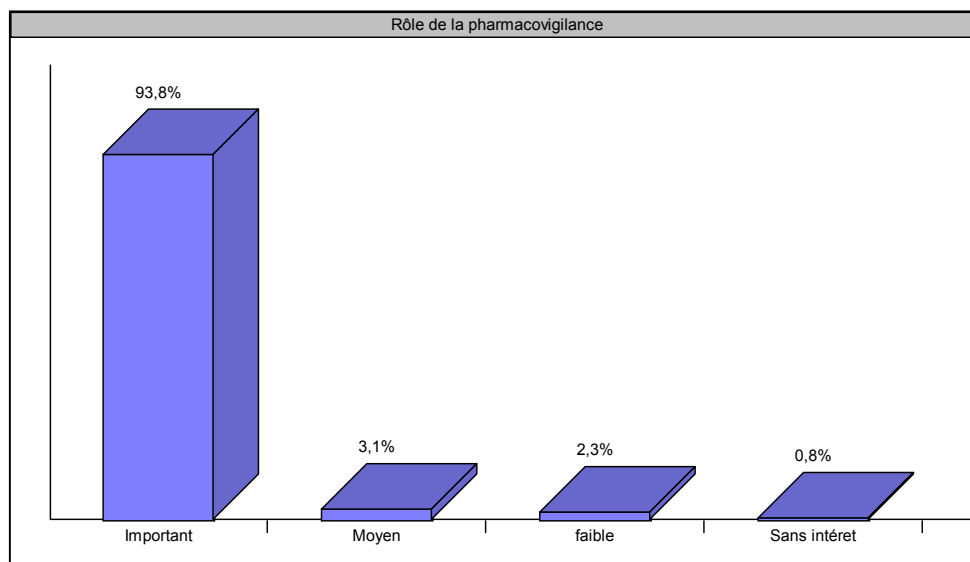


Figure 31: Impression des pharmaciens d'officine sur le rôle de la pharmacovigilance (93.8%) des interrogés pensent que le rôle de la pharmacovigilance est important.

i. Impression du pharmacien d'officine sur le travail et la contribution de l'autorité compétente responsable de la pharmacovigilance à savoir le CNPV au développement du processus de pharmacovigilance au niveau des officines:

Tableau IX: L'impression du pharmacien d'officine sur le CNPV

Travail du CNPV	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	2	1,5%
Oui	33	25,4%
Non	95	73,1%
TOTAL OBS.	130	100%

(73.1%) des réponses étaient négatives par rapport au travail et la contribution du CNPV au développement du processus de pharmacovigilance au niveau des officines.

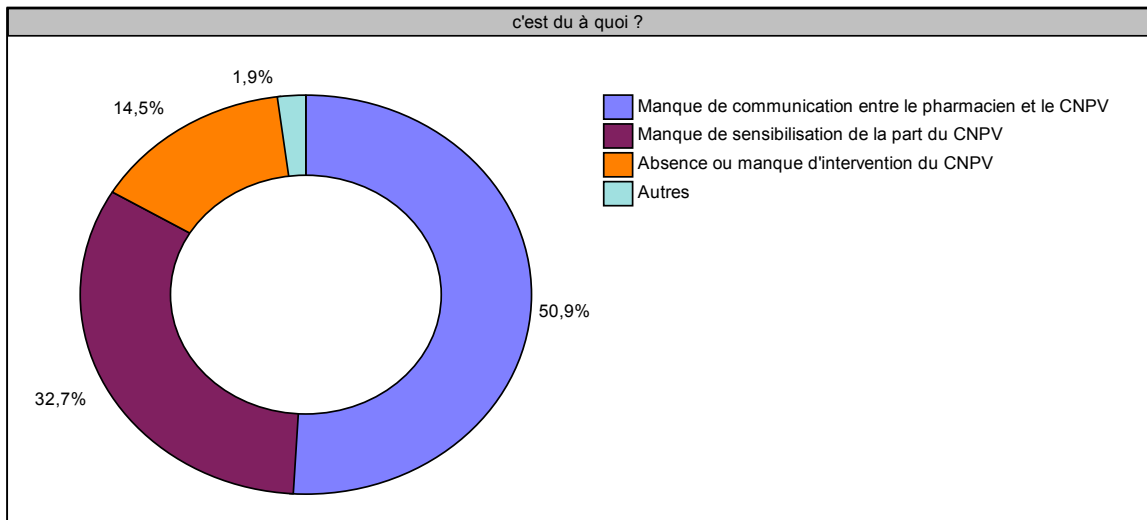


Figure 32: Les causes du manque de contribution de la part du CNPV selon les pharmaciens

La plupart des pharmaciens interrogés pensent que le manque de travail et de contribution du CNPV est dû au manque de communication entre le pharmacien d'officine et le CNPV avec un taux de (50.9%). Les autres causes proposées sont le manque de contrôle des génériques et le manque d'initiative de la part du CNPV.

j. Le pharmacien d'officine et la formation en pharmacovigilance :

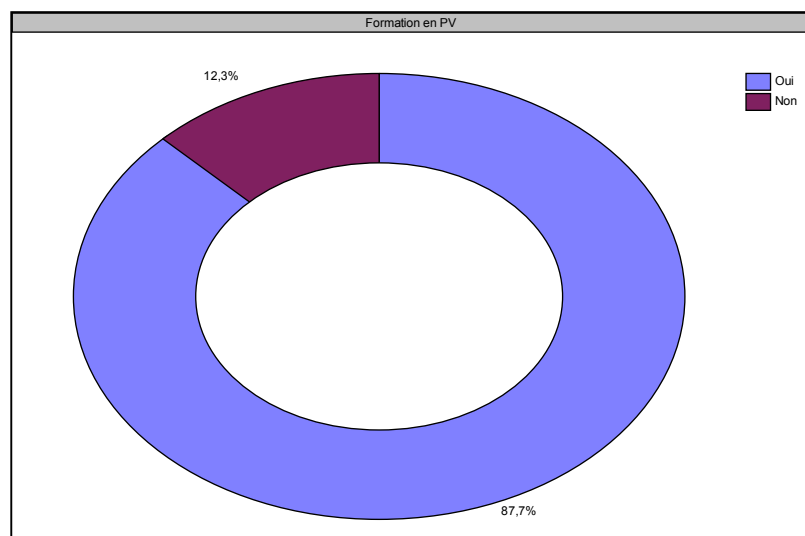


Figure 33: Le Pharmacien d'officine et la formation en pharmacovigilance

La plupart des pharmaciens d'officine confirment qu'ils ressentent le besoin d'une formation en pharmacovigilance avec un taux de (87.7%).

IV. Discussion

1. Limites et difficultés de l'étude :

Notre étude est caractérisée par certaines limites et a souffert d'un certain nombre de difficultés :

- Lors de l'étude nous avons visité un nombre important de pharmacies, dans la plupart d'entre eux le pharmacien n'était pas présent ce qui a rendu difficile la récolte du nombre suffisant de questionnaires.

- Certains pharmaciens d'officine n'étaient pas prêts à collaborer

- Notre étude n'a concerné que la ville de Casablanca ce qui a limité le développement de notre étude en ce qui concerne la discussion comparative à cause de la rareté d'études similaires pour les villes, la plupart des études sont faites au niveau national.

Cependant, vue le cadre géographique de l'étude qui se représente par une seule ville qui est la ville de Casablanca et le nombre important de réponses que nous avons pu récolter avec une répartition des questionnaires qui a été faite dans la globalité de la zone urbaine de la ville au niveau de tous les arrondissements, les résultats obtenus au terme de cette étude reflètent au mieux la perception de la pharmacovigilance par le pharmacien d'officine casablancais et peuvent donner une idée sur la perception globale des pharmaciens d'officine au niveau national et peuvent aussi être une source d'information pour de futures études menées dans ce sens dans d'autres villes du royaume.

Les résultats obtenus sont ainsi discutés ci-après :

2. Caractéristiques du pharmacien d'officine :

L'échantillon de pharmaciens d'officine traité dans notre étude était caractérisé par une prédominance des lauréats de la faculté de médecine et de pharmacie marocaine, dont le nombre d'années d'exercice diversifié allait d'une année à 57 ans.

3. Aptitude et connaissance en pharmacovigilance :

3.1. Connaissance de l'organe chargé de la pharmacovigilance et de sa localisation :

Le pourcentage plus au moins élevé des pharmaciens d'officine qui connaissent l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc est un signe positif de la perception de la pharmacovigilance et peut s'expliquer par les efforts et les moyens mis par les autorités compétentes à savoir le CNPV pour faire connaître au mieux cette science, mais ça reste un pourcentage moyen vu que le système national de pharmacovigilance marocain est considéré comme un système de référence que se soit au niveau continental ou mondial, le Maroc est aussi parmi les premiers membres officiels du Centre International OMS de Pharmacovigilance (UMC).

Plusieurs entités ont été citées par nos interrogés mais la structure de référence désignée par législation en vigueur reste le CNPV et il est l'une des sept unités qui composent le CAPM.

La méconnaissance de cet organe par certains pharmaciens interrogés pourrait s'expliquer par trois raisons majeures : une méconnaissance de la législation en matière de pharmacovigilance, une insuffisance de communication de la part de structure suscitée mais aussi par le lieu de formation des interrogés car presque (66%) d'entre eux ont eu une formation en dehors du Maroc.

3.2. Définition de la pharmacovigilance :

La détermination de cette connaissance s'est faite à l'aide d'une question à choix multiples.

Parmi les pharmaciens interrogés, (1.7%) n'ont pas pu répondre à la question alors que (67.8%) l'ont défini comme étant l'activité consistant à identifier évaluer et prévenir les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments, (13%) comme étant l'activité consistant à recueillir des données épidémiologiques, (10.7%) l'activité consistant à suivre le patient après la prise du médicaments et (6.8%) comme étant l'activité consistant à évaluer l'efficacité d'un médicament. En effet, la pharmacovigilance comme elle est définie dans

le Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 portant sur la réorganisation du système national de pharmacovigilance c'est :<< La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament>>

En ce qui concerne la définition de la pharmacovigilance comme étant l'activité consistant à recueillir des données épidémiologiques, la pharmacovigilance c'est aussi le recueil de données épidémiologique mais il n'en est pas l'activité principale, grâce à la notification spontanée, les centres de pharmacovigilance sont plus aptes à détecter les effets indésirables mais dans certains cas, des études épidémiologiques additionnelles sont nécessaires.

3.3. Répartition des pharmaciens d'officine selon leur connaissance des agents chargés de la notification :

La détermination de cette connaissance s'est faite à l'aide d'une question à choix multiples. (34%) des interrogés ont considéré que les cinq agents à savoir le pharmacien, le médecin, le dentiste, le patient et l'infirmier sont tous concernés par la notification d'EI, une réponse qui est en parfait accord avec la législation en vigueur qui mentionne que les notificateurs des EI liés aux médicaments et autres produits de santé sont :

- Les professionnels de santé : médecin généralistes ou spécialistes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes, travaillant dans le secteur public, privé ou militaire.
- L'industrie pharmaceutique ;
- Le public ;
- Les organismes : les sociétés savantes, la société de protection du consommateur, le CAPVM, les laboratoires de biologie médicale, l'institut Agronomique peuvent également participer à la notification des effets indésirables.

Une remarque importante concerne l'obligation de signalement à laquelle sont soumis les professionnels de santé ou l'industriel qui en a connaissance. En effet, une obligation sous-entend une sanction prévue lorsque cette obligation ne serait pas respectée, même celle-ci

n'est pas clairement énoncée dans la circulaire. Cette obligation si elle venait à être connue par les pharmaciens d'officine, pourrait constituer un facteur important de motivation pour la notification des effets indésirables.

3.4. Attitude en matière d'effets indésirables à rapporter :

Cette attitude a été déterminée à l'aide d'une question à choix multiples et (24.3%) des interrogés avaient mentionné tous les effets indésirables. Selon la législation la notification intéressera toute présomption d'événement indésirables relatives à tout produit de santé, survenu dans les conditions normales d'utilisation ou relatif à un mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, manque d'efficacité, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, ainsi que tout effet indésirable relatif à un produit défectueux, elle intéressera par ailleurs tous les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves, observés dans la pratique clinique, lors des essais cliniques ou lors des études de pharmaco-épidémiologie.

Dans une étude faite au niveau de l'état du Wuhan en chine, les professionnels de santé pensaient que la notification devrait concerner les effets indésirables graves (90.7%) et les effets indésirables rares (84.4%). (39)

Les effets indésirables graves n'échappent généralement pas aux prescripteurs et il est aisé, dans le cadre de leur prise en charge, de sensibiliser les prescripteurs à leur notification. Quant aux effets indésirables inattendus, ils nécessitent une attention particulière des prescripteurs notamment vis-à-vis du RCP. De plus, ils peuvent être l'objet d'une publication de la part du prescripteur qui l'a observé. Leur notification semble donc être plus sujette à réflexion.

Dans notre système de pharmacovigilance la notification concerne tous les effets indésirables ce qui n'est pas le cas dans beaucoup de pays qui ont un système de pharmacovigilance qui n'est pas parfaitement actif ou en cours d'élaboration et ça concerne la plupart du temps des pays sous-développés à savoir les pays de l'Afrique subsaharienne. La possibilité de notifier tous les effets indésirables démontre donc le bon développement de notre système de pharmacovigilance.

3.5. Attitude en matière de produits à suivre :

La détermination de cette attitude s'est faite à l'aide d'une question à choix multiple.

La législation mentionne que les produits à suivre dans le cadre de la pharmacovigilance sont tout d'abord le médicament qui 'est défini dans la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) comme : << Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques>> et également d'autres produits de santé, à savoir, les vaccins, les produits contraceptifs, les dispositifs médicaux, les produits diététiques, les additifs alimentaires, les plantes, les produits de la pharmacopée traditionnelle, les produits homéopathiques et les cosmétiques.

Il faut préciser que parmi les interrogés, (27%) pensent que tous les produits proposés dans la question doivent être suivis ce qui est en accord avec la législation en vigueur. La méconnaissance des produits à suivre par les autres interrogés (73%), peut s'expliquer par le manque de formation et de suivi de la législation en matière de pharmacovigilance de la part des pharmaciens d'officine.

En ce qui concerne le produit cosmétique qui était le moins suscité par les pharmaciens interrogés, il faut noter que ces produits ont une place importante dans la pharmacovigilance et suscitent une intention non négligeable car comme c'est le cas en France et lors d'une étude menée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le nombre de déclaration d'effets indésirables consécutifs à l'utilisation de produits cosmétiques observés depuis 2004 jusqu'à 2010 ne cessait d'augmenter jusqu'à atteindre 219 déclarations. (40)

3.6. Attitude en matière de molécules à suivre :

La majorité des pharmaciens interrogés (83.8%) pensaient que la pharmacovigilance concernée toutes les molécules. Comme c'est le cas pour les effets indésirables à rapporter, toutes les molécules doivent être suivies dans le cadre de la pharmacovigilance compte tenu

de leur ancienneté, la surveillance des nouvelles molécules semble bonne à prendre puisque de toute façon, elle concerne des molécules nouvellement introduites sur le marché et qui justifient aisément une surveillance particulière pour achever l'étude de leurs différents paramètres alors que pour les anciennes molécules qui ont déjà fait leur preuve leur surveillance est dans la plupart du temps suscitée lorsqu'elles changent d'indication ou de dosage, en général lorsqu'on procède à une modification du RCP.

En Europe une liste de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois depuis avril 2013 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les médicaments de cette liste sont des médicaments pour lesquelles les autorités souhaitent obtenir des informations complémentaires. Il s'agit principalement de molécules dont l'accession au marché est récente et pour lesquels il n'existe pas de données d'utilisation sur le long terme. Toutes les nouvelles molécules du marché européen depuis 2011 et les médicaments biologiques figurent sur cette liste. Les molécules pour lesquelles des études complémentaires ont été demandées pour le maintien de l'AMM (autorisations conditionnelles entre autres) en font également partie. D'autres molécules, plus anciennes, mais pour lesquelles des données sont manquantes, comme la dompéridone, font parties de cette liste à la demande du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Les médicaments sont retirés de la liste sur décision du PRAC ou au bout de cinq ans.

Porteurs dans leur notice d'un triangle noir et de la mention « ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée », cette mesure vise à attirer l'attention des professionnels de santé sur le statut particulier du médicament. L'objectif est d'obtenir la vigilance des professionnels de santé afin de stimuler la déclaration des événements inattendus. (41) (42)

Même si la notification dans le cadre de la pharmacovigilance passive et donc de la surveillance de toutes les molécules et de tous les effets indésirables frôle les 95%, même dans des systèmes de pharmacovigilance déjà bien rodés, (20) notre système de pharmacovigilance vu son ancienneté et la place qu'il prend au sein du UMC a tous les atouts pour surveiller tous les molécules qu'elles soient ancienne ou nouvelles.

3.7. Evaluation des connaissances :

Lors de notre étude et en analysant les résultats nous avons voulu évaluer les connaissances de nos interrogés, pour ce faire nous nous sommes basé sur les questions de la partie aptitude et connaissance du pharmacien d'officine concernant la pharmacovigilance et qui était représentée par les questions : 4-5-6-7-8-9.

En se basant sur le barème suivant nous avons pu évaluer nos pharmaciens :

- Bien : si notre interrogé a eu au moins cinq questions justes.
- Moyen : si notre interrogé a pu avoir trois ou quatre réponses justes.
- Faible : si notre interrogé n'a pas pu avoir plus de deux réponses justes.

En analysant ces résultats nous avons trouvé que les interrogés ayant fait leur formation au Maroc représentaient plus du tiers des pharmaciens ayant un bon niveau de connaissance en pharmacovigilance avec un taux de (38%) soit (5/13 interrogés), les diplômés marocains représentaient aussi la plus grande partie des pharmaciens ayant un niveau faible en connaissances ce qui est tout à fait normal vu qu'ils représentaient le plus grand nombre de participants à l'étude ce qui nous a poussé à comparer leur taux par rapport à leur nombre total, l'analyse concernait les pays les plus représentés par les interrogés, les résultats obtenus sont les suivants :

Tableau X: Niveau de connaissance en pharmacovigilance selon le pays d'obtention du diplôme

	Bon	Moyen	Faible
Maroc	11%	53%	36%
France	7%	46%	47%
Espagne	7%	36%	57%
Russie	0%	54%	46%

Selon les résultats obtenus nous avons trouvé que les diplômés marocains représentaient aussi le taux le moins faible des interrogés ayant des connaissances faibles en pharmacovigilance alors que les lauréats des facultés de pharmacie en Espagne avaient le taux le plus élevé (57%).

Une autre analyse nous a montré que parmi les (40%) des interrogés ayant un niveau de connaissance faible, (62%) d'entre eux ont plus de 10 ans d'exercice ce qui nous mène à dire que peut être l'ancienneté et l'âge du pharmacien d'officine soient aussi parmi les facteurs qui influencent le niveau de connaissance et aptitude en matière de pharmacovigilance.

Les (40%) des interrogés ayant une connaissance faible en matière de pharmacovigilance reste un taux important et inquiétant comme c'est le cas dans plusieurs pays dont on peut citer l'Arabie saoudite avec une étude menée dans la ville de Riyad (43), l'Iraq avec une étude menée auprès des pharmaciens d'officine de la ville de Basra (44) et l'Afrique du sud. (45) Cela reste lié surtout à la formation initiale et la formation continue en pharmacovigilance. Au niveau de la faculté, la pharmacovigilance n'est présente dans le programme qu'on étant une partie de cours sans prendre en compte les modalités pratiques notamment la notification spontanée qui constitue l'activité de base de tout système de pharmacovigilance. De plus, apparue trop tôt dans le cursus d'un pharmacien et disparue aussi rapidement, elle ne le prépare pas de façon satisfaisante à mener des activités de pharmacovigilance sur le terrain.

4. Confrontation et impression du pharmacien d'officine vis-à-vis de la pharmacovigilance au Maroc :

4.1. Interrogation des pharmaciens d'officine à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient :

Au cours de notre étude, (63.8%) ont déclaré être déjà confrontés à un effet indésirable et avoir éprouvé des interrogations et inquiétudes face à celui-ci, (32%) d'entre eux ne se sont adressés à personne, (28.7%) ont contacté un médecin, (22%) ont choisi de contacter un collègue pharmacien, (10.7%) se sont adressés au CNPV et (6.7%) ont soit contacté un professeur universitaire ou bien ils ont fait des recherches personnelles.

Nos résultats démontrent qu'effectivement la plupart des pharmaciens d'officine sont confrontés à des effets indésirables médicamenteux qui suscitent leur interrogation, ce qui les pousse à réagir de différentes sortes, ces réactions paraissent louables, mais ne semblent pas s'inscrire dans le cadre de la pharmacovigilance qui s'attache non pas seulement à s'interroger et contacter d'autres professionnelles de santé ou de gérer les effets indésirables de façon ponctuelle et individuelle, mais à déclarer ces cas pour avoir une vision d'ensemble qui permettrait à terme de les prévenir. Seule l'information de l'organe chargé de la pharmacovigilance pourrait permettre de déceler un signal, point de départ d'une activité de surveillance et contribuer par la suite à une bonne instauration de la pharmacovigilance au niveau des officines.

4.2. Confrontation des pharmaciens d'officine à un cas nécessitant une intervention obligatoire :

Au terme de notre étude, nous avons pu voir si le pharmacien d'officine était vraiment confronté à des cas nécessitant une intervention adéquate de sa part, une intervention qui doit être caractérisée tout d'abord et si c'est possible par une prise en charge du patient en essayant de remédier à l'effet indésirable par un traitement symptomatique mais le plus important la déclaration de cet effet auprès du CNPV.

Les résultats de notre étude ont démontré que seulement (23.1%) des pharmaciens d'officine ont été confrontés à un cas nécessitant une intervention obligatoire de leur part et que 15 interrogés parmi les 130 ont déjà déclaré un effet indésirable au CNPV ce qui nous donne un taux de (11.5%), un résultat qui se concorde avec d'autres études similaires qui ont révélé que les déclarations d'EI variaient entre 3% et 14.7% notamment une étude faite en Arabie saoudite dans la ville Riyad (43) avec un taux de (12.5%) et en Iraq avec un taux de (6%). (44)

Les résultats obtenus reflètent vraiment le faible taux de participation des pharmaciens d'officine dans la notification des effets indésirables au niveau international, problème dont souffre la plupart des systèmes de pharmacovigilance dans le monde, c'est le cas en France où la participation des pharmaciens d'officine reste modeste, de l'ordre de 2.5% des notifications validées par les Centres de Pharmacovigilance (46), au Maroc aussi avec les dernières études

faites par le CNPV qui ont montré que la collaboration des pharmaciens d'officine était représentée par 3.7% seulement de l'ensemble des notifications. (47)

En ce qui concerne le moyen utilisé par les pharmaciens lors de leur déclaration, la plupart des interrogés confirment avoir utilisé le téléphone mais ils pensent que l'internet serait un moyen plus pratique cela montre que la plupart des pharmaciens d'officine ne sont surement pas au courant de l'existence d'un site officiel du CAPVM où le professionnel de santé et le patient peuvent déclarer les effets indésirables (**voir Annexe N°4**).

4.3. Les freins à la déclaration de cas de pharmacovigilance :

De nombreuses raisons qui représentent des freins à la déclaration de cas de pharmacovigilance ont été évoquées par les pharmaciens. Une question à choix multiples a été dédiée au interrogés. Nous avons ainsi pu obtenir les raisons majeurs : méconnaissance du circuit de déclaration (44.2%), négligence de la part du pharmacien (18.3%), méconnaissance de l'aboutissement de la déclaration (16.8%). La complexité de la fiche de notification et le manque de temps sont revenus moins fréquemment.

Les freins ou obstacles cités dans notre étude sont compatibles avec les obstacles cités dans des études similaires, notamment la façon de déclarer, où déclarer, l'aboutissement de la déclaration, etc (48). Dans une étude faite au Pays-Bas parmi les pharmaciens d'officine, il a été constaté que l'obstacle le plus fréquemment signalé était l'incertitude sur la relation causale entre l'EI et le médicament (49).

Les freins à la déclaration d'EI qui causent une sous-notification sont nombreux.

La première difficulté liée à la déclaration d'un effet indésirable réside dans la capacité à l'identifier : du symptôme imitant une maladie en passant par une survenue tardive par rapport à la prise médicamenteuse entraînant une difficulté à faire le lien entre les deux, des effets indésirables peuvent passer inaperçus. (50)

Lorsqu'un effet indésirable est identifié, il se confronte aussi aux freins propres au professionnel de santé. Il s'agit de toutes les raisons personnelles (motivation, expériences passées, formation) et professionnelles (temps requis, charge de travail, rémunération) qui conduisent ce dernier à ne pas le déclarer.

Le manque de connaissance de la pharmacovigilance, cette méconnaissance peut concerner le système de pharmacovigilance lui-même – son but et son fonctionnement, l’obligation de déclaration –, mais aussi le rôle de chacun. Certains pharmaciens estiment ainsi qu’un effet indésirable doit être notifié par le médecin traitant alors qu’ils peuvent le faire eux-mêmes (51), d’autant plus qu’ils possèdent une meilleure connaissance du traitement des patients (prescripteurs multiples). D’autres pensent qu’il est de leur devoir de le déclarer uniquement lorsqu’ils peuvent démontrer la causalité du médicament dans la survenue du symptôme (52). Par ailleurs, l’absence de certitude et le manque d’assurance conduisent parfois à la peur de paraître peu sérieux en notifiant un effet indésirable “imaginaire” ou un événement dont personne ne pourra vérifier l’imputabilité (51) (53). Bien souvent, lorsqu’ils isolent un nouveau symptôme, l’identifient et suspectent un effet indésirable, les professionnels de santé ont le réflexe de chercher dans la littérature. Le paradoxe est le suivant : en l’absence de données, ils ne le déclarent pas car il leur est impossible de vérifier l’imputabilité – signaler reviendrait à créer un bruit de fond –, mais si l’effet indésirable est connu, ils ne le notifient pas non plus car l’imputabilité est vérifiée et qu’elle n’est plus à démontrer (54). Des études ont mis en avant que pour remédier à cette situation, il est nécessaire de mieux former les professionnels et d’améliorer leur retour concernant la pharmacovigilance (55).

Le manque de temps est un autre motif de sous notification important. La démarche nécessite de recueillir la description de l’effet indésirable, d’accéder au formulaire, puis de le remplir. Ce processus peut être perçu comme contraignant, d’autant plus qu’il interrompt le déroulement habituellement fluide et continu du travail (56). Au-delà du temps requis à l’établissement de la déclaration, les professionnels peuvent craindre d’être appelés dans un second temps pour compléter les informations transmises.

4.4. Motivation pour la participation à la pharmacovigilance :

Lors de notre étude nous avons su que parmi les 126 pharmaciens d’officine ayant répondu à la question sur la motivation pour un travail sur la pharmacovigilance, (59.7%) déclaraient que c’était la pertinence pour la santé public, (7.4%) pensaient qu’une rétribution satisfaisante les motiverait plus et (32.4%) pensaient au bénéfice que ça rapporterait à leur

pratique, en effet La considération imputée d'un événement indésirable par le pharmacien peut avoir des retombées positives pour l'officine car, en prêtant attention au vécu et au ressenti du patient, l'officinal instaure une relation de confiance et fidélisée. Or, gagner la confiance de sa patientèle, c'est également gagner en image puisqu'à l'heure d'internet et d'une concurrence effrénée, un patient fidèle véhiculera une image positive de l'officine auprès de ses proches. La déclaration des effets indésirables peut représenter ainsi une opportunité pour se démarquer.

Une implication en pharmacovigilance peut également avoir un effet sur le travail de l'équipe. En effet, la déclaration des effets indésirables peut devenir un outil de valorisation. Elle peut faire l'objet d'objectifs chiffrés au sein de l'officine, utilisés par exemple dans le cadre des entretiens d'évaluation annuels. Elle deviendra, de ce fait, un vecteur de qualité.

Du point de vue du patient, la participation d'un pharmacien à la pharmacovigilance présente également un grand intérêt. Tout d'abord, le professionnel ainsi impliqué fait preuve d'une attention renforcée à l'égard des effets indésirables. Il s'attache à rechercher les symptômes évocateurs lors d'un renouvellement d'ordonnance en questionnant son patient sur les symptômes ressentis. Dépister les effets indésirables permet de :

- mieux prendre en charge le patient, en donnant des conseils appropriés ou en l'orientant vers un médecin pour une adaptation du traitement ;
- maintenir de cette façon une adhésion optimale au traitement, le lien entre non-adhésion et événement indésirable étant bidirectionnel (57).

À l'échelle de la société, la pharmacovigilance a un impact sanitaire et économique. Son principe même est de veiller aux risques liés à l'utilisation des médicaments car les effets indésirables peuvent être sous-estimés en termes de fréquence ou de gravité, voire être ignorés.

Les études réalisées en vue de l'obtention des AMM sont complexes. Elles ont pour objectif de démontrer les apports bénéfiques du médicament et conduisent à la sélection de sujets tests répondant à des critères d'inclusion et de non-inclusion stricts. De fait, les patients recevant le médicament après sa mise sur le marché ne répondent pas forcément aux mêmes critères (polypathologie, polymédication). Par ailleurs, un essai clinique est réalisé sur un

nombre restreint de personnes, pour une durée limitée. La rareté d'occurrence de certains effets indésirables rend leur détection statistiquement impossible dans ce cadre. Une AMM est ainsi octroyée sur une base d'informations qui ne reflètent pas l'utilisation en vie réelle des médicaments. En effectuant des notifications, les acteurs de santé fournissent des données aidant à mieux connaître leur profil de sécurité en population générale, en particulier celui des nouvelles molécules, et permettent aux autorités sanitaires d'apporter les mesures correctrices qui s'imposent. (58)

Finalement, ces déclarations conduisent à une meilleure connaissance des médicaments et à une utilisation optimisée. Grâce aux données ainsi recueillies, le professionnel de santé peut, avec une prescription mieux ciblée et une gestion améliorée des effets indésirables, participer à la réduction des coûts qui y sont liés : nouvelles consultations, prescription de médicaments correcteurs ou d'analyses biologiques, hospitalisations, malformations et séquelles, décès, etc.

En fin de compte il faut savoir que le pharmacien doit se rendre indispensable dans la surveillance des effets indésirables et dans la sécurité d'emploi des médicaments. Lorsque ce statut sera acquis, une rémunération sur objectif de santé publique sera peut-être négociable auprès des autorités dans les jours à venir.

4.5. Est-ce que les pharmaciens d'officine se sentent concernés par la pharmacovigilance ?

Au terme de notre étude nous avons su que La quasi-totalité des pharmaciens d'officine se sentaient concernés par la pharmacovigilance avec un taux de (98.5%), un taux rassurant qui montre que les pharmaciens ont toujours une envie d'être impliqués dans le système de pharmacovigilance et par la suite dans le système de santé national car comme nous le savons bien Il existe au moins trois niveaux de contrôle de l'emploi des médicaments dans une société, à savoir : le processus d'autorisation de mise sur le marché, l'intervention du tiers payeur, et la réglementation qui encadre l'exercice du pharmacien d'officine. En outre, comme l'a observé l'OMS, « les programmes de pharmacovigilance doivent bénéficier d'un soutien adéquat pour atteindre leurs objectifs ». (59)

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament repose sur des essais cliniques contrôlés et réglementés. Une fois mis sur le marché, le médicament quitte l'environnement scientifique contrôlé des essais cliniques. À ce stade, la plupart des médicaments ont seulement fait l'objet d'essais portant sur leur sécurité et sur leur efficacité à court terme, réalisés sur un nombre limité de sujets soigneusement sélectionnés. Il est donc impératif de contrôler l'emploi de ces médicaments, pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le temps. Les pharmaciens ont une responsabilité importante dans ce contrôle. (60)

De ce fait, un signalement efficace des effets indésirables des médicaments par les pharmaciens d'officine constitue un aspect essentiel du système de pharmacovigilance, notamment lorsque l'objectif est d'être proactif dans l'anticipation et la minimisation des problèmes de sécurité des médicaments. Le fait que les pharmaciens soient en contact avec des groupes de patients qui n'interviennent pas de façon routinière dans les essais cliniques revêt de l'importance, pour des motifs éthiques et pratiques (par ex.: femmes enceintes, enfants, personnes âgées et personnes consommant simultanément de nombreux médicaments). En outre, les contributions des pharmaciens aux systèmes de pharmacovigilance ne se limitent pas au signalement d'effets négatifs épisodiques des médicaments mais inclut également la collecte de données qui complètent les études pharmaco-épidémiologiques longitudinales. (61)

La Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) déclare que les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice, sont les professionnels de santé qui sont les plus à même de rendre efficace les programmes de pharmacovigilance et reconnaît que les pharmaciens d'officine ont un rôle clé à jouer dans la phase post-AMM. En outre, les pharmaciens d'officine sont capables d'assurer une détection précoce des nouveaux EIM et autres problèmes liés aux médicaments, et d'identifier certains sous-groupes de patients présentant des sensibilités exceptionnelles. Elle recommande que :

- Les pharmaciens en exercice prennent conscience du rôle essentiel qu'ils doivent jouer dans le contrôle de la sécurité d'emploi des médicaments.
- Les pharmaciens devraient reconnaître et promouvoir leur rôle dans la détection et la déclaration des cas suspectés d'EIM et autres problèmes liés aux médicaments.
- Les pharmaciens devraient participer activement au contrôle de la sécurité des médicaments dans l'exercice de leur profession.

Une plus grande participation des pharmaciens, quelle que soit leur mode d'exercice et leur fonction, serait un outil important pour augmenter le niveau de détection des EIM et autres problèmes liés aux médicaments. Le rôle du pharmacien dans la pharmacovigilance varie d'un pays à l'autre, toutefois la responsabilité professionnelle reste identique, quelle que soit l'environnement juridique. (60)

4.6. L'impression des pharmaciens d'officine sur le rôle de la pharmacovigilance :

Au terme de notre étude nous avons voulu avoir une idée sur l'impression du pharmacien d'officine sur le rôle de la pharmacovigilance en lui posant une question sur le degré de son importance, la majorité des interrogés pensaient que le rôle de la pharmacovigilance était important (93.8%), donc même si l'enquête a révélé que les pharmaciens d'officine avaient une faible connaissance de la pharmacovigilance de ses programmes et de ses entités, ils avaient toujours une bonne attitude envers elle, c'est le cas dans d'autres pays comme l'Iraq avec une étude similaire qui a montré que (84.9%) des pharmaciens d'officines de la ville de Basra pensaient que le rôle de la pharmacovigilance est très important. (44)

4.7. Le pharmacien d'officine et le Centre National de Pharmacovigilance :

L'étude que nous avons fait a révélé que la plupart des pharmaciens d'officine n'étaient pas satisfaits du travail et de la contribution du CNPV au développement du processus de pharmacovigilance au niveau des officines avec un taux de (73.1%) et ils ont expliqué que ce manque de contribution était du au manque de communication, l'absence d'intervention et le manque de sensibilisation de la part du CNPV.

Le manque de communication entre le pharmacien d'officine et le CNPV était la cause la plus citée par nos interrogés avec un taux de (50.9%), c'est le cas dans de nombreux pays comme l'Afrique du sud où une étude menée dans ce sens a montré que la plupart des pharmaciens interrogés n'acceptaient pas l'institution responsable de la pharmacovigilance dans le pays et ils l'ont considérée comme virtuelle et à distance avec peu ou pas de contact personnel. (45)

Il semblerait intéressant de s'arrêter sur le rôle du CNPV car il faut savoir que le centre à d'autres priorités et spécificités en tant que centre collaborateur, appart la gestion des notifications et promouvoir la sécurité des patients, il est mené à établir la formation régionale et nationale de la pharmacovigilance des pays francophones, les pays méditerranéens et les pays arabes et aussi aider l'OMS dans l'évaluation de la pharmacovigilance et apporter un soutien technique aux états membres en matière de la pharmacovigilance et la sécurité des patients (62), des tâches qui peuvent en quelque sorte détourner l'attention du centre sur sa mission envers l'amélioration du processus de pharmacovigilance surtout au niveau des officines.

4.8. Le pharmacien d'officine et la formation en pharmacovigilance :

Notre étude a montré que la majorité des pharmaciens interrogés ressentaient le besoin en une formation en pharmacovigilance avec un taux de (87.7%) soit 114 parmi 130 pharmaciens, ses résultats montrent encore une fois la bonne attitude de nos pharmaciens envers la pharmacovigilance et leur volonté de contribuer au développement du système de pharmacovigilance, cette volonté se ressentait aussi chez des pharmaciens d'officine ailleurs, dans plusieurs pays à travers des études menées dans ce sens. (43) (45) (63)

Dans une autre étude menée par Van Grootheest et al. (64) ont rapporté que les pays qui dépendent fortement des programmes de notification des effets indésirables, à savoir le Canada, l'Australie, le Japon, l'Espagne et le Portugal, ont reçu 88,3%, 40,3%, 40,2%, 39%, 26% et 23% des déclarations de la part des pharmaciens d'officine et des pharmaciens hospitaliers, c'est le cas aussi au niveau d'une étude, conduite aux Pays-Bas, qui a révélé que les pharmaciens étaient responsables de 40 % des notifications enregistrées au niveau de l'agence de pharmacovigilance. Elle concluait que la contribution des pharmaciens au système de notification spontanée aux Pays-Bas était d'une importance considérable aussi bien que le nombre et la qualité de ces notifications. Ces résultats témoignent à suffisance que les pharmaciens, s'ils sont bien formés, peuvent constituer une pierre angulaire dans un système de pharmacovigilance. (65)

Toutes ces constatations devraient encourager les administrateurs et les responsables de la santé publique à investir dans l'éducation, la formation et la pratique du signalement des effets indésirables par les pharmaciens d'officine.

V. Perspectives :

- Introduire la fiche officielle de notification des effets indésirables au sein des officines.
- Veiller au perfectionnement, à la vulgarisation et à l'application de la législation en vigueur en matière de pharmacovigilance de la part des entités compétentes à savoir le Ministère de la santé et CNPV.
- Initier des formations des pharmaciens d'officine sur la législation en matière de pharmacovigilance et sur le processus de notification.
- Créer un module de pharmacovigilance au niveau du programme de formation des étudiants en pharmacie en mettant un accent sur la notification spontanée.
- Les pharmaciens d'officines doivent se tenir au courant de l'actualité en matière de pharmacovigilance.
- Assurer un accès facile aux fiches de notification et aux autres moyens de notification.
- Accroître l'initiative du CNPV en assurant le feedback au notificateur, par l'envoi d'article scientifiques, de bulletins ou de newsletters spécialisés dans les effets indésirables.
- Distribution de procédures et des fiches ou guides aidant à la déclaration aux pharmaciens.
- L'envoi d'un référent pharmacovigilance au sein de l'équipe officinale pour l'accompagner et l'orienter, ce référent doit être le garant de l'implication de l'officine dans la pharmacovigilance.
- Assurer un feedback systématique du Centre National de Pharmacovigilance pour toute notification d'EIM.
- Sensibilisation du publique sur la pharmacovigilance par l'organisation de journées de sensibilisation par des affiches ou à travers les médias.



En dépit de ses 50 années d'existence, la pharmacovigilance reste une discipline clinique et scientifique dynamique. Elle continue à jouer un rôle crucial dans la réponse aux problèmes posés par un nombre sans cesse croissant de médicaments de plus en plus puissants, qui ont tous un potentiel inévitable et parfois imprévisible de nuisance. Lorsque des effets négatifs et une toxicité apparaissent et spécialement s'ils étaient inconnus jusque-là, il est essentiel qu'ils soient notifiés et analysés et que l'on en signale l'importance par des moyens efficaces à des interlocuteurs ayant les connaissances voulues pour interpréter cette information.

Donc au terme de ce travail, nous avons voulu étudier la perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine au niveau de la ville de Casablanca, les résultats de l'étude nous ont montré que la perception et la connaissance des pharmaciens d'officine en matière de pharmacovigilance se situait à un niveau plutôt faible et leur confrontation et déclaration d'effet indésirable est peu fréquente dont le taux de déclarants ne dépasse pas les 11.5%, notre étude a montré aussi que la relation entre le CNPV et le pharmacien d'officine doit être mise en valeur en établissant une communication entre l'entité en question et le pharmacien. En dépit de tous ces résultats l'attitude de notre pharmacien d'officine envers la pharmacovigilance reste bonne, 93.8% pensent que le rôle de la pharmacovigilance est important et 87.7% sont prêts à faire une formation dans le domaine. Donc il y a un véritable intérêt de tirer parti de cette motivation de la part des pharmaciens d'officine et d'intervenir auprès des équipes officinales pour que les pharmaciens exercent pleinement leur rôle dans la notification spontanée des effets indésirables. En déclarant les événements dont ils ont connaissance, les pharmaciens respectent leurs obligations, mais surtout, ils contribuent au fonctionnement du système de pharmacovigilance marocain, en lui donnant les éléments nécessaires pour faire émerger des risques nouveaux. Les pharmaciens ont là une opportunité qu'ils se doivent de saisir s'ils veulent affirmer leur rôle de professionnel du médicament auprès des autorités, renforcer la qualité de leur acte, répondre aux besoins de sécurité sur les médicaments qu'attendent les patients, ainsi que participer à la surveillance poste AMM des nouveaux médicaments. Il en va de la reconnaissance de son rôle d'acteur de santé publique.



Résumés

Résumé :

Titre : Perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine au niveau de la ville de Casablanca (Enquête auprès de 153 pharmacies)

Motsclés : Pharmacovigilance, perception, officine, enquête

Auteur : HAJJAR ISSAM

La pharmacovigilance est une science qui est définie par l'ensemble des activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation des médicaments. La vraie naissance de cette science récente a été lors du lancement du programme international de pharmacovigilance en 1968 par l'OMS pour mettre en commun les données existantes sur les réactions indésirables aux médicaments, initialement mis en place comme un projet pilote concernant seulement une dizaine de pays, il regroupe actuellement plus de 120 pays possédant chacun leur centre national de pharmacovigilance dont le Maroc fait partie et se représente comme étant le premier pays africain à rejoindre ce réseau depuis 1992.

Le système de pharmacovigilance marocain repose sur un système de notification spontanée des effets indésirables qui exige pour sa réussite une participation des professionnels de santé et des pharmaciens d'officine en particulier de part leur spécialisation en terme de médicaments et aussi leur proximité et disponibilité pour le patient. C'est pour cette raison qu'on a voulu étudier la perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine à travers une enquête faite auprès de 153 officines de la ville de Casablanca. Une étude qui a démontré une faible perception de la pharmacovigilance, un manque de relation et de communication entre le pharmacien d'officine et le Centre National de Pharmacovigilance mais par contre l'étude a montré aussi une bonne motivation et attitude de nos interrogés envers la pharmacovigilance, une motivation dont il faut tirer parti par les autorités compétentes pour améliorer le processus de pharmacovigilance au sein des officines par des formations et une vulgarisation et application de la législation en vigueur.

Abstract

Title: Perception of pharmacovigilance by community pharmacists in Casablanca (A survey by 153 pharmacies)

Key words: Pharmacovigilance, perception, pharmacy, survey.

Author: HAJJAR ISSAM

Pharmacovigilance a science that is defined by all activities relating to the detection, evaluation, understanding and prevention of adverse effects and any other problem related to the use of drugs. The true birth of this recent science was the launching of the International Pharmacovigilance Program in 1968 by WHO to share existing data on adverse drug reactions, initially set up as a pilot project concerning only a dozen countries , it currently gathers more than 120 countries each having their national pharmacovigilance center of which Morocco is a part and represents itself as being the first African country to join this network since 1992.

The Moroccan pharmacovigilance system is based on a system of spontaneous notification of adverse effects which requires for its success a participation of health professionals and pharmacists in particular because of their specialization in terms of drugs and also their proximity and availability for the patient. It is for this reason that we wanted to study the perception of pharmacovigilance by community pharmacists through a survey of 153 pharmacies in the city of Casablanca. A study that showed a low perception of pharmacovigilance, a lack of relationship and communication between the pharmacist and the National Center for Pharmacovigilance but against the study also showed a good motivation and attitude of our respondents to the pharmacovigilance, a motivation that must be exploited by the competent authorities to improve the pharmacovigilance process in pharmacies through training and the dissemination and application of the legislation.

ملخص

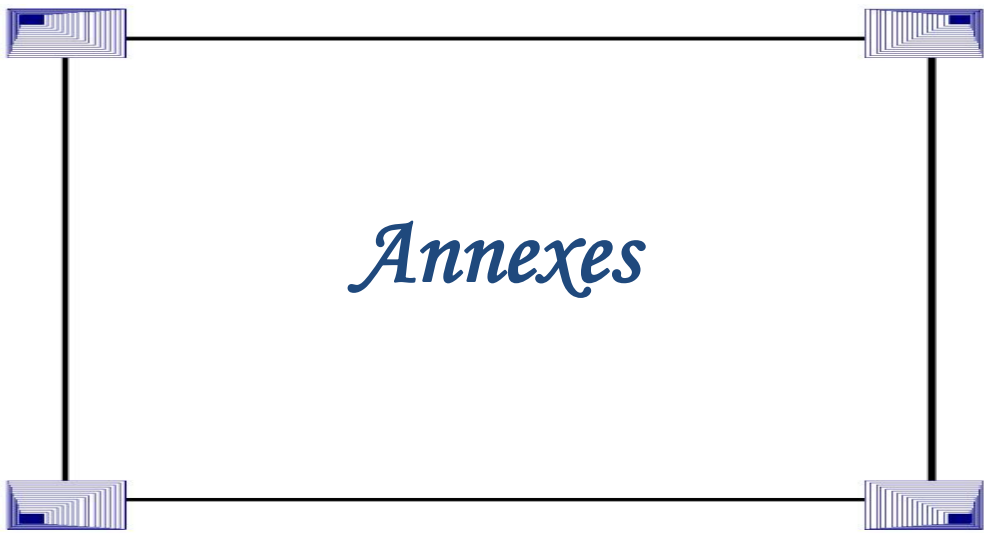
العنوان: إدراك التيقظ الدوائي من قبل الصيادلة على مستوى مدينة الدار البيضاء (استقصاء في 153 صيدلية)

الكاتب: حجار عصام

الكلمات الأساسية: التيقظ الدوائي. إدراك. صيدلية. استقصاء.

التيقظ الدوائي هو العلم الذي يتم تعريفه بجميع الأنشطة المتعلقة باكتشاف وتقييم وفهم والوقاية من الآثار الضارة وأي مشكلة أخرى تتعلق باستخدام الأدوية. وكان الوالدة الحقيقية لهذا العلم الحديث هو إطلاق منظمة الصحة العالمية لبرنامج التيقظ الدوائي الدولي لعام 1968 م من أجل تبادل البيانات الموجودة بشأن تفاعلات الأدوية الضارة، التي أنشئت في البداية كمشروع رائد لحوالي 10 دول فقط. وهو يضم حاليا أكثر من 120 دولة لكل منها مركزها الوطني للتيقظ الدوائي الذي يشكل المغرب جزءا منه ويمثل نفسه كأول دولة أفريقية تنضم إلى هذه الشبكة منذ عام 1992.

ويستند نظام التيقظ الدوائي المغربي على نظام الإخطار التلقائي من الآثار الضارة التي تتطلب لنجاحها مشاركة من المهنيين الصحيين والصيادلة على وجه الخصوص بسبب تخصصهم في مجال الادوية وأيضا قربهم و توفرهم للمريض. لهذا السبب أردنا دراسة إدراك التيقظ الدوائي من قبل الصيادلة من خلال استقصاء 153 صيدلية على مستوى مدينة الدار البيضاء. وأظهرت الدراسة أن إدراك التيقظ الدوائي من قبل الصيادلة ضعيف و عدم وجود اتصال وتواصل بين الصيدلي والمركز الوطني للتيقظ الدوائي ولكن من جهة أخرى أوضحت الدراسة حافز و موقف جيد من طرف المشاركين في الاستطلاع اتجاه التيقظ الدوائي وهو الدافع الذي يجب أن تستغله السلطات المختصة لتحسين عملية التيقظ الدوائي في الصيدليات من خلال التدريب ونشر وتطبيق التشريعات السارية.



Annexe N° 1 : Fiche jaune de déclaration d'effet indésirable

ROYAUME DU MAROC
ministère de la santé



المملكة المغربية
 وزارة الصحة

CENTRE MAROCAIN DE PHARMACOVIGILANCE

Déclaration d'un Effet Indésirable Médicamenteux / Produits de Santé

- **Patient :** Nom (3 premières lettres) : Prénom (première lettre) : Ville :
- Date de naissance :/...../..... (ou âge :) Sexe : /_/M /_/F
- Poids (kg) : Taille (cm) :
- Antécédents :

- Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable : /_/ oui /_/ non

- Médicament(s), suspects ou non :

Nom de la spécialité et présentation	D.C.I. (Substance active)	Posologie et voie d'administration	Date de début de prise	Si arrêté, date de fin de prise	Indications

- Effet(s) Indésirable(s)

Effet(s) indésirable(s) observé	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution (favorable, non encore rétabli séquelle, décès, hospitalisation ou prolongation hospitalisation, inconnue)

- **Description du cas :** clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament apparenté, ...le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.

- **Déclarant :** Profil : /_/ Médecin, /_/ Pharmacien, /_/ Dentiste, /_/ Infirmier, /_/ Sage-femme, /_/ Autre

E-mail :

Téléphone :

Fait à, le/...../.....

Signature (et cachet) :

Annexe N° 2 : Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine



Université Mohammed V-Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Questionnaire dans le cadre de sujet de thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie

Questionnaire anonyme destiné aux pharmaciens d'officine qui entre dans le cadre d'un travail de recherche de fin de formation pour l'obtention de doctorat en pharmacie sous forme d'enquête sur la perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens d'officine.

*NB : Le questionnaire est à choix multiple.

N° de la fiche : Ville :

1) Homme Femme

2) Nombre d'années d'exercice en tant que pharmacien d'officine :

3) Pays où ont été obtenus les différents diplômes :

4) Etes-vous au courant de l'existence d'un organe chargé de la pharmacovigilance au Maroc ?

Oui Non

• Si oui, quel est cet organe ?

• Où se trouve son siège ?

5) Selon vous c'est quoi la pharmacovigilance ?

- L'activité consistant à identifier, évaluer et prévenir les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments.
- L'activité consistant à recueillir des données épidémiologiques.
- L'activité consistant à suivre le patient après la prise de médicaments.
- L'activité consistant à évaluer l'efficacité d'un médicament.

6) Selon vous, qui doit notifier les effets secondaires dans le cadre de la pharmacovigilance ?

- Médecin
- Pharmacien
- Dentiste
- Infirmière
- Patient

7) D'après vous quels sont les effets indésirables qui doivent être rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance?

- Effets indésirables graves.
- Effets indésirables rares.
- Effets indésirables exceptionnels ou inattendus.
- Effets indésirables habituels.
- Tous les effets indésirables.

8) Quels sont les produits qu'il faut suivre dans le cadre de la pharmacovigilance ?

- Médicaments
- Vaccins
- Produits de contraste radiologique
- Produits vétérinaires
- Produits de diagnostic biologique
- Produits diététiques et additifs alimentaires
- Produits cosmétiques
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle.

9) Quelles molécules faut-il suivre dans le cadre de la pharmacovigilance ?

- Nouvelles molécules.
- Anciennes molécules.
- Toutes les molécules.

10) Vous est-il arrivé de vous interroger à propos d'un effet indésirable survenu chez un patient ?

Oui Non

• Si oui, à qui vous vous êtes adressé ?

A un collègue pharmacien

A un médecin

Vous avez contacté le Centre National de pharmacovigilance.

Autres (préciser).....

11) Avez-vous déjà été confronté à un cas d'effet indésirable qui nécessitait une intervention obligatoire de votre part ?

Oui Non

Si oui, répondez aux questions ci-dessous, si non passez à la question N°12.

• A qui l'avez-vous rapporté :

Au Centre Marocain de pharmacovigilance.

DMP

Au ministère de la santé.

A la société pharmaceutique concernée.

Autres (préciser).....

• Quelle procédure avez-vous utilisé ?

Une lettre ou rapport écrit.

Un formulaire (fiche de notification).

Le téléphone.

Internet (E-mail, Web).

Autres (préciser).....

• D'après vous quel est le moyen le plus simple pour déclarer un événement indésirable ?

- La boîte postale du CRPV.
- Le téléphone.
- Internet.
- Autres (préciser).....

12) Si non, quels sont d'après vous les freins à la déclaration de cas de pharmacovigilance ?

- Méconnaissance du circuit de déclaration.
- Méconnaissance de l'aboutissement de la déclaration.
- Par négligence.
- Complexité de la fiche de notification.
- Manque de temps.
- Autres (préciser).....

13) D'après vous quel serait le meilleur moyen pour améliorer le nombre de déclaration au niveau des officines ?

- Déclaration plus simplifiée.
- L'envoi de délégués représentant le CNPV aux officines.
- Journée de sensibilisation quant à l'importance de la déclaration d'événement indésirable.
- Feuilles explicatives.
- Autres (préciser).....

14) Qu'est ce qui motiverait votre participation à un travail sur la pharmacovigilance ?

- Pertinence pour la santé publique.
- Bénéfice pour votre pratique.
- Rétribution satisfaisante.
- Autres (préciser).....

15) Si vous déclarez un cas de pharmacovigilance, quelles seraient vos attentes :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Informations sur l'événement indésirables. | <input type="checkbox"/> Modification de la notice |
| <input type="checkbox"/> Alerte sanitaire. | <input type="checkbox"/> Retrait du produit |
| <input type="checkbox"/> Conduites à tenir devant cet événement indésirable. | |

16) En tant que pharmacien d'officine, est ce que vous vous sentez concerné par la pharmacovigilance ?

- Oui Non

17) selon vous, le rôle de la Pharmacovigilance est :

- Important Moyen Faible Sans intérêt

18) Est-ce que vous pensez que les autorités compétentes responsables de la pharmacovigilance à savoir le Centre National de Pharmacovigilance <<CNPV>> mène à bien son travail et contribue de façon convenable au développement du processus de pharmacovigilance au niveau des officines ?

- Oui Non

• Si non, c'est du à quoi à votre avis ?

- Manque de communication entre le pharmacien et le CNPV.
 Absence ou manque d'intervention du CNPV.
 Manque de sensibilisation de la part du CNPV.
 Autres (préciser).....

19) Ressentez-vous le besoin d'une formation en pharmacovigilance ?

- Oui Non

Annexes N°3 : Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 portant sur la réorganisation du système national de pharmacovigilance.

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé



الجمهورية المغربية
وزارة الصحة
المغرب
Rabat

Circulaire N° 003 /

04 JAN 2016

**Monsieur le Secrétaire Général,
Monsieur l'inspecteur Général,
Messieurs les Directeurs de l'Administration Centrale
Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Universitaires
Madame et Messieurs les Directeurs Régionaux de la Santé**

Objet : Organisation du Système National de Pharmacovigilance.

Dans le cadre de l'organisation du système national de Pharmacovigilance, la présente circulaire a pour objectifs de définir les concepts et l'organisation de la pharmacovigilance et de décrire le mode de fonctionnement de ses activités. Elle vient concrétiser l'activité consacrée dans la stratégie sectorielle 2012-2016 du Ministère de la Santé par l'action 60 relative au renforcement des actions de vigilance sanitaire.

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant : « *La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament* ».

Le médicament est défini dans la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) comme : « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ».

La Pharmacovigilance concerne également d'autres produits de santé, à savoir, les vaccins, les produits contraceptifs, les dispositifs médicaux, les produits diététiques, les additifs alimentaires, les plantes, les produits de la pharmacopée traditionnelle, les produits homéopathiques et les cosmétiques (Guide de l'OMS pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance).

L'effet indésirable est défini comme étant : « *une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif ou d'une erreur médicamenteuse. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du médicament* ». ↻



I- OBJECTIFS DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Les principaux objectifs du système national de pharmacovigilance sont :

- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé ;
- Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité ;
- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts ;
- Développer la formation, en matière d'effets indésirables des produits de santé des professionnels de santé ainsi que du public ;
- Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé ;
- Donner des avis techniques motivés aux administrations et aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé ;
- Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché marocain.

II- ORGANISATION DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Le Système National de Pharmacovigilance comprend :

À l'échelon central

- o La Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- o Le Centre National de Pharmacovigilance,
- o Le Comité Technique de Pharmacovigilance.

À l'échelon régional

- o Des correspondants de Pharmacovigilance.

Autres acteurs

- o Les prestataires de soins et les prescripteurs,
- o Les entreprises du médicament et produits de santé,
- o Les patients,
- o Les associations de consommateurs et d'utilisateurs.

1- La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance assume **un rôle consultatif** pour les décisions à soumettre au Ministre de la Santé. Son fonctionnement et ses attributions sont définis par voie réglementaire en vue de l'application de la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. En attendant ses textes d'application, la circulaire N°3 DMP du 28 janvier 1997 définit ses modalités de fonctionnement.

2- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) travaille en tandem avec le Centre National de Toxicovigilance (CNTV) dans une même structure dénommée Centre

Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les deux Centres partagent les compétences humaines (médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens et administrateurs...), les moyens de fonctionnement (réponse téléphonique 24/24, Laboratoire de Pharmacologie et de toxicologie, Base de données) ainsi que les méthodes, techniques et outils utilisés.

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) a pour mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance et de gestion des notifications et des risques liés aux effets indésirables et d'assurer la promotion et l'encadrement des structures régionales de pharmacovigilance. Il veille au respect des procédures de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Le CNPV est chargé de :

a- Gérer les notifications :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...) et émettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire. Il procède à l'envoi régulier de tous les cas au Centre International de Pharmacovigilance de l'OMS (UMC) ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base de Données Nationales sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Générer des signaux relatifs à des manifestations indésirables qualitativement ou quantitativement anormales ;
- valider les signaux en alertes en procédant aux investigations nécessaires et saisir la Commission Nationale de Pharmacovigilance, ou tout autre département concerné, chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Participer à la mise en place des actions de minimisation des risques en concertation avec les départements concernés.

b- Manager l'activité de pharmacovigilance :

- Organiser les activités techniques de la pharmacovigilance au niveau national et régional ;
- Entretenir des relations avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala ;
- Assurer la formation du personnel des structures régionales dans les méthodes de recueil, de validation, d'imputabilité et d'enquêtes en pharmacovigilance ;
- Donner un avis technique sur la sécurité du médicament et des autres produits de santé ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables des produits de santé ;
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé ;
- Transmettre le rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance à la Commission Nationale de Pharmacovigilance et aux départements concernés ;
- Participer aux enquêtes et études.

3- Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Pour soutenir les activités du CNPV, il est créé un CTPV qui est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de :



- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV,
- 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 la Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité Technique est présidé par le Directeur du CAPM.

Ses membres sont :

- Le responsable du Centre National de Pharmacovigilance,
- Le responsable du Centre National de Toxicovigilance,
- Les responsables des Centres régionaux de Pharmacovigilance,
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé,
- Le représentant de la direction du Médicament et de la Pharmacie,
- Quatre experts médecins spécialistes,
- Un médecin privé,
- Un pharmacien d'officine,
- Deux pharmacologues,
- Un épidémiologiste,
- Un statisticien.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin.

Il se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande du président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

4- Les Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau de la Région, une personne (médecin ou pharmacien) formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance (CRPV), par le Directeur Régional de la Santé en concertation avec le Centre Nationale Anti-Poison et de Pharmacovigilance.

Le CRPV est chargé de développer l'activité de pharmacovigilance au niveau des différents hôpitaux relevant de sa région ainsi qu'au niveau du SIAAP et coordonne l'activité avec les services de Pharmacovigilance au sein des Centres Hospitalo- Universitaires.

Le CRPV est chargé de :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région,
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...).

- Emettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au Centre National de Pharmacovigilance ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base des Données Régionale sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Participer avec le Centre National à la génération des signaux et à leur validation en alertes ;
- Participer, en concertation avec la Centre National, à la mise en place des actions de minimisation des risques ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région.

III- MODALITES DE FONCTIONNEMENT

La notification spontanée des événements indésirables (EI) liés aux médicaments et d'autres produits de santé constitue la base de tout système de pharmacovigilance.

1- Les notificateurs des (EI) liés aux médicaments et autres produits de santé sont :

- Les professionnels de santé : médecins généralistes ou spécialistes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes, travaillant dans le secteur public, privé ou militaire.
- L'industrie pharmaceutique ;
- Le public ;
- Les organismes : les sociétés savantes, la société de protection du consommateur, le Centre Anti Poison, les laboratoires de biologie médicale, l'Institut Agronomique peuvent également participer à la notification des effets indésirables.

La notification des effets indésirables liés aux médicaments, par le professionnel de santé ou l'industriel qui en a connaissance, est obligatoire.

Les centres de pharmacovigilance sont tenus à la confidentialité des données concernant le patient et la personne qui a notifié l'EI.

2- Modalités de notification des événements indésirables

- La notification intéresse toute présomption d'Événement Indésirables relative à tout produit de santé, survenu dans les conditions normales d'utilisation ou relatif à un mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, manque d'efficacité, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, ainsi que tout effet indésirable relatif à un produit défectueux (contaminé, adultéré, contrefait, périmé..)
- Elle intéresse par ailleurs tout événement indésirable survenant chez le produit de conception suite à une exposition médicamenteuse durant la grossesse
- La notification intéressera les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves ; observés dans la pratique clinique, lors des essais cliniques ou lors des études de pharmaco-épidémiologie
- La notification comporte les éléments suivants relatifs au (à):
 - a- **Le patient**
 - Identification et caractéristiques socio économiques;
 - Antécédents cliniques et accidents médicamenteux antérieurs ;

b- L'événement indésirable (EI) lié aux médicaments et produits de santé

- Description de l'EI ;
- Délai d'apparition après la prise médicamenteuse ;
- Notion de ré administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée ;
- Facteurs associés favorisant l'apparition de l'EI ;
- Traitement correcteur instauré ;
- Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic ;
- Gravité ;
- Evolution de l'EI après arrêt ou diminution de la dose.

c- Le médicament ou produit de santé suspect

- Date de début et d'arrêt du traitement ;
- Posologie et voie d'administration ;
- Motif de la prescription (indication) ;
- Information sur tous les médicaments ou autres produits de santé concomitants et ; même ceux pris dans les deux semaines qui précèdent l'apparition de l'EI .

d- Le notificateur : nom, contact et signature.

La notification des EI est réalisée sur la fiche jaune de notification, en format papier ou électronique. La transmission des notifications peut se faire par tous les moyens de communication :

- Site internet du CMPV www.cmpv.ma;
- Téléphone ;
- Fax ;
- Courrier postal ;
- Consultation sur place.

IV -ROLE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Tout détenteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise. Il doit disposer d'un service de recueil, d'enregistrement et d'évaluation des effets indésirables sous la responsabilité d'une personne qualifiée en pharmacovigilance et ce, en accord avec la Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

- Les cas d'effets indésirables rapportés par les délégués médicaux après collecte auprès des prescripteurs, doivent être traités, imputés et transmis au CNPV.
- La mise à jour des informations sur la sécurité des produits de santé ainsi que les décisions de pharmacovigilance prises dans les autres pays doivent être transmises par les industriels à la Direction du Médicament et de la Pharmacie et au CNPV.
- Les rapports périodiques de pharmacovigilance (**Periodic Safety Update Report (PSUR)**) sont transmis tous les trois mois à la Direction du Médicament et de la pharmacie avec copie au CNPV.

Le Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique doit répondre à toute requête des Autorités Réglementaires concernant les médicaments de sa firme.

Pour les médicaments mis sur le marché :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance pour les autres effets graves ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis trimestriellement au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie ;
- Les laboratoires pharmaceutiques peuvent également récupérer trimestriellement, auprès du CNPV, un **rapport sur les effets indésirables des médicaments** qu'ils commercialisent.

En ce qui concerne les essais cliniques :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves survenant lors d'un essai clinique, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance par promoteur, pour les autres effets graves ;
- La notification de tout fait nouveau susceptible de porter préjudice à la sécurité des personnes à l'essai est de 15 jours calendaires suivant la prise de connaissance par le promoteur ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis lors du rapport final de l'étude clinique au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie.



Handwritten signature and stamp, possibly indicating approval or registration.

Ampliation :

- Mesdames et Messieurs les Délégués du Ministère de la Santé aux Provinces et préfecture et préfectures d'arrondissements
- Mesdames et Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Régionaux, Provinciaux et Préfectoraux
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Dentistes
- Monsieur le président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants et répartiteurs
- Monsieur le président de l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique
- Monsieur le président de l'Association les entreprises du Médicament (Ex MIS)
- Monsieur le président de l'Association Marocaine des Médicaments génériques

Annexe

Cette circulaire prend en considération et intègre toutes les dispositions mentionnées dans les différents textes qui ont précédé :

* Lois

- Loi N° 84-12 relative aux dispositifs médicaux : dans laquelle la matériovigilance est mentionnée (2013),
- Loi N° 11-08 relative à l'usage de diagnostic in vitro : dans laquelle la réactovigilance est mentionnée (2010) ;
- Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) : dans laquelle la commission nationale de pharmacovigilance est mentionnée ;
- Loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain (Dahir n° 1-95-133 du 19 Safar 1416 : dans laquelle l'hémovigilance est mentionnée (1995).

* Circulaires :

- Circulaire N° 104 DMP/00 du 23 Octobre 2014 relative à l'enregistrement des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (2004) ;
- Circulaire N° 3/DMP du 28 Janvier 1997 relative à la commission nationale de pharmaco toxico réacto matériovigilance (1997).
- Circulaire N° 2DR/10 relative à l'organisation nationale de la lutte anti-poisons et de pharmacovigilance (1992).



* Manuels et Guides :

- Manuel des bonnes pratiques de pharmacovigilance du Maroc: Première édition (2003) et deuxième édition (2011) ;
- Guide de l'OMS: The importance of pharmacovigilance (Safety Monitoring of medicinal products) (2002) ;
- Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance de l'OMS: Surveillance de la Sécurité d'Emploi des Médicaments (2000) ;
- WHO guideline on reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres.
- WHO guideline: Pharmacovigilance in Public Health Programmes

Le Ministre de la Santé

Annexe N° 4 : Interface de déclaration des effets indésirables au niveau du site <http://www.capm.ma/>

Déclarez un Effet Indésirable ou une Intoxication

 Patient / Consommateur	<input type="button" value="Effet Indésirable"/> <input type="button" value="Intoxication"/>	 Professionnel de Santé	<input type="button" value="Effet Indésirable"/> <input type="button" value="Intoxication"/>
--	---	--	---

Le numéro économique :
N° Eco 0801 000 180
Prix d'une communication locale
05 37 68 64 64

Le CAPM

Mot du Directeur
Missions
Organigramme

Départements

Pharmacovigilance ▾
Toxicovigilance ▾
Laboratoire ▾

Revue de Toxicologie



Espace Public: Formulaire de déclaration d'un effet indésirable

Vous voulez déclarer un effet indésirable survenu lié à un médicament ou à un produit de santé

Patient: Informations personnelles	
Nom & prénom ou initiales	<input type="text"/>
Age	<input type="text"/>
Sexe	<input checked="" type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin
Poids en Kg	<input type="text"/>
Grossesse	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
Si grossesse : Age gestationnel	<input type="text"/>
Numéro de Téléphone	<input type="text"/>
E-mail	<input type="text"/>
Ville	sélectionnez ▾
Médicaments et produits de santé	
Nom du médicament ou produit de santé	<input type="text"/>
Dosage du médicament	Exemple: 50mg par comprimé <input type="text"/>
Voie d'administration	sélectionnez ▾
Date de prise du médicament ou produit de santé	<input type="text"/>
A quelle posologie avez-vous pris ce médicament ?	Exemple: 2 comprimés 2 fois par jour <input type="text"/>
Pour quelle raison avez vous pris ce médicament?	<input type="text"/>
Evénement Indésirables	
Décrivez l'effet indésirable rencontré	<input type="text"/>
Quand l'effet indésirable est-il apparu ?	Exemple: 2 heures après la première prise <input type="text"/>
Comment cet effet indésirable a-t-il évolué ?	sélectionnez ▾
Qu'avez-vous fait devant cet effet indésirable ?	sélectionnez ▾
Autre(s) information(s)	<input type="text"/>

Alertes

- ⚠ Attention à la mandragore "Bed el ghûl"
- ⚠ chenille processionnaire : un insecte dangereux
- ⚠ Le N2O : un gaz hilarant aux effets sérieux
- 📁 Archive

Journée Nationale de la Notification

Laboratoire Pharmaceutique

🌐 Déclarer un EIM:
capm.industrie@gmail.com

Fiches Pr.Cosmétiques

- 📄 Procédure d'enregistrement
- 📄 Fiche de Sécurité
- 📄 Accusé de réception
- 📄 Circulaire
- 📄 Manuel Bonnes Pratiques PV

Social Media





Références

- [1]. Ferry S. L'usage du médicament, EM Inter, 2000 : 202-214.
- [2]. Sacko A: Etude de quelques aspects des problèmes de pharmacovigilance dans le district de Bamako. Thèse Pharm. Bamako, 1989.
- [3]. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. Octobre 2005, OMS. Genève.
- [4]. médicaments, Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des et Octobre 2004, Organisation Mondiale de la Santé, Genève.
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf> consulté le 1 janvier 2018.
- [5]. 2017, <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/> consulté le 4 mai.
- [6]. Brady JP, L'énigme de la thalidomide enfin résolue. La recherche. Septembre 2009. N° 433.
- [7]. 2017, <https://i.ytimg.com/vi/y2lhmSCunrI/maxresdefault.jpg> Consulté le 8 mai.
- [8]. 2017, Portail d'information – Médicaments essentiels et produits de santé une ressource de l'OMS <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html> consulté le 6 mai.
- [9]. 2017,
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0f/Uppsala_Monitoring_Centre_facade_logo.jpg/1200px-Uppsala_Monitoring_Centre_facade_logo.jpg. consulté le 11 mai.
- [10]. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6165f/> Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004.
- [11]. 2017, http://www.capm.ma/PV_PV.php consulté le 10 mai.
- [12]. 2017, <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm> consulté le 30 mai.

- [13]. Qing L, Zhang S, Chen H, Fang S, Yu X, Liu D et al. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. Chinese Medical Journal. 2004 et 2, Vol.116 N°6: 856- 861. + Neal M. Pharmacologie médicale.
- [14]. Santé., Bonne Pratique de Pharmacovigilance. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de.
- [15]. VIGIMED, janvier 2007.
- [16]. 2017, www.capm.ma consulté le 1 juin.
- [17]. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs : actualization of the method used in France. Thérapie. 1985 et 40:111-8.
- [18]. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981 et 30:239–45.
- [19]. METHODE D'IMPUTABILITE DE L'OMS A.TEBAA Cours Francophone Inter Pays de Pharmacovigilance Rabat, 02-06 juin 2008.
- [20]. Montastruc J, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase- Michel C et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. Joint Bone Spine. 2006 et 6., Numéro.
- [21]. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>, Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments.
- [22]. <http://www.rffa.co.za/wp-content/uploads/2017/01/Morocco-Good-PV-Practices-Guidelines.pdf>, Le Manuel des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.
- [23]. Imbs JL, Welsch M. Pharmacovigilance. Rev Prat. 2002 et 502-6., 52:.
- [24]. 2017,http://www.capm.ma/sources_site_capm/pv_site_capm/1_BONNES%20PRATIQUES%20DE%20H consulté le 12 mai.

- [25]. Rapport et recommandations du 2ème Workshop de Pharmacovigilance, 25-26 Mars 2010.
- [26]. <http://www.spum.ma/wp-content/uploads/2017/04/centre-antipoison-1.jpg>.
- [27]. Benabdallah., British Journal of Clinical Pharmacology – Medication errors : pharmacovigilance centres in detection and prevention – Rachida Soulaymani Bencheikh and Ghita.
- [28]. Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. J Public Health 2005 et 19–24., 27:.
- [29]. Joint Commission. National Patient Safety Goal. Identify and, at a minimum, annually review a list of look-alike/ sound-alike drugs used in the organization, and take action to prevent errors involving the interchange of these drugs. Available at <http://w>.
- [30]. Hawton K, Simkin S, Deeks J. Co-proxamol and suicide: a study of national mortality statistics and local non-fatal self-poisoning. BMJ 2003 et 1006–8., 326:.
- [31]. 2007, <http://pharmacie.ma/uploads/cmpv-700.png> consulté le 4 avril.
- [32]. 2002., Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc Rapport annuel.
- [33]. pharmacovigilance., Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 portant sur la réorganisation du système national de.
- [34]. 2017, <https://fr.wikipedia.org/wiki/Casablanca> consulté le 19 Décembre.
- [35]. Recensement général de la population et de l’habitat 2014, Direction Régionale du Grand Casablanca <http://www.hcp.ma/reg-casablanca/attachment/673642/> consulté le 22 Décembre 2017.
- [36]. 2017, <http://www.sante.gov.ma/Regions/Pages/GrandCasablanca.aspx> consulté le 22 Décembre.

- [37]. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/94/Morocco%2C_region_Grand_Casablanca%2C_pr%C3%A9fecture_Casablanca.png/280px-Morocco%2C_region_Grand_Casablanca%2C_pr%C3%A9fecture_Casablanca.png.
- [38]. Pharmacien d'officine : Un métier au cœur du système de soins, Ordre National des Pharmaciens, France
<http://www.snapo.org/files/Le%20Pharmacien%20d%27Officine%20PAR%20LE%20CNOP%20FR.pdf> consulté le 1 janvier 2018.
- [39]. Qing L, Zhang S, Chen H, Fang S, Yu X, Liu D et al. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. Chinese Medical Journal. 2004 et 856-, Vol.116 N°6:.
- [40]. 2010., . Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cosmétovigilance : Bilan des effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS en.
- [41]. 2018, ANSM. Surveillance des médicaments [Internet]. 2013 Apr . Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0) consulté le 16 janvier.
- [42]. janvier, European Medicines Agency. Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring [Internet]. 2013 Apr. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp consulté le 16.
- [43]. Community pharmacists' knowledge, behaviors and experiences about adverse drug reaction reporting in Saudi Arabia. Mansour Adam Mahmoud , Yazeed Alswaida , Thamir Alshammari , Tahir Mehmood Khan , Alian Alrasheedy , Mohamad Azmi Hassali , Hisham Aljadhey.
- [44]. PHARMACISTS' KNOWLEDGE, ATTITUDE AND PRACTICE ABOUT ADVERSE DRUG REACTION IN BASRA/IRAQ Adheed Khalid Sharrad Clinical Pharmacy, Basrah University, Pharmacy College, Basrah, Iraq. International journal of pharmaceutical sciences and research. Sharrad et a.

- [45]. Knowledge, perceptions and practices of pharmacovigilance amongst community and hospital pharmacists in a selected district of North West Province, South Africa. M.C. Joubert , Panjasaram Naidoo, Pharmasoft Research, Wilkoppies Informal, North West, South.
- [46]. 2018, <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/24/articles/35> consulté le 19 janvier.
- [47]. Le Centre Marocain de pharmacovigilance. Dossier rédigé par Le Dr Raja Benkirane et Pr R.Soulaymani en collaboration avec Dr A .Tebaa, Dr R.Benjelloun , Dr N .Smires, Dr S .Skalli, Dr L.Alj ,Dr N .Mesbahi. www.pharmacie.ma consulté le 19 janvier 2018.
- [48]. Oreagba, I. A., Ogunleye, O. J., & Olayemi, S. O. (2011). The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20, 30e35. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2188>.
- [49]. Irujo, M., Beitia, G., Bes-Rastrollo, M., Figueiras, A., Hern_andez- Dí'az, S., & Lasheras, B. (2007). Factors that influence underreporting of unsuspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug Safety*, 30, 1073e1082.
- [50]. Vigilancia.2016, Veyries ML. Les signalements de vigilances de l'ANSM en 2015. et http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3973b7ec970dc261c5aae0357550dfa2.pdf, 69:1-2.
- [51]. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*.2009 et 32(1):19-31.
- [52]. Stewart D, MacLure K, Paudyal V et al. Non-medical prescribers and pharmacovigilance: participation, competence and future needs. *Int J Clin Pharm*.2013 et 35(2):268-74.

- [53]. médecine, Gendron M. Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance : à propos d'un projet de réseau. [Thèse d'exercice.] Paris: Université Pierre et Marie Curie - UFR de et 2013.
- [54]. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. *Drug Saf.* 2009 et 32(7):579-90.
- [55]. Vallano A, Cereza G, Pedròs C et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 et 60(6):653-8.
- [56]. Gavaza P, Bui B. Pharmacy students' attitudes toward reporting serious adverse drug events. *Am J Pharm Educ.* 2012 et 76(10):194.
- [57]. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf.* 2014 et 1:S41-55., 13 Suppl.
- [58]. La pharmacovigilance à l'officine, de la définition à la mise en œuvre. Jan FURON, Mathieu GUERRIAUD, Odile CHAMBIN, Yves MICHIELS.
- [59]. OMS, « L'importance de la pharmacovigilance, 2002 ».
- [60]. DÉCLARATION DE PRINCIPE DE LA FIP LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PHARMACOVIGILANCE. PO Box 84200, 2508 AE La Haye, Pays-Bas https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=286&table_id= consulté le 24 Novembre 2017.
- [61]. 2017, <http://www.pgeu.eu/fr/documents-politiques/33:pharmacovigilance-fr.html> consulté le 24 Novembre.
- [62]. 60., LA SITUATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN AFRIQUE ET LES FACTEURS CONTRIBUTIFS À SON DÉVELOPPEMENT. Thèse doctorat en pharmacie. Mme Mariam Squalli Houssaini. UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUSSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT. P .:

- [63]. ADVERSE DRUG REPORTING IN COMMUNITY PHARMACY PRACTICE IN THE POMERANIAN DISTRICT IN POLAND AGNIESZKA ZIMMERMANN, ALEKSANDRA GAWORSKA-KRZEMI—SKA and AGATA FLIS. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, Vol. 73 No. 5 pp. 1389 1396, 2016.
- [64]. Vessal G, Mardani Z, Mollai M (2009) Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. *Pharm World Sci* 31: 183-187.
- [65]. 2018, <http://www.pgeu.eu/fr/documents-politiques/33:pharmacovigilance-fr.html> consulté le 17 janvier.



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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne 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.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

**إدراك التيقظ الدوائي من قبل الصيادلة
على مستوى مدينة الدار البيضاء
(استقصاء في 153 صيدلية)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عصام حجار

المودادة في 31 غشت 1991 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التيقظ الدوائي - إدراك - صيدلية - استقصاء.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: رشيدة سليمان ابن الشيخ
مشرف	مديرة المركز المغربي لمحاربة التسمم واليقظة الدوائية
	السيد: ياسر بوسليمان
	أستاذ في علم السموم
	السيدة: مينة آيت القاضي
	أستاذة في علم السموم
أعضاء	السيدة: سناء مكرم
	أستاذة في علم الصيدلة
	السيدة: أمينة تباع
	رئيسة قسم التيقظ الدوائي
	بالمركز المغربي لمحاربة التسمم واليقظة الدوائية