



TOXICOLOGIE

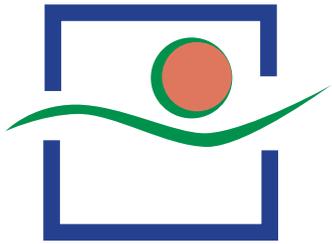
Maroc

N° 22 - 3^{ème} trimestre 2014 Publication officielle du Centre Anti Poison du Maroc
Ministère de la santé



DOSSIER SPÉCIAL

VIGILANCES SANITAIRES



Directrice de Publication
Pr Rachida Soulaymani Bencheikh

COMITÉ DE RÉDACTION

Rédactrice en Chef
Dr Naima Rhalem

Secrétaire de rédaction
Mme Rachida Aghandous

Rapports et alertes du CAPM
Dr Hanane Chaoui

Clinique
Pr Sanae Achour

Articles originaux
Mr Lahcen Ouammi

Comité de lecture
Pr Sanae Achour
Mme Rachida Aghandous
Dr Hanane Chaoui
Dr Asmae Khattabi
Pr Bruno Megarbane
Pr Abdelghani Mokhtari
Mr Lahcen Ouammi
Dr Naima Rhalem
Pr Rachida Soulaymani Bencheikh
Pr Abdelmajid Soulaymani

Responsable diffusion
Mme Hind Jerhalef

EDITION

Directrice de l'Édition
Dr Siham Benchekroun

Directeur artistique
Chafik Aaziz

Société d'Édition
Société Empreintes Edition
Rés. Alia, 8, rue Essanaani.
Appt 4. Bourgogne. Casablanca
Empreintes_edition@yahoo.fr

IMPRESSION
Imprimerie Maarif El Jadida. Rabat
Dossier de presse : 14 /2009
ISSN : 2028-4152
Dépôt légal : 2009 PE 0052

**Tous les numéros sont disponibles
sur le site : www.capm.ma**

Les vigilances sanitaires

“CAPM is a leading authority on multivigilance, including pharmacovigilance, toxicovigilance, teratovigilance, phytovigilance, cosmetovigilance, materiovigilance, etc. After visiting many health authorities, Oracle feels that CAPM has the most comprehensive multivigilance program in the world and one that is actually in place rather than just a vision”.*

Ce témoignage, rajouté à la reconnaissance de l’OMS, résume les résultats du développement du Centre Anti poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) en tant qu’institution de Vigilance et d’Alerte sanitaire.

Depuis maintenant 25 ans, un développement progressif et continu a permis la mise en place d’un dispositif fort qui s’est d’abord basé sur le recueil, l’analyse et la rétro information systématique concernant les cas d’évènements indésirables relatifs aux produits de santé, aux produits de consommation et aux contaminants de l’environnement. Le système s’est par la suite développé pour inclure des techniques aussi sophistiquées que la génération des signaux et des alertes ainsi que la mise en place de plans de minimisation des risques.

Le CAPM s’est construit en se dotant de compétences humaines et d’expertise scientifique capables de développer les méthodes, techniques et outils de gestion et d’analyse des données et de réagir de manière active voire pro-active devant toute situation relevant de son champ d’application et pouvant menacer la sécurité sanitaire du patient et du citoyen.

Cependant, malgré cette implantation, le concept ainsi que le fonctionnement des vigilances sanitaires reste un domaine complexe et encore abstrait pour de nombreux collègues et partenaires.

Ce numéro est une première approche pour exposer de manière aussi simple que possible les principes de base, positionner les vigilances sanitaires dans le système de veille et de sécurité sanitaire et en expliquer les techniques, outils et méthodes.

Pr Rachida Soulaymani-Bencheikh
Directrice de Publication

** Oracle’s Health Sciences Global Business Unit (HSGBU)*

**Appelez, nous écoutons
Notifiez, nous agissons**

**N° éco : 0801 000 180
Tel d’urgence : 05 37 68 64 64**

**Rue Lamfedel Cherkaoui , Madinate Al Irfane,
BP: 6671, Rabat 10100, Maroc.
Standard : 05 37 77 71 69/ 05 37 77 71 67
Fax : 05 37 77 71 79 - www.capm.ma**

VIGILANCES ET SÉCURITÉ SANITAIRE



Chaoui Hanane^{1,2}, Rhalem Naima^{1,2}, Soulaymani Abdelmajid²,
Soulaymani Bencheikh Rachida^{1,3}

1- Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

2- Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra

3-Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat

Introduction

Dans un contexte de mondialisation, de développement d'une société de surconsommation, et de modernisation excessive de la vie, l'approche sanitaire doit impérativement inclure le concept de **sécurité sanitaire**, de **veille sanitaire** et de **vigilances sanitaires**.

Au niveau international, ces trois notions ne font pas, ou du moins pas toutes, l'objet d'un consensus quant à leurs définitions et leurs champs d'application et sont de plus au cœur de conflits impliquant différentes institutions.

Définitions

La sécurité sanitaire est définie comme l'ensemble de moyens et de procédures destinés à prévenir ou contrôler les risques susceptibles d'altérer la santé physique et/ou psychique de tout individu[1].

La veille sanitaire, composante essentielle de la sécurité sanitaire, vise la détection, la vérification, l'analyse, l'évaluation et l'investigation de tout événement qui pourrait représenter un risque pour la santé publique. Cette fonction qui dépasse la notion de surveillance, est organisée en systèmes, ciblant une question de santé et a pour objectif de produire **des alertes** le plus tôt possible[1].

Les vigilances sanitaires

Le terme "vigilances" est employé pour décrire une fonction de veille tournée vers **des produits ou des agents issus des activités humaines et concerne** :

- *Les produits de santé* : médicaments, vaccins, dispositifs médicaux, plantes médicinales, sang et dérivés...
- *Les produits de consommation*: eau et aliments, produits industriels, pesticides, produits d'entretien ménagers, textiles...
- *Les produits d'exposition environnementale* : gaz, pollutions, animaux venimeux...

L'activité des vigilances est un processus permanent et organisé d'analyse des effets potentiellement délétères des produits sur la santé humaine et de la diffusion des résultats et de leur interprétation ; en vue de détecter ou d'anticiper les risques menaçant l'état de santé d'une population et en vue d'une action de santé publique de contrôle et de prévention des expositions.

L'objectif de cet article est de proposer un cadre conceptuel relatif aux vigilances sanitaires, de décrire l'organisation de celles-ci, d'identifier leurs composantes et de préciser les méthodes et les outils qui leur sont appliqués.

Fonctionnement

Le déploiement du concept de vigilances suppose l'existence d'une architecture basée sur :

- Le contrôle a priori des produits avant leur mise sur le marché : rôle des fabricants et des industriels ;
- Un contrôle lors de l'utilisation des produits : rôle des vigilances sanitaires ;
- La réglementation des produits : retrait, législation, modifications de l'utilisation...

Le fonctionnement des vigilances sanitaires nécessite l'utilisation d'outils et techniques pouvant être classés en six étapes.

La performance d'un système de vigilance sanitaire nécessite la maîtrise et l'intégration de ces outils et techniques par un personnel formé et expérimenté.

Etape 1 : Collecte des données concernant les cas d'exposition à un risque lié à un produit

Cette étape utilise plusieurs sources d'informations pour collecter les données (déclarations des professionnels de santé et du public, données publiées par la presse et les publications scientifiques). Les supports d'informations doivent permettre de satisfaire chaque type de vigilance bien que les recommandations internationales soient en faveur d'un seul formulaire de collecte de cas.

Les vigilances identifiées internationalement sont : la *pharmacovigilance*, la *phytovigilance*, la *cosmétovigilance*, la *tératovigilance*, la *réactovigilance*, la *matérovigilance*, l'*identitovigilance*, la *biovigilance*, l'*infectiovigilance*, la *toxicovigilance*, et l'*hémovigilance*...

Etape 2 : Analyse des données recueillies à travers sept étapes

- La validation des cas déclarés selon la définition des cas ;
- L'évaluation de l'exhaustivité de remplissage de la fiche de notification ;
- La qualité du remplissage de la fiche de notification ;
- L'imputabilité des cas ;
- L'évaluation de la gravité des cas ;
- L'évitabilité des cas ;
- L'analyse approfondie des causes.

Etape 3 : Enregistrement des cas dans une base de données

Cette base de données sert à centraliser toutes les notifications pour permettre une analyse optimale en vue de détecter les tendances en matière de risques

liés aux produits et pour permettre la génération des signaux.

Etape 4 : Génération de signaux

La performance des systèmes de vigilances est mesurée par leurs capacités à générer des signaux. La génération des signaux se fait de manière qualitative ou quantitative grâce à des méthodes d'analyses statistiques spécifiques.

Etape 5 : Validation des signaux en Alertes

Tout signal détecté nécessitera d'être validé en alerte grâce :

- aux études épidémiologiques,
 - aux logiciels de modélisation des expositions,
 - aux méthodes d'analyse de laboratoire,
 - à la bibliographie et la documentation
- Parfois le signal peut être rejeté.

Etape 6 : Minimisation des risques

Les activités de minimisation de risques en vigilances sanitaires visent à intégrer de manière scientifiquement valable et économiquement efficiente, les actions de réduction ou de prévention du risque en considérant les aspects sanitaires, culturels, éthiques, politiques et légaux. Ces interventions ont pour but de limiter le préjudice et dépendent de l'autorité chargée de la mise en circulation du produit. Elles reposent sur des réseaux humains d'experts (expertise scientifique, technique et juridique), des moyens matériels, de coordination et d'intervention, et sont nécessairement pluridisciplinaires.

Ces différentes étapes constituent le processus des vigilances qui se construit sur un tryptique :

1- Un mécanisme récepteur :

La perception des données, qui permet l'identification de l'évènement et sa mise en relation avec un produit. Ce mécanisme correspond aux étapes 1 et 2 de fonctionnement des vigilances.

2- Un mécanisme intégrateur :

L'analyse et l'interprétation des données, qui dépendent aussi de la nature de l'information recueillie :

- les indicateurs permettent de modéliser et de projeter les tendances à long terme
- les signaux et les évènements permettent d'aboutir à une information à finalité immédiate (concernant un évènement qui a eu lieu) ou à finalité retardée prévoyant des phénomènes émergents.

Ce mécanisme correspond aux étapes 3 et 4 de fonctionnement des vigilances.

3- Un mécanisme effecteur :

- L'information et l'alerte. Ce mécanisme permet :
- d'adapter la réponse au risque même incertain ;
 - d'identifier les besoins en connaissances: nécessité de conduire des études épidémiologiques ou surveillance ;
 - de faire des recommandations en matière de contrôle aux autorités sanitaires,
 - d'adopter une démarche d'anticipation: plan de préparation à l'urgence ;
 - d'assurer la coordination entre les différents acteurs ;
 - et de suivre l'impact des mesures de contrôle adoptées.

Ce mécanisme correspond à l'étape 5 et 6 du fonctionnement des vigilances.

Conclusion

Les propos, énoncés dans cet article, ont tenté de clarifier un certain nombre de concepts qui répondent à des activités menées quotidiennement dans le champ des vigilances sanitaires. Ces différentes activités coopèrent dans leur productions, les connaissances qu'elles exigent et les alertes auxquelles elles aboutissent et ceci dans leur mission ultime d'aide à la gestion du risque lié aux produits.

LA GESTION DES RISQUES ASSOCIÉS AUX PRODUITS

La gestion des risques associés aux produits est une préoccupation permanente des systèmes de santé. Les enjeux de santé publique qu'impliquent les vigilances sanitaires sont nombreux :

- **Enjeux humains** : les patients, les familles mais aussi les professionnels de santé,
- **Enjeux stratégiques** : capacité à développer des activités de soins ainsi qu'une utilisation des produits sans risque,
- **Enjeux techniques, organisationnels, économiques et financiers, juridiques et assuranciers.**

1- *Eilstein D, Salines G, Desenclos J-C. Veille sanitaires: outils, fonctions, processus. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2012 ;60:401-411.* 2- *Saura C, De Valk H. Description du système de veille sanitaire français et européen : épidémie d'E Coli producteurs de shigatoxine. DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale 2012. Consultable à l'URL: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2012-mai/DESC-MIT-mai2012-veille-sanitaire-CS.pdf.* 3- *La veille et l'alerte sanitaires en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.*

Hommage à Madame le Professeur Rachida Soulaymani-Bencheikh



A l'occasion des 25 ans d'existence du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM), l'ensemble du personnel souhaite rendre hommage à M^{me} le Professeur Rachida Soulaymani-Bencheikh, directrice du CAPM.

En effet, grâce à la volonté de cette femme aux dons excep-

tionnels, tant sur le plan humain que professionnel, plusieurs réalisations ont été accomplies. Sa profonde motivation et son dévouement sincère pour la science, ont permis à deux disciplines totalement inconnues auparavant dans notre pays, de voir le jour et de se développer: la pharmacovigilance et la toxicovigilance.

Elle a pu mettre en place et réussir une des stratégies qui ont le plus marqué la santé publique au Maroc à savoir : "la stratégie de lutte contre les Piqûres et les Envenimations Scorpioniques".

Elle a aussi su, depuis la création du CAPM, motiver les équipes, gérer les situations de crises sanitaires dans les domaines de compétences du CAPM et surtout faire parvenir le centre et son équipe au plus haut niveau international, ce qui a été couronné, en 2011, par la nomination du centre : "WHO collaborating center".

Grâce à ses compétences et sa perspicacité, elle a fait du CAPM, non seulement une institution à double vocation : Santé Publique et Recherche Scientifique, mais une référence et un modèle à suivre par plusieurs autres pays pour réussir dans le domaine des vigilances sanitaires.

LA COLLECTE DES CAS DANS UN SYSTEME DE VIGILANCE

Aghandous Rachida^{1,2}, Rhalem Naima^{1,2}, Benkirane Raja¹, Mokhtari Abdelghani², Soulaymani-Bencheikh Rachida^{1,3}

1- Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

2- Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra

3- Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat

Définitions

La collecte systématique de données est la base de fonctionnement de tout système de vigilances sanitaires. C'est l'ensemble des actions consistant à obtenir des informations sur la survenue d'évènements afin de générer des indicateurs.

Elle se fait le plus souvent par notification spontanée [1].

Une notification spontanée dans sa définition la plus large correspond à la déclaration ou le signalement relatif à un événement attirant l'attention sur un produit ou un contaminant de l'environnement.

Cet événement peut être **un événement indésirable avéré ou supposé** chez un patient (cas des produits de santé) ou un individu en bonne santé, comme il peut simplement être révélateur d'un dysfonctionnement qui pourrait hypothétiquement, si non corrigé, aboutir à un préjudice sanitaire.

Le but de la collecte des données est de concevoir une base de données qui constitue une source importante pour générer des signaux et soulever des hypothèses pour la recherche dans une perspective d'anticipation, sinon d'alerte et d'action précoce.

Rôles et responsabilités

1) Quels produits peuvent être impliqués ?

Il peut s'agir de :

- produit de santé (médicament, dispositif médical et équipement, vaccin..)

Tableau I : Exemples de produits ou d'agents issus d'activité humaine faisant partie des champs d'application des vigilances sanitaires.

Produits de santé	Produits de consommation	Agents d'exposition environnementaux
Médicaments	Eau et Aliments	Produits gazeux
Vaccins	Pesticides	Animaux venimeux
Sang et dérivés	Produits chimiques	Métaux lourds
Réactifs médicaux	Drogues illicites	Produits minéraux
Dispositifs médicaux	Produits ménagers	Radiations ionisantes
Cosmétiques	Produits industriels	Pollution atmosphérique
Plantes médicinales	Textiles	

- produits de consommation (eau et aliments, pesticides..)

- agents d'exposition environnementale (envenimation, métaux lourds..)

2) Quoi notifier ?

- *Tout événement clinique ou biologique observé dans les conditions normales d'utilisation d'un médicament ou dans d'autres circonstances à savoir : mésusage, usage abusif, pharmacodépendance ou syndrome de sevrage, surdosage accidentel ou volontaire, effet indésirable, erreur thérapeutique, inefficacité thérapeutique, effets sur le produit de conception, produit défectueux, manque d'efficacité, défaut de qualité, résistance aux antibiotiques...*[2]

- *Tout événement de santé (clinique ou biologique) connu ou nouveau, même s'il n'est pas rattaché a priori à une substance ou une composition de substances toxiques.*

On considère que toute manifestation pathologique dont le diagnostic étiologique n'a pas été identifié peut être du domaine des vigilances.

3) Qui peut notifier ?

La collecte des données se fait :

• De manière passive ou semi active

- les professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmier, dentiste, sage-femme)
- le public, incluant tous les citoyens, et plus particulièrement les patients,
- les laboratoires de toxicologie ou de pharmacologie,
- l'industrie : pharmaceutique, agro-alimentaire ou chimique,

• De manière active

- la veille médiatique : articles de journaux ou informations radiotélévisées,
- la veille documentaire qui collecte les données à partir de toutes les publications scientifiques dans le domaine.

4) Quels sont les moyens de notification ?

Plusieurs moyens peuvent être utilisés pour notifier les cas comme :

- le courrier standard qui est le moyen le plus classique,

- le téléphone surtout dans des centres antipoison qui disposent de lignes téléphoniques et fonctionnent 24 H/24, dans ce cas l'information parvient à chaud et est souvent complète,
- le fax qui permet également d'avoir une information rapide,
- le courrier électronique, outil plus facile mais qui suppose une disponibilité de l'internet,
- les plates-formes de déclaration sur le web, les réseaux sociaux, les Smartphones...
- la consultation sur place surtout à un centre antipoison pour tous les événements sus-cités,

Fonctionnement

Un système de vigilance sanitaire doit continuellement stimuler les notificateurs pour maintenir un système de vigilance performant à travers la promotion de la notification spontanée. Plusieurs moyens peuvent être mis en place :

1) Pour les professionnels de santé :

- réponse rapide à toute demande d'avis scientifique
- suivi de l'évolution des cas;
- relance des notificateurs de façon régulière;

- la rétro-information aux professionnels de santé à travers la diffusion de rapports périodiques et des résultats de la recherche scientifique;
- l'implication des notificateurs dans les différentes activités ;
- l'organisation de journées de sensibilisation ;
- être à l'écoute du notificateur pour améliorer et faciliter le circuit et les supports de notification ;
- désignation et formation de référents ou correspondants dans les provinces qui s'occuperont de la promotion de l'activité et de la collecte des notifications ;
- organisation régulière des enquêtes pour récupérer les cas de manière active ;
- participation aux congrès pour rencontrer les médecins ou les pharmaciens du secteur privé et public et promouvoir la déclaration des cas.

2) Pour le public :

- assurer des campagnes régulières de prévention et de sensibilisation à la notification;
- répondre à toute demande d'information ;
- collaborer avec les ONG, presse écrite et audiovisuelle ;
- étudier tous les cas rapportés par la presse et vérifier leur validité

- éditer du matériel "Information Education Communication" et assurer sa diffusion auprès de la population.

Conclusion

La collecte des données est la base du fonctionnement de tout organisme de vigilance et de sa performance en qualité et en quantité.

Les centres de vigilances doivent régulièrement inciter à la notification spontanée et mettre en place des mécanismes de collecte active des événements.

Références

1- *La veille et l'alerte sanitaires en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. URL : <http://www.invs.sante.fr>*

2- *Benkirane R. La pharmacovigilance au Maroc: Etats des lieux et perspectives. Cooper News. 2013 ;3 :24-33.*

3- *Rhalem N, Chaoui H, Smlali I, Aouad L, El Hattimy F, Aghandous R et col. Exhaustivité des données de toxicovigilance au Maroc, Implication des services de santé publique et de surveillance épidémiologique. Toxicologie Maroc. 2012;15,4:8-15.*

Avec le soutien du projet : "PPR-B-Mokhtari-FS-UIT-Kénitra".



ANALYSE DES CAS DANS LES VIGILANCES SANITAIRES

Benlarabi Sanae¹, Chaoui Hanane^{1,2}, Rhalem Naima^{1,2}, Soulaymani-Bencheikh Rachida^{1,3}

1- Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

2- Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra

3- Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat

Au fil des années, les institutions opérant dans le domaine des vigilances sanitaires ont développé des méthodes pour analyser les cas de notifications collectées. Toutes les vigilances sanitaires ne sont pas au même niveau de développement; certaines sont plus avancées car plus anciennes, mieux documentées, plus structurées...

Cet article présente **les différentes méthodes utilisées pour l'analyse des cas** aussi bien en toxicovigilance qu'en pharmacovigilance.

L'analyse des cas est primordiale, **elle se fait pour chaque cas notifié** avant d'être saisi dans une base de données. Elle se fait en 7 étapes qui ont les objectifs suivants :

1- La validation des cas

La validation du cas se base sur sa définition qui doit être consensuelle, opérationnelle, homogène dans le temps et adaptable à toutes les sources d'informations puis la vérification de son existence donc de son authenticité, sa pertinence, la nature de l'événement et ses caractéristiques (temps, lieu, personnes...).

En toxicovigilance (TV), une intoxication est définie comme tout cas de suspicion d'intoxication en se basant sur une anamnèse et des signes cliniques évocateurs ou une intoxication confirmée par des analyses toxicologiques.

En pharmacovigilance (PV), un effet indésirable est défini comme 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. Cette définition englobe aussi toute réaction résultant d'un mésusage, usage abusif, syndrome de sevrage, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, produit défectueux ou de mauvaise qualité.

2- La vérification de l'exhaustivité des données

L'exhaustivité est la recherche de plus d'informations possibles. Elle a pour but d'établir **des statistiques fiables** (fréquence, distribution, répartition temporo-spatiale, évolution...), de définir des stratégies efficaces de santé publique. La non-exhaustivité peut être source de biais.

Dans notre système, toutes les fiches de notification sont vérifiées pour s'assurer de leur exhaustivité; sinon, une relance permettra d'avoir les données qui manquent.

3- L'évaluation de la qualité de remplissage de la fiche de notification

La qualité d'une information est sa pertinence, son exactitude, son utilité pour mieux comprendre une situation, de se faire une opinion afin de prendre une décision éclairée. Elle doit être appréciée par rapport à des standards préétablis pour ne pas être subjective, ce qui permet de classer les fiches.

En toxicovigilance, selon les paramètres remplis : la fiche **Type A** est une fiche jugée bien remplie, la fiche **Type B** est suffisamment remplie, la fiche **Type C** est inexploitable pour les études et la fiche **Type D** est inexploitable sur tous les plans.

En pharmacovigilance, la fiche est classée **Type A** quand tous les éléments de la fiche sont bien remplis d'emblée, fiche **Type B** lorsque quelques critères manquent, mais l'observation reste exploitable avec la nécessité d'une relance et fiche **Type C** quand les principaux critères manquent, l'observation incomplète et inexploitable malgré la relance, ou relance impossible.

4- L'imputabilité des cas

Il s'agit d'une évaluation de la causalité ou la relation de cause à effet. La causalité est le principe en vertu duquel un fait (la cause) en engendre un autre (qui est son effet). Au vu de la multitude des critères de détermination de la relation de cause à effet, cette dernière est généralement complexe et difficile à certifier.

En PV et TV, cette relation est appelée **imputabilité**. Elle doit répondre à la question: *l'événement (l'effet) est-il lié et imputable à une exposition (la cause?)*. La PV et la TV étant des sciences récentes, plusieurs méthodes d'imputabilité existent plus ou moins complètes et complexes. Elles sont toutes basées sur des critères sémiologiques, chronologiques, confirmation par des examens paracliniques, élimination des diagnostics différentiels et des critères bibliographiques [1].

Pour la pharmacovigilance, plusieurs méthodes d'imputabilité ont été développées afin de calculer des scores permettant de classer un effet indésirable comme ayant une relation de cause à effet: certaine, probable, possible ou douteuse.

Pour la toxicovigilance, l'imputabilité a été calquée sur celle de la PV; c'est ainsi qu'elle est définie comme un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie.

A l'inverse de la PV, cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

En pratique, il est difficile d'estimer l'imputabilité. Cette méthode est basée sur la possibilité de pouvoir définir des couples d'imputabilité [sous ensemble d'agent]-[sous ensemble des effets], c'est ce qu'on appelle l'approche syndromique [2, 3].

5- Evaluation de la gravité d'un cas

La gravité est définie comme ce qui est important, ce qui ne peut être considéré avec légèreté, ce qui peut avoir des suites fâcheuses. C'est aussi la sévérité ou le caractère dangereux de quelque chose: un accident, une affection, une maladie qui menacent la vie ou laissent des séquelles permanentes.

Pour évaluer la gravité, on utilise généralement des scores de gravité spécifiques à différentes pathologies. C'est ainsi qu'en réanimation, on parle de scores de gravité ou pronostiques afin d'évaluer la probabilité de survenue d'un événement ultérieur (mortalité, complications, etc.) [4]. L'évaluation de la gravité permet **d'anticiper le risque** afin de se préparer à y faire face et/ou surtout le prévenir ultérieurement.

En toxicovigilance le score de sévérité d'une intoxication (poisoning Severity Score: PSS) a été élaboré par le programme International de sécurité chimique (IPCS), la commission de l'Union Européenne (EC), l'Association des Centres Anti Poisons et toxicologistes cliniques (EAPCCT), testé et progressivement revu lors d'un projet entre 1991 et 1994 [5].

Le PSS est une échelle standardisée pour le classement de la gravité de l'intoxication qui permet une évaluation qualitative de la morbidité liée à une intoxication et une meilleure identification des risques réels et la comparabilité des données. Le PSS ne prend en compte que les symptômes et les signes cliniques, ainsi que les ATCDs de l'intoxiqué. Il tient aussi compte de l'évolution clinique globale selon la symptomatologie la plus sévère, par conséquent, c'est normalement un processus rétrospectif nécessitant un suivi des cas.

L'utilisation du PSS est simple: les symptômes les plus sévères observés sont comparés à un tableau contenant tous les signes cliniques par organe/système. Si le classement est effectué à tout autre moment (par exemple à l'admission) cela doit être clairement indiqué.

Le PSS est une échelle de gravité en quatre classes: indice de gravité

- **Néant (0)** : aucun symptôme, ou symptômes non spécifiques et non imputables à l'intoxication ;
- **Mineur (1)** : symptômes mineurs, transitoires, régressant spontanément ;

- **Modéré (2)** : symptômes marqués ou persistants ;
- **Sévère (3)** : symptômes sévères et engageant le pronostic vital ;
- **Fatal (4)** : décès.

En pharmacovigilance on parle de la gravité d'un effet indésirable (EI) qui peut être:

- **Grave** s'il est à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement, d'une nécessité ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable, d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale ;
- **Sévère** s'il nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires ;
- **Modéré, banal** : ni sévère, ni grave.

6- Evaluation de l'évitabilité du cas

L'évitabilité est habituellement décrite comme *l'identification, le dénombrement et la description d'événements indésirables pouvant être prévenus* et cherche à proposer des actions préventives pour diminuer les risques ou du moins rendre les risques acceptables si on ne peut pas les éviter. Pour évaluer l'évitabilité, on doit identifier les facteurs ayant pu favoriser l'événement, grâce à des grilles permettant de calculer un score ou un degré d'évitabilité.

Dans le domaine hospitalier, un événement indésirable (EI) "évitable" se définit comme un événement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'EI. Le caractère évitable de l'EI est apprécié à l'issue d'une évaluation précise de la situation clinique du patient et des conditions de sa prise en charge par le système de soins. Il y a aussi le concept de mortalité "évitable" pour mesurer la qualité des soins [6].

L'évitabilité dans le domaine des vigilances sanitaires peut être évaluée par une analyse:

- **Rapide** dans le cadre d'une étude épidémiologique; dans ce cas, il y a peu d'informations sur un grand nombre d'événements, l'évaluateur est un clinicien et la source de données est le dossier patient qui est dans notre cas la fiche de déclaration.

• **Approfondie des causes** dans le cadre d'une évaluation qualitative. Dans ce cas, il y a beaucoup d'informations sur un petit nombre d'événements et les sources de données peuvent être multiples: fiche de déclaration, enquête, littérature, presse...

L'objectif de l'évaluation de l'évitabilité étant de décrire les causes latentes pour chaque type d'événement, identifier les plus fréquentes et les plus importantes afin d'établir des axes de sécurisation possibles.

7-Analyse approfondie des causes

C'est une démarche de recherche qualitative qui est une analyse plus profonde de l'évitabilité. Elle comporte beaucoup d'exigences pour le chercheur par les défis théoriques et méthodologiques qu'elle impose.

Elle consiste à rechercher les facteurs favorisants et leur hiérarchisation, établir la chronologie des faits et identifier les causes immédiates pour mieux apprécier l'évitabilité afin de définir des actions pour en prévenir la répétition par de la prévention, formation...

Cette analyse peut être difficile voir impossible s'il y a un manque d'accessibilité aux informations, des problèmes de communication entre médecin traitant et le CAPM, entre CAPM et spécialistes libéraux, entre médecin traitant, laboratoires et CAPM, des problèmes de traçabilité des informations comme les consignes orales... Enfin par la charge importante de travail pour arriver à une conclusion.

Références

- 1- **Soulaymani-Bencheikh R. Imputabilité** : Concepts de Base & Méthodes. Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance. Consultable à l'URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/1imputabilite.pdf
- 2- **Comité de Coordination de la Toxicovigilance**: Groupe de travail Qualité et Méthodes: décembre 2012 (Méthode d'imputabilité en toxicovigilance -Version 7.1)
- 3- **Comité de Coordination de la Toxicovigilance**: Groupe de travail Qualité et Méthodes mai 2014 Méthode d'imputabilité en toxicovigilance -Version 7.4
- 4- **Evaluation du risque** Science direct réanimation 15 (2006) 332-342
- 5- **The Prospective Value of the IPCS/EC/EAPCCT Poisoning Severity Score in Cases of Poisoning 1998**, Vol. 36, No.3, Pages 215-217
- 6- **Benkirane R, Pariente A, Achour S, Ouammi L, Azzouzi A and Soulaymani R. Prevalence and preventability of adverse drug events in a teaching hospital: a cross-sectional study. Eastern Mediterranean Health Journal 2009; 15(5): 1145-1155**

GESTION DES BASES DE DONNÉES EN VIGILANCES SANITAIRES

Chaoui Hanane^{1,2}, Ait Moussa Latifa¹, Rhalem Naïma^{1,2}, Benkirane Raja¹, Ouammi Lahcen^{1,2}
Soulaymani Abdelmajid², Soulaymani Bencheikh Rachida^{1,3}

1- Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc 2- Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc
3-Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

Introduction

Les bases de données (BDD) constituent la pierre angulaire des systèmes de vigilances sanitaires. Elles sont alimentées par les cas de vigilance notifiés à partir des différentes sources d'information et après validation des cas.

Définition

Une base de données est un outil permettant de stocker et de retrouver l'intégralité de données ou d'informations en rapport avec une activité.

Dans la très grande majorité des cas, ces informations sont très structurées, et la base est localisée dans un même lieu et sur un même support. Ce dernier est généralement informatisé. La BDD est la pièce centrale d'un système d'information qui régit la collecte, le stockage, le retraitement et l'utilisation de données [1].

Objectifs de la gestion d'une base de données en vigilances sanitaires

L'enregistrement continu des données des vigilances et leur gestion permet de :

- disposer d'une base de données nationale englobant toutes les données sur les vigilances sanitaires,
- fournir des informations sur les produits pour les professionnels de santé, le public, les autorités et les médias,
- générer des signaux qui feront l'objet en cas de validation d'alertes de santé publique,
- diriger les priorités de santé publique en matière de vigilances,

Fonctionnement

1) Structuration de la BDD

Les BDD des vigilances sanitaires sont structurées selon 4 rubriques:

- **données sur le patient** : âge, sexe, antécédents, origine,
- **données sur le produit** : nom, composition, classe, famille, présentation, dose, posologie,
- **données sur l'événement** : date, délais (d'apparition des symptômes, de déclaration), symptomatologie, circonstances, lieu, milieu, traitements, évolution,
- **données sur le notificateur** : type de notificateur (professionnel de santé, public, industriels), institution, date et heure de déclaration, numéro de téléphone, adresse e-mail.

2) Saisie des cas

Les cas de vigilances collectés et validés sont saisis au fur et à mesure sur un support informatique qui, selon les recommandations internationales, doit être unique.

- **concernant la Toxicovigilance**: plusieurs supports ont été utilisés; actuellement, la saisie se fait sur un masque de saisie créée à partir du logiciel Epidata puis la base de données ainsi construite est exportée sur l'application Excel. Un système plus performant est en cours de développement (Toxiflow®).

- **concernant la Pharmacovigilance**: les cas de PV sont enregistrés en utilisant le logiciel Vigiflow, qui est un système de déclaration électronique des notifications de Pharmacovigilance qui a été conçu par l'OMS pour être utilisé par les centres nationaux de Pharmacovigilance. Il est dédié à la saisie, le stockage et l'analyse statistique des données.

3) Gestions des référentiels

Un référentiel est l'ensemble de bases de données contenant les "références" d'un système d'information. Un référentiel clair, logique et précis est un des gages de bonne interopérabilité d'un système d'information. En matière de vigilances, il y a des référentiels déjà établis au niveau international (classification des médicaments utilisant l'ATC, le WHO art pour la classification des symptômes...), et ceux qui sont établis au niveau national selon les spécificités du pays (classification des drogues, des institutions de santé...).

Les référentiels sont mis jour régulièrement selon les nouveaux produits mis sur le marché.

4) Analyse statistique de la base de données

Les données enregistrées sont régulièrement analysées pour dégager les tendances et générer les signaux sanitaires.

Pour la Toxicovigilance, l'analyse se fait par le logiciel Epi info et pour la Pharmacovigilance, l'analyse se fait à travers le logiciel Vigiflow® (fonction Vigilyse).

Cas du Maroc

1) AU NIVEAU DE LA TOXICOVIGILANCE

La base de données de Toxicovigilance a enregistré 468 576 cas entre 1980 et 2012. Ces cas sont répartis en des bases de données spécifiques : piqûres et envenimations scorpioniques (PES), morsures de serpent et autres animaux venimeux, médicaments, aliments, gaz, pesticides, plantes, produits ménagers, drogues, produits industriels, produits minéraux, métaux lourds).

Etant donné que le système d'information des PES est exhaustif, seules les envenimations (classe II et III) seront représentées dans le Tableau I.

2- AU NIVEAU DE LA PHARMACOVIGILANCE

Depuis le début de l'activité de PV en 1991, la base de données de PV compte plus de 35 000 cas.

Ces cas sont répartis selon les différentes vigilances (Tableau II).

Concernant les médicaments, 26 156 cas ont été rapportés incluant 697 cas en rapport avec les maladies à programme (antituberculeux (28.6%) et antirétroviraux (61.4%)) et 865 cas évitables en rapport avec les erreurs médicamenteuses.

Conclusion

Afin de pallier l'état de fait que les vigilances sanitaires utilisent des bases de données différentes, il faut promouvoir une nouvelle organisation intégrée, structurée autour d'une base de données commune des cas de vigilances et ceci pour assurer une optimisation et une transversalité du système dans le recueil et l'enregistrement des données.

Tableau I : Répartition des cas selon les bases de données spécifiques de Toxicovigilance, CAPM, 1980-2012.

Bases spécifiques	Total des cas sur base de données
Envenimations (PES, serpent, autres animaux venimeux)	48 164
Médicaments	27 392
Aliments	26 197
Gaz	21 356
Pesticides	14937
Produits ménagers	7675
Produits industriels	6297
Plantes	4579
Drogues	2684

Tableau II : Répartition des cas de Pharmacovigilance selon les différentes vigilances spécifiques, CAPM, 1991-2012.

Bases spécifiques	Total des cas sur base de données
Médicaments	26 156
Vaccinovigilance	3479
Phytovigilance	1568
Tératovigilance	792
Cosmétovigilance	952
Matérovigilance	491

Référence : 1- Bases de données. Consultable à l'URL : http://campus.isped.u-bordeaux2.fr/PLEIADE/PV3/ASPX/PV2_VPS.aspx?16918. Consulté le 05/12/14

Avec le soutien du projet : "PPR-B-Mokhtari-FS-UIT-Kénitra".

Organisation des vigilances au Maroc

Le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) est une institution d'utilité publique mandatée par le Ministère de la Santé chargée de la gestion des intoxications et des effets indésirables liés aux produits de santé à l'échelle individuelle et collective au Maroc. Il assure une fonction de vigilance et d'alerte sanitaire.

Les vigilances abritées au sein du CAPM sont :

- **La pharmacovigilance** : vigilance vis-à-vis des types d'événements liés à tous les produits de santé incluant: la vaccinovigilance, la tératovigilance, la phytovigilance,

la cosmétovigilance, la matériovigilance, et les erreurs médicamenteuses ainsi que la pharmacovigilance dans les programmes de santé (anti bacillaires, antirétroviraux, anticancéreux, antidiabétiques, antihypertenseurs et antiépileptiques),

- **La toxicovigilance** : vigilance tournée vers différents groupes de toxiques : les animaux venimeux (scorpions, serpents, araignées, poisson venimeux...), les médicaments, les gaz, les aliments (y compris les toxi-infections alimentaires collectives), les pesticides, les produits d'entretien ménagers, les

produits industriels, les drogues, les cosmétiques, les produits minéraux et les métaux lourds.

Le Centre National de Transfusion Sanguine s'occupe de **l'hémovigilance** qui est la vigilance vis-à-vis du sang et dérivés.

Le Centre National de Radioprotection est l'organisme de réglementation en matière de sûreté radiologique et assure la vigilance vis-à-vis des rayonnements ionisants.

GÉNÉRATION DES SIGNAUX ET DES ALERTES

Chaoui Hanane^{1,2}, Talibi Ismail¹, Rhalem Naima^{1,2}, Benkirane Raja¹,
Soulaymani Abdelmajid², Soulaymani Bencheikh Rachida^{1,3}

1-Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

2-Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc

3-Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

Introduction

Pour être efficace et efficient, tout système de vigilance sanitaire doit être capable de répertorier les cas d'incidents et d'événements dont il a la charge.

La détection (ou génération) des signaux nécessite **un recueil systématisé et soutenu des données** d'une part, ainsi que **la validation et la codification de ces données**.

En effet, le nombre de cas collectés, la qualité des informations recueillies et la performance de la base de données sont les conditions essentielles et nécessaires à toute génération performante de signaux [1]. L'objectif final étant de permettre une réponse rapide sous forme d'actions basées sur les évidences scientifiques et destinées à limiter l'impact de la menace détectée sur la santé des populations concernées.

Définition d'un signal

Un signal est défini comme **une information qui peut révéler une situation d'alerte**, dont le niveau de précision est insuffisant et qui nécessite d'être validé, confirmé et complété.

Il peut:

- être transformé en alerte ;
- donner lieu à une surveillance rapprochée ;
- être simplement noté ;
- être infirmé car il correspond à un faux signal.

Il est possible de passer directement à l'alerte si le signal est suffisamment explicite.

Le processus de gestion du signal couvre les étapes suivantes :

- la détection du signal;
- la validation du signal;
- l'analyse des signaux et leur priorisation;
- l'évaluation du signal;
- la recommandation d'actions de prévention et de minimisation des risques;
- l'échange et la communication des informations.

(Les deux dernières étapes de la gestion d'un signal seront traitées dans l'article suivant : "Actions de minimisation des risques").

Moyens de génération d'un signal

Cette génération peut se faire de deux manières :

- **génération qualitative**, suite à la réception de cas marquants (par leur gravité et/ou leur fréquence).
- **génération quantitative**, à travers l'analyse régulière de la base de données et avec un rythme adapté en utilisant des méthodes statistiques.

En Pharmacovigilance, il y a plusieurs approches quantitatives qui mesurent la disproportionnalité entre le couple médicament/ effet indésirable. Ce sont des méthodes bien décrites d'un point de vue mathématique, mais aucune n'est considérée comme une méthode de référence (odds ratio, proportionnal ratio, information component...) [1].

En Toxicovigilance, la détection du signal se fait plutôt de manière qualitative en se basant sur l'analyse de la gravité, de la nouveauté (du toxique,

de la circonstance, des caractéristiques géographiques, de la tranche d'âge, capacité de propagation ...), mais aussi de manière quantitative en se basant sur la fréquence de l'événement.

Techniques de validation d'un signal

La validation du signal permet de s'assurer de sa nature, de son origine et de sa qualité. Elle permet aussi de s'assurer qu'il n'y a pas eu de modification dans la saisie des données, d'erreurs d'enregistrement, de changement dans une définition de cas, de modification du dispositif de notification ou de méthode analytique pour les données de laboratoire..., qui auraient pu être fausement à l'origine de ce signal.

Pour valider un signal, les éléments suivant sont à prendre en compte:

- **La pertinence clinique**: la force de la preuve de causalité pour un effet (nombre de cas, l'exposition, l'association temporelle, mécanisme plausible, autre explication / facteurs de confusion...); la sévérité de la réaction; la nouveauté de la réaction...

- **La sensibilisation précédente**: l'information concernant l'effet/ ou le produit est déjà connue. Elle a déjà été évaluée au niveau d'un comité technique ou a fait l'objet d'une procédure réglementaire.

- **La disponibilité d'autres sources d'information pertinentes** : données de la littérature concernant des cas similaires; les résultats expérimentaux ou des mécanismes biologiques; consultation d'autres bases de données de plus grandes tailles.

La priorisation d'un signal et son évaluation

Un élément clé du processus de gestion du signal est **d'identifier rapidement les signaux validés avec un impact de santé publique important**. Ces signaux requièrent une attention immédiate et doivent être gérés sans délai. Ainsi la priorité d'un signal doit être justifiée et devrait inclure une recommandation du délai pour la gestion du signal.

L'évaluation d'un signal validé permet d'identifier la nécessité de recueillir des données supplémentaires ou de prendre des actions réglementaires.

Elle consiste en une évaluation des données disponibles, les données non-cliniques et cliniques et les informations provenant d'autres sources.

Cet examen devrait être aussi complet que possible en ce qui concerne les sources d'information, y compris des articles de la littérature, des rapports spontanés, des consultations d'experts et l'information détenue par les titulaires d'autorisations de commercialisation et les autorités compétentes.

Les critères d'évaluation d'un signal sont [2]:

- **La gravité** : nombre de cas, sévérité des cas, décès, foyers multiples ;
- **Le caractère Inhabituel-Inattendu**: région de survenue inhabituelle, forme clinique ou gravité inhabituelles, mode de transmission ou circonstances inhabituels, nouveau

produit, association produit/effet jamais observée... ;

- **Le potentiel de diffusion** : transmission de personne à personne (ex : Toxi-infection alimentaires collectives), lien avec déplacement des populations ... ;
- **Les conséquences directes sur le patient et la disponibilité d'autres alternatives** thérapeutiques (s'il s'agit d'un médicament par exemple) ;
- **L'impact sur la santé publique** ;
- **La capacité de réponse**.

Une fois validé et évalué, un signal se transforme en alerte qui après évaluation du risque, est considérée comme une menace pour la santé des populations et nécessite une réponse ou des actions adaptées avec un degré d'urgence éventuellement précisé.

Cette menace potentielle doit être évaluée et sa portée régionale, nationale ou internationale caractérisée pour adapter les mesures de gestion de l'évènement [3].

Le cas du Maroc

A ce jour, **seule la méthode de détection qualitative des signaux** est en œuvre au niveau du CAPM.

Les méthodes de détection quantitative sont quant à elles en cours d'essais à travers des travaux de recherche (cas de la pharmacovigilance) et de génération automatique de signaux via la restructuration des bases de données (cas de la toxicovigilance).

1) Pharmacovigilance

Depuis sa création, le Centre Marocain de Pharmacovigilance a pu détecter **23 signaux**, dont 16 ayant abouti à des alertes, deux infirmés et 5 en cours d'investigation. Parmi les signaux ayant aboutis à des alertes, 8 concernent des erreurs médicamenteuses et deux sont en rapport avec des mésusages de médicaments (Tableau I).

2) Toxicovigilance

Le système national de Toxicovigilance a permis d'identifier depuis sa création **41 signaux** dont la majorité a été identifiée de manière qualitative grâce à l'analyse des cas lors des staffs de toxicovigilance et des réunions scientifiques. Après validation, ces signaux ont fait l'objet d'alertes avec des niveaux d'intervention différents selon les résultats de l'évaluation du risque (Tableau I).

Références

- 1- *Guideline on good pharmacovigilance practices – Module IX : Signal management.* (EMA/2011).
- 2- *La veille et l'alerte sanitaires en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p.* Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/veille-et-l-alerte-sanitaires-en-france>.
- 3- *Eilstein D., Salines G., Desenclos J-C. Veille sanitaires : outils, fonctions, processus. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 60 (2012). 401-411.*

Tableau I : Quelques exemples d'alertes produites par les systèmes de Toxicovigilance et de Pharmacovigilance.

Pharmacovigilance	Toxicovigilance
Le Henné noir	Le méthanol
La crème "Shirly"	Le thermomètre à mercure
Le métoclopramide	Huile de cade
Bereztem	Hammams et pollution atmosphérique
Lkina lkhadra (comprimé vert)	Les méduses
Produits "Zein Al Atal"	Les "Ferraga" (guérisseuses pour enfant)
Les produits de lissage capillaires	Les moules
M'khinza	Danger du Khôl
Vitamine D	Usage des plantes et médiavigilances
Paracétamol chez l'enfant	Graines de ricin
Tahamil (suppositoire pour grossir)	Le "Maâjoune"
Derdek (comprimé pour grossir)	Nouvelle espèce de scorpion

Avec le soutien du projet : "PPR-B-Mokhtari-FS-UIT-Kénitra".

MINIMISATION DES RISQUES DANS LE CADRE DES VIGILANCES SANITAIRES

Semlali Ilham, Rhalem Naima, Benabdellah Rita, Soulaymani Bencheikh Rachida
Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

Introduction

L'action de minimisation des risques liée à un préjudice généré par les produits est une étape importante de toute activité de vigilance sanitaire en particulier et de sécurité sanitaire en générale. C'est l'étape qui succède à l'activité de validation des signaux en alertes et permet de faire aboutir l'objectif ultime des systèmes de vigilance, à savoir arrêter le préjudice. Ainsi, devant tout risque identifié par un système de vigilance, il est nécessaire que les autorités sanitaires, à tous les niveaux, mettent en place des actions de minimisation du risque ciblées et adaptées en tenant compte de la spécificité de chaque type de produit, du degré de l'urgence, de l'ampleur et de la multisectorialité de la problématique.

Définitions

La minimisation des risques est **l'ensemble des actions qui permettent de prévenir ou de réduire la probabilité d'apparition d'un préjudice** lié aux expositions à des produits de santé, des produits de consommation ou à des agents environnementaux ou à en réduire la gravité au cas où il se produirait, tout en s'assurant de l'efficacité des mesures prises.

Processus général

Avant de passer à l'action de minimisation du risque (gérer), il faudra bien comprendre (investiguer) et bien évaluer le risque (analyser). Une analyse des risques se compose de trois parties reliées entre elles par un lien logique [1, 2] :



1- L'évaluation du risque (*risk assessment*) est une démarche méthodique de synthèse des connaissances scientifiques disponibles en vue d'évaluer les effets sur la santé résultant d'une exposition d'une population ou d'individus à une substance, un agent ou une situation dangereuse.

Elle est décomposée classiquement en quatre étapes:

- *Identification du potentiel dangereux de l'agent à étudier*, indépendamment de la probabilité d'apparition d'effets néfastes ;
- *Estimation de la relation dose-effet ou dose-réponse*, quantifiant la relation entre la dose d'exposition et la réponse de l'organisme ou sa probabilité de réponse ;
- *Évaluation des expositions* qui permet d'identifier les populations qui ont été, sont, ou seront en contact avec l'agent dangereux et les niveaux et durées d'exposition correspondants ;
- *Caractérisation du risque* qui constitue l'étape de synthèse de la démarche de présentation et discussion des résultats.

2- La gestion du risque (*risk management*) est un processus d'identification, sélection, mise en œuvre et évaluation des actions de réduction du risque pour la santé humaine.

Le but est d'intégrer de manière scientifiquement valable et économiquement efficiente les actions de réduction ou de prévention du risque en considérant les aspects sociaux, culturels, éthiques, politiques et légaux.

3- La communication sur le risque (*risk communication*) est un processus itératif d'échange d'information et d'opinion, tout au long du processus d'analyse concernant le risque, entre des individus, des groupes et des institutions.

Elle exige des messages sur la nature du risque et d'autres messages non directement liés au risque lui-même mais renvoyant à des préoccupations, des opinions ou des réactions relatives aux messages sur le risque ou aux dispositions légales et institutionnelles pour la gestion du risque.

Différentes actions possibles pour minimiser les risques

- **Prise de mesures réglementaires** visant la restriction d'usage ou le retrait du produit en cause; ce sont des mesures radicales qui permettent d'agir efficacement sur le préjudice (Tableau I) ;

- **Communication autour du risque** qui vise à mettre en garde vis-à-vis d'un problème, de donner un avis ou de faire une mise à jour des connaissances. Le but étant d'inciter à un changement de comportement ou de promouvoir les attitudes saines vis-à-vis des produits;

- **Instauration de stratégies sanitaires de prise en charge du risque** par la mise en place de moyen d'aide au diagnostic et à la prise en charge;

- **Evaluation des actions de minimisations des risques** afin de savoir si les actions prises ont abouti ou pas.

Cas particulier de la Pharmacovigilance

En Pharmacovigilance, les actions de Minimisation du Risque sont en général intégrées dans une stratégie globale de plan de gestion du risque et qui sont à la charge des industries pharmaceutiques.

Les Plans de Gestion des Risques (PGR) sont un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance visant à identifier, décrire, prévenir ou minimiser les risques

liés aux médicaments, et à en évaluer également l'efficacité. Les actions de Minimisation des Risques d'effets indésirables sont alors **des interventions de santé publique** visant à réduire la probabilité d'apparition d'un effet indésirable associé à l'exposition d'une population à un médicament ou produit de santé ou à en réduire la gravité au cas où il se produirait.

Quelques actions de minimisation du risque en pharmacovigilance pourraient être :

- le changement du statut de prescription du produit voire son retrait du marché,
- le changement de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et des notices pour les patients,
- le changement des étiquetages,
- le changement du nom du médicament,
- la modification de l'emballage.

Conclusion

Les actions de Minimisation des Risques sont l'objectif ultime de tout fonctionnement de système de vigilance. Cela nécessite l'implication des autorités réglementaires, des institutions de vigilances, les acteurs de la santé et les différents acteurs impliqués et exigent la mise en place d'un suivi pour l'évaluation des actions de Minimisation des Risques entreprises.

Références

- 1- **La veille et l'alerte sanitaires en France. Saint-Maurice:** Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p. URL : <http://www.invs.sante.fr>
- 2- **Ricard S et coll.** Cadre de référence en gestion des risques pour la santé dans le réseau Québécois de la santé publique. Institut Nationale de Santé Publique. Québec. 2003. Consultable à l'URL: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/163_CadreReferenceGestionRisques.pdf
- 3- **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).** Module V. (Rev 1) EMA/8387; 2011(13).

Tableau I : Exemples d'actions de Minimisation des Risques entreprises par le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Vigilances	Mesures réglementaires	Communication autour du risque	Instauration de stratégies sanitaires
Toxicovigilance	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du thermomètre à mercure, - Retrait des tapis puzzles, - Interdiction du Bisphénol A dans les tétines.. 	<ul style="list-style-type: none"> - Emissions radio télévisées et articles de journaux pour sensibiliser la population contre les dangers de certains produits ou contaminants (le monoxyde de carbone (CO), acide chloridrique, usage anarchique des plantes, scorpion, serpent, conserves traditionnelles, boissons énergisantes, danger des chauffe-eaux...) - Brochures éducatives pour la population - Revue <i>Toxicologie Maroc</i> pour les professionnels et les décideurs... - Les "Ferraga": Mise en garde contre des pratiques traditionnelles à risque chez l'enfant 	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie de lutte contre les piqûres et envenimations par le scorpion et morsures de serpent, - Distribution des antidotes, - Conduites à tenir (paraphénylène diamine, scorpion, serpent, CO, caustiques...) - Stratégie de lutte contre les intoxications par le CO...
Pharmacovigilance	<ul style="list-style-type: none"> - Métoprolamide et risque du syndrome extra-pyramidal /Restriction d'âge, - Méthylergométrine et l'usage accidentel chez le nouveau-né/ Circulaire - Crème "Shirly" / Arrêt de la publicité - Vitamine D et risque de surdosage chez le nourrisson/ Autorisation de mise sur le marché pour la spécialité adaptée... 	<ul style="list-style-type: none"> - Bereztem et risque cancérigène - Huile de cade et toxicité accrue chez les nourrissons - Paracétamol chez l'enfant : Implication de l'industrie pharmaceutique 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacovigilance dans les programmes de santé - Sécurité du patient...



"LABAIK" Mise en garde ! Chebat Abderrahim

Le CAPM a reçu plusieurs appels concernant l'utilisation fréquente d'un produit appelé "LABAIK". D'après les informations contenues sur la boîte, il est importé d'Indonésie, composé d'extractions végétales et indiqué comme traitement efficace pour plusieurs maladies dont l'arthrite, l'insomnie, l'inflammation de la colonne vertébrale, la fatigue, l'hypercholestérolémie ...

Le laboratoire du CAPM a procédé à l'analyse chimique du produit.

Les résultats ont montré la présence de molécules médicamenteuses qui ne figurent pas dans la liste des composants mentionnés sur le produit, à savoir :

- phénylbutazone,
- paracétamol,
- méthylaminophénazone,
- noramidopyrine.

Le paracétamol, la noramidopyrine et la méthylaminophénazone sont classés dans la catégorie des antalgiques et la phénylbutazone dans la catégorie des AINS qui nécessitent une autorisation de mise sur le marché de la part du Ministère de la Santé avant la commercialisation, conformément aux dispositions du code du médicament et de la pharmacie (loi 17-04).

Les conséquences de l'administration d'un AINS sans contrôle médical peuvent être : effets gastro-intestinaux, prolongation de la grossesse (si l'AINS est pris en fin de la grossesse), aggravation d'une insuffisance rénale, aggravation d'une insuffisance coronarienne, augmentation du risque de saignements, retard possible de la consolidation osseuse après fracture (en cas d'administration prolongée à dose élevée) [1].

Le CAPM attire l'attention de la population sur les dangers pour la santé de ce produit et appelle la société civile, les mass médias et les autorités locales à intervenir afin de minimiser les risques liés à l'usage de ce produit.

1- Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000-16.



Sirops antitussifs opiacés: risque d'intoxication Chaoui Hanane, El Rherbi Afaf

Le CAPM a reçu deux cas d'intoxications accidentelles par un sirop antitussif : il s'agissait de deux enfants présentant des signes neurologiques à type de troubles de la conscience avec détresse respiratoire. L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique.

Les sirops antitussifs sont des médicaments qui bloquent le réflexe de la toux. Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique des toux sèches et des toux d'irritation. Ils sont divisés en :

- antitussifs antihistaminiques et anticholinergiques,
- antitussifs non opioïdes non antihistaminiques,
- antitussifs opioïdes,
- et autres antitussifs.

Le dextrométhorphan bromhydrate est le composant essentiel de beaucoup de sirops antitussifs opioïdes. Il est l'isomère dextrogyre du lévométophan (opiacé), mais il n'a aucune action opioïde, bien qu'il possède la structure de la morphine. C'est en revanche un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline. Il est utilisé comme médicament contre la toux. Il est aussi détourné de son usage médical pour ses effets psychotropes [1]. L'intoxication par le dextrométhorphan est fréquente chez les enfants, elle est souvent modérée mais des cas de décès ont été décrits [2]. Les effets toxiques du dextrométhorphan sont fortement influencés par la dose utilisée. Ils vont d'une toxicité légère avec mydriase, tachycardie et hypertension à des hallucinations, une sédation, ou encore une agitation et syndrome sérotoninergique.

Le CAPM recommande de :

- limiter l'utilisation de ces médicaments aux toux sèches et aux toux d'irritation chez l'adulte,
- restreindre la délivrance du médicament (c'est actuellement un produit OTC),
- ne pas laisser ce genre de médicaments à la portée des enfants,
- penser systématiquement à l'intoxication par les sirops antitussifs opiacés devant une détresse respiratoire ou neurologique d'installation brutale chez un enfant.

1- Larocque A. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes. Consultable à l'URL : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/protocole-traitement-intoxication-aigue-opioides.aspx>. Consulté le 18/11/14.

2- Monte AA, Chuang R, Bodmer M. Dextromethorphan, chlorpheniramine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(6): 794-798.



Surdosages liés à la vitamine D chez le nourrisson Alji Loubna

La vitamine D est un nutriment indispensable à la croissance osseuse. Elle permet la fixation du calcium et du phosphore dans les os et les dents. La carence en vitamine D chez l'enfant a pour conséquence le rachitisme, et le surdosage est à l'origine de conséquences graves comme une néphrocalcinose pouvant aboutir à une insuffisance rénale et des complications cardiaques.

Le CAPM a reçu 17 notifications concernant des cas avérés de surdosage au Sterogyl®15H, dont 16 avec néphrocalcinose ayant nécessité l'hospitalisation.

L'évolution a été mortelle pour deux nourrissons suite à un arrêt cardio-circulatoire pour l'un et à une insuffisance rénale terminale pour l'autre.

Il est à noter qu'au niveau international, les doses préconisées chez les nourrissons ne doivent pas dépasser 200 000 UI par prise, soit 3 fois moins que la dose recommandée par le Programme National de Prévention du Rachitisme [1]. Cette recommandation est souvent justifiée par la non disponibilité de la forme pédiatrique sur le marché marocain.

A effet, le Ministère de la Santé a accordé une autorisation de mise sur le marché à la spécialité Ergogyl® contenant 200 000 UI de vitamine D2 (ergocalciférol).

En attendant sa commercialisation effective au Maroc, **le CAPM recommande de :**

- diminuer la dose recommandée de vitamine D2 par le Programme National de Prévention du Rachitisme soit le tiers de l'ampoule du Sterogyl®15H au lieu du contenu de l'ampoule en entier ;
- attirer l'attention des professionnels de santé du secteur publique et privé sur les risques de surdosage à la vitamine D ;
- ajuster les doses si le nourrisson prend du lait supplémenté à la vitamine D afin d'éviter les surdosages ;
- conseiller aux parents de ne pas donner des doses supplémentaires de vitamine D sans avis médical.

1- Mallet E, Vidalhet M. Supplémentation en vitamine D. *Médecine & enfance* 2013. Consultable à l'URL : <http://medecine-etenfance.net/recherche.html?words=vit+D&bsearch=Go%21>.

غاز لا يور، لا يشم، لكنه سام وخطير
يمكن أن يتسبب في موت الإنسان في أقل من 15 دقيقة

إنه أحادي أكسيد الكربون حذار من خطره



إذا كنت :

- ✓ في الحمام، المطبخ، كراج أو أي مكان مغلق
- ✓ تستعمل الكانون أو آلات التدفئة التي تشتغل بالغاز
- ✓ موجودا بمكان وقع فيه حريق

وشعرت
ب :

- ✓ صداع
- ✓ تعب
- ✓ دوخة
- ✓ غثيان

يجب :

- ✓ تهوية المكان فوراً بفتح الأبواب والنوافذ
- ✓ توقيف مصدر إنبعاث الغاز إذا أمكن
- ✓ خروج كل من يوجد بمكان الحادث
- ✓ الإتصال بالمركز المغربي لمحاربة التسمم
- ✓ عرض نفسك على طبيب

للوقاية من
التسمم

- ✓ تجنب وضع سخان الماء في الحمام أو في أي مكان ضيق
- ✓ لا تستعمل الكانون أو قنينة الغاز داخل المنزل بدون تهوية
- ✓ لا تنم تاركا الكانون أو أية آلة للتدفئة مشغلة

- ✓ تأكد أن الآلات بها علامات الجودة والسلامة
- ✓ إنترم بكيفية استعمال الأجهزة
- ✓ تأكد من صيانة أجهزة التسخين مرة في السنة من طرف مهني

للمزيد من المعلومات إتصلو ليل نهار. طيلة أيام الأسبوع على :

05 37 68 64 64 أو

N° Eco 0 801 000 180

Prix d'une communication locale