

# Pharmacologie générale: 11. Pharmacovigilance

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

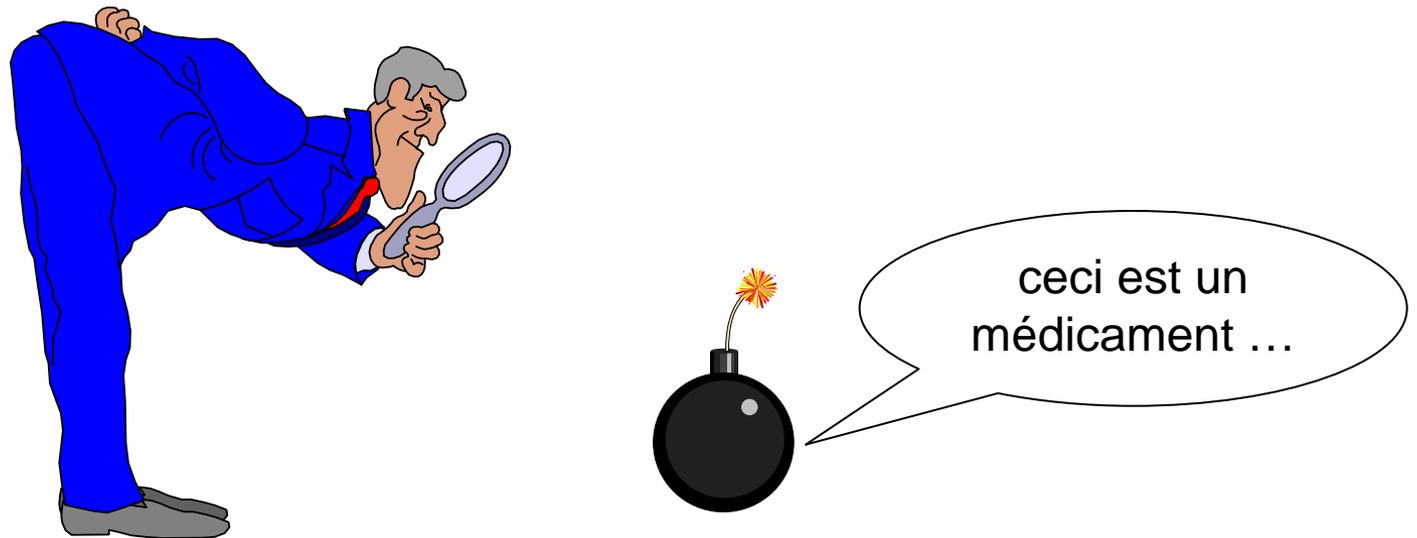
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



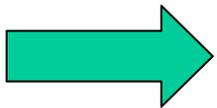
# Pharmacovigilance...



# Définition, Intérêt et objectifs de la Pharmacovigilance

Pourquoi les essais cliniques ne permettent-ils pas de détecter tous les effets indésirables ?

- Effectifs trop faibles
- Durée des études trop courte
- Population d'âge restreint
- Conditions d'utilisation standardisées



**JUSTIFIE LA SURVEILLANCE APRES  
MISE SUR LE MARCHE**

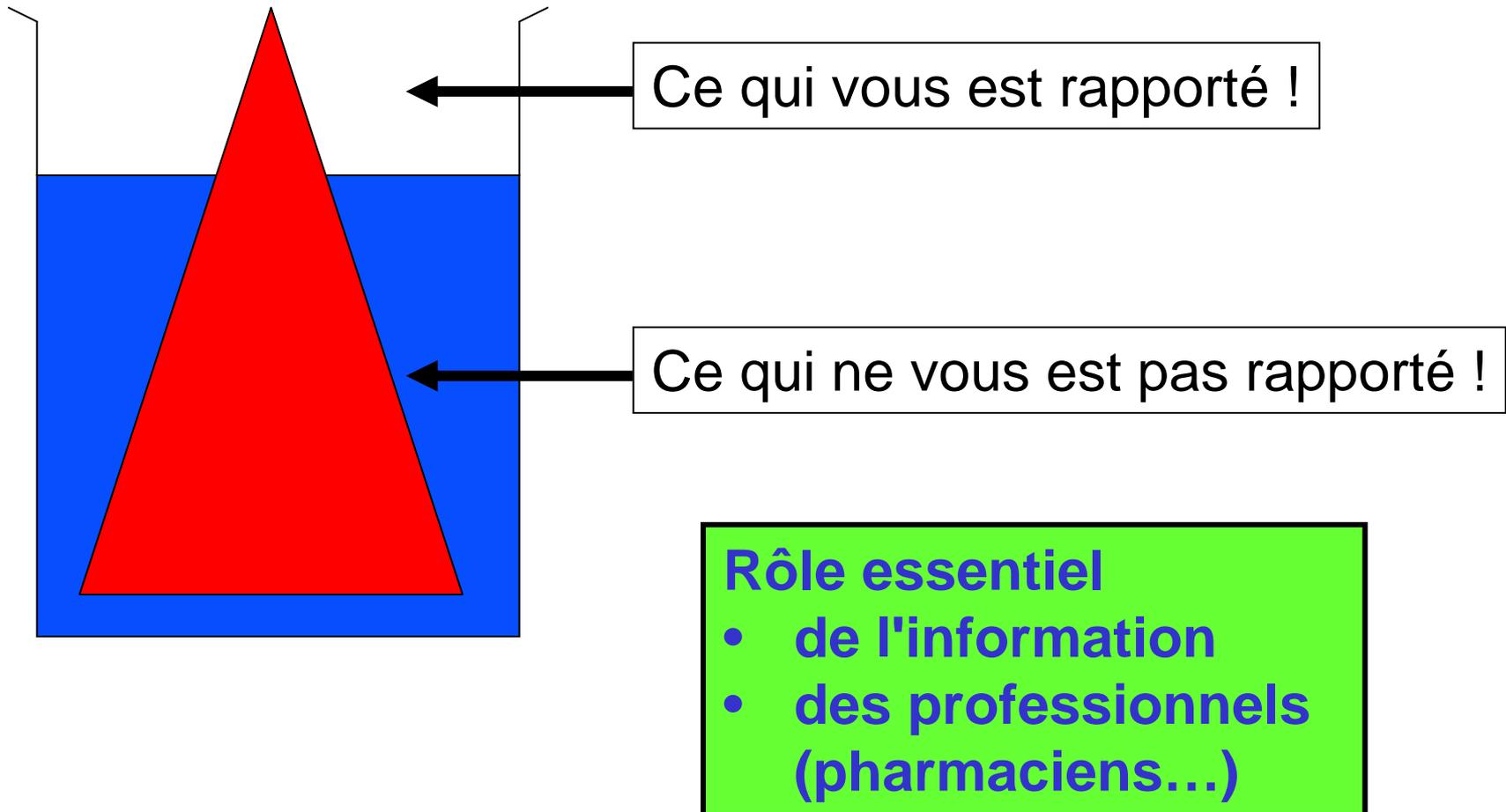
## Quelques exemples de pharmacovigilance avec retrait ou restriction importante du médicament correspondant ...

- 1880: le **chloroforme** cause des **arrêts cardiaques** ...
- 1946: la **streptomycine** cause de la **surdité irréversible**
- 1953: la **phénacétine** cause de la **néphotoxicité**
- 1961: la **thalidomide** cause des **malformations congénitales (phocomélie)**
- 1990: la **témafloxacine** cause de l'**anémie hémolytique urémique**
- 1998: le **tolcapone** cause de l'**hépatotoxicité**
- 2000: la **cérivastatine** cause de la **rhabdomyolyse**
- 2001: le **cisapride** cause des **torsades de pointe**
- 2004: le **rofécoxib** cause des **infarctus** ...
- 2007: la **télithromycine** cause des **insuffisances hépatiques**

# Méthodes utilisées en pharmacovigilance...

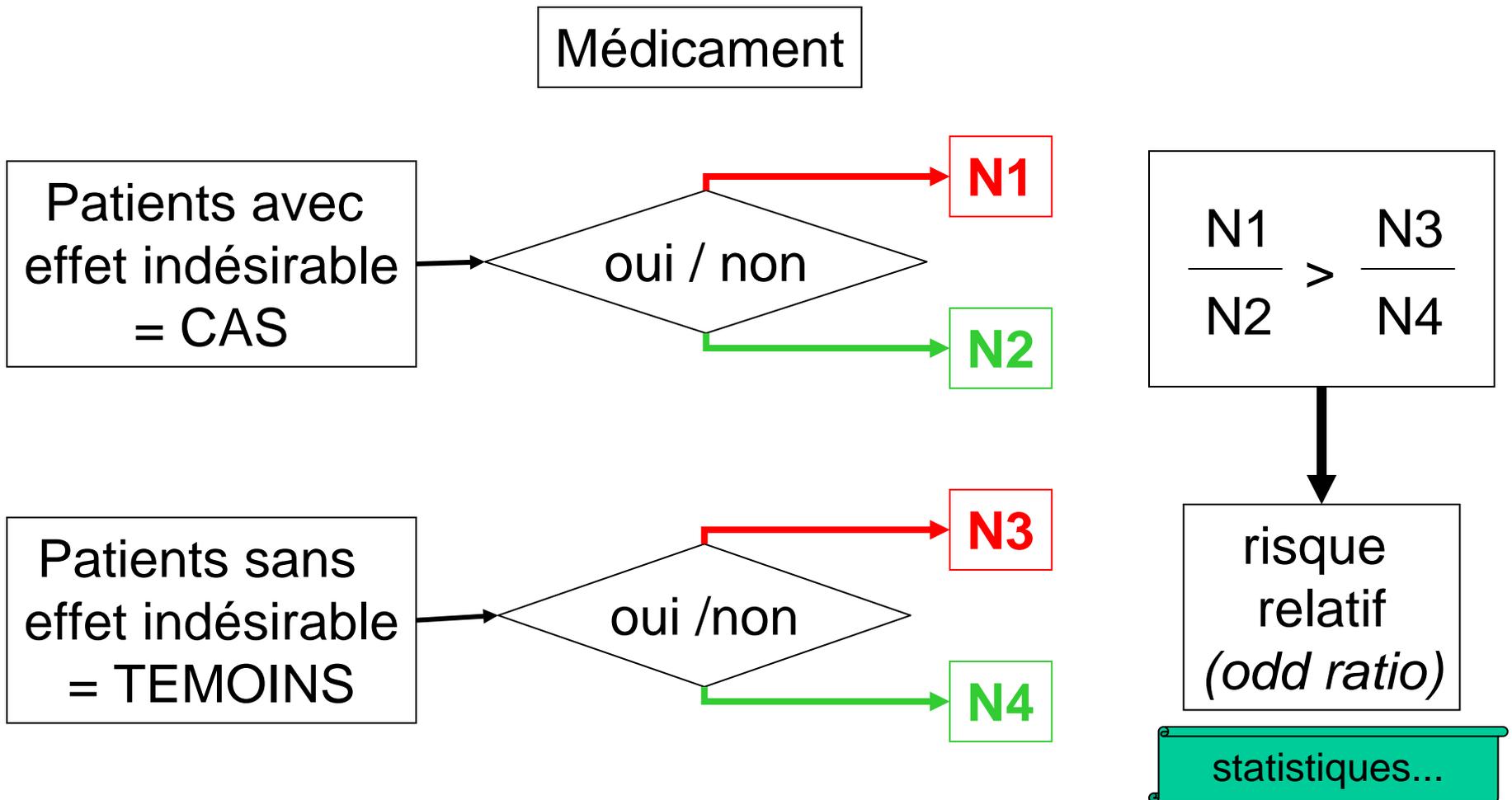
- Notification spontanée
  - par les **médecins**
  - par les **pharmaciens**
  - par le **public**
- Etude de cas-témoins
  - initiés par les autorités ou les chercheurs
  - initiés par les sociétés pharmaceutiques
- Etude de cohortes  
(études pouvant être prospectives ou rétrospectives)

# Notification spontanée: un des problèmes ...



# Etudes cas témoins ...

Comparer des groupes de patients...



## ANOREXIGENES ET RISQUE D'HYPERTENSION PULMONAIRE PRIMITIVE

L'hypertension pulmonaire primitive (HPP) est une maladie rare mais d'évolution souvent fatale. Le *New England Journal of Medicine* a récemment publié [335, 609-616 (1996)] les résultats d'une étude destinée à rechercher les facteurs de risque de cette maladie, dont la prise d'anorexigènes. Il s'agit d'une étude cas-témoin prospective conduite dans 4 pays (Belgique, France, Pays-Bas et Royaume-Uni). Les cas sont des patients chez qui une HPP a été diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> septembre 1992 et le 30 septembre 1994. Parmi les 135 patients répondant aux critères d'inclusion, 95 ont pu être repris dans l'étude.

Pour chaque cas d'HPP, quatre témoins ont été sélectionnés aléatoirement à partir d'une liste de patients vus par le même médecin généraliste que le cas d'HPP, avec un appariement pour l'âge, le sexe et le nombre de consultations.

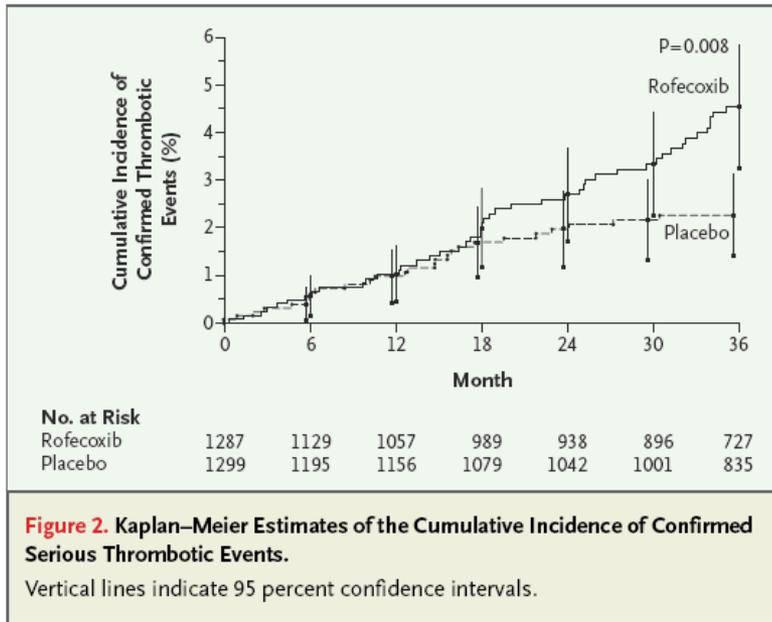
Chaque cas et ses témoins ont été interrogés pour connaître tous les médicaments pris avant la date d'apparition des premiers symptômes d'hypertension pulmonaire. L'exposition aux classes médicamenteuses suivantes a été analysée: antihypertenseurs, contraceptifs oraux, extraits thyroïdiens et anorexigènes (fenfluramine, dexfenfluramine et amphétamines).

La dexfenfluramine ou la fenfluramine ont été cités par 22 cas (23,2%) et 23 témoins (6,5%), un ou plusieurs amphétaminique(s) (diéthylpropion, fenproporex, clobenzorex, phenmétrazine) par 8 cas (8,4%) et 8 témoins (2,3%), et une préparation magistrale à base de (dex)fenfluramine et/ou d'autres anorexigènes par 7 cas (7,4%) et aucun témoin.

La prise d'anorexigènes est donc associée à un risque accru de développer une hypertension pulmonaire primitive (odds-ratio 6,3; intervalle de confiance à 95%: 3,0 - 13,2). L'odds-ratio s'accroît avec la durée de la prise et en cas d'exposition dans les 12 mois qui précèdent la date du début des symptômes (odds-ratio: 10,1), ce qui renforce l'hypothèse d'une relation causale.

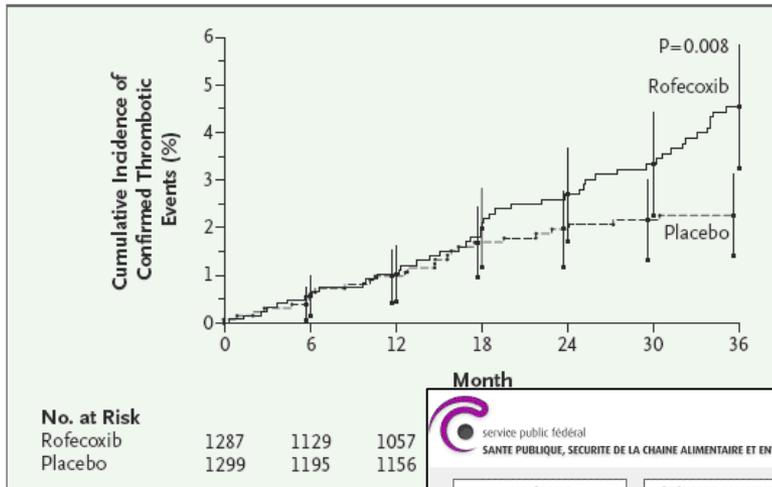
Les auteurs recommandent un suivi étroit des patients traités par ces médicaments.

# Un exemple récent de gros problème: le cas du rofécoxib (Vioxx®)...



N Engl J Med 2005;352.

# Un exemple récent de gros problème: le cas du rofécoxib (Vioxx®)...



**Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the C Serious Thrombotic Events.**  
Vertical lines indicate 95 percent confidence intervals.



service public fédéral  
SANTÉ PUBLIQUE, SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT

MA SANTÉ | SÉCURITÉ ALIMENTAIRE | SOINS DE SANTÉ | **MÉDICAMENTS** | ANIMAUX ET VÉGÉTAUX

Amazone  
Bd Bisschoffheim 33  
B- 1000 Bruxelles  
tel.: 02.227.55.00  
fax.: 02.227.55.55

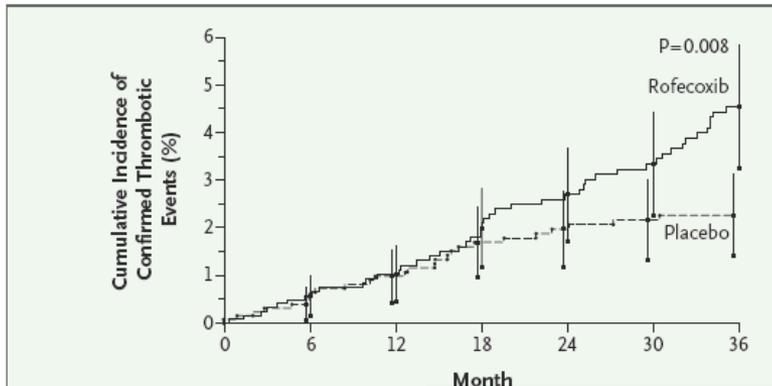
Date : 30.9.2004

personnes de contact :  
Pharmacien Virginie CHARTIER  
02/227.55.56  
virginie.chartier@health.fgov.be  
Pharmacien Thierry ROISIN  
02/227 55 33  
thierry.roisin@health.fgov.be

**Retrait du marché des spécialités VIOXX et VIOXXDOLOR.**

La firme MERCK SHARP & DOHME a annoncé aujourd'hui sa décision de retirer du marché mondial les spécialités contenant du rofécoxib, un médicament anti-inflammatoire utilisé dans le traitement de l'arthrose, l'arthrite et la douleur aiguë. Pour la Belgique, il s'agit des spécialités VIOXX et VIOXXDOLOR. Cette décision fait suite à l'observation dans une étude clinique d'un risque accru d'effets cardio-vasculaires thrombotiques graves, tels qu'infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux. Il est conseillé aux patients actuellement traités par rofécoxib de prendre contact avec leur médecin.

# Un exemple récent de gros problème: le cas du rofécoxib (Vioxx®)...



No. at Risk			
Rofecoxib	1287	1129	1057
Placebo	1299	1195	1156

**Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the C Serious Thrombotic Events.**  
Vertical lines indicate 95 percent confidence intervals.

Where patients come first **MERCK**

HOME | ABOUT MERCK | PRODUCTS | NEWSROOM | INVESTOR INFORMATION | CAREERS | RESEARCH

Investor Information

- Stock Chart
- Fundamentals
- Financial News - Newsroom
- Events and Presentations
- Annual & Other Financial Reports
- SEC Filings
- Stockholder Services
- Medco Spin-Off

Stock Chart

MRK Weekl y - 12:00 AM

Symbol: MRK (Common Stock)

Time Frame: 2 years

Frequency: Weekly

Compare To: None

Submit Reset

service public fédéral  
SANTÉ PUBLIQUE, SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT

MA SANTÉ | SÉCURITÉ ALIMENTAIRE | SOINS

Amazone  
Bd Bisschoffheim 33  
B- 1000 Bruxelles  
tel.: 02.227.55.00  
fax.: 02.227.55.55

Date : 30.9.2004

02/227.55.50  
virginie.chartier@health.fgov.be  
Pharmacien Thierry ROISIN  
02/227 55 33  
thierry.roisin@health.fgov.be

## Retrait du marché des spécialités VIOXX et VIOXXDOLOR.

La firme MERCK SHARP & DOHME a annoncé aujourd'hui sa décision de retirer du marché mondial les spécialités contenant du rofécoxib, un médicament anti-inflammatoire utilisé dans le traitement de l'arthrose, l'arthrite et la douleur aiguë. Pour la Belgique, il s'agit des spécialités VIOXX et VIOXXDOLOR. Cette décision fait suite à l'observation dans une étude clinique d'un risque accru d'effets cardio-vasculaires thrombotiques graves, tels qu'un infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux. Il est conseillé aux patients actuellement traités par rofécoxib de prendre contact avec leur médecin.



# Que nous apprend la pharmacovigilance ...

- Beaucoup d'effets indésirables sont liés à un non-respect
  - des **indications**
  - des **posologies**
  - des précautions liées aux **interactions médicamenteuses** ou à **une toxicité prévisible**
- le public confond "médicament" et "produit inoffensif" (**un médicament a toujours un ou plusieurs effets ...**)
- le pharmacien doit éclairer le patient sur le **rapport coût / bénéfice** de tout médicament ...

toute la pharmacie

L'infection  
par le **Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**  
et son traitement **au Mali**

AA. Oumar<sup>1,3</sup>, K. Jnaoui<sup>1</sup>, JC. Yombi<sup>2</sup>, BM. Kabamba<sup>1</sup>,  
J. Ruelle<sup>1</sup>, PM. Tulkens<sup>3</sup>, P. Wallemacq<sup>4</sup>, P. Goubau<sup>1</sup>

L'infection à VIH est fréquente dans les pays en voie de développement dont le Mali : la séroprévalence du VIH y était de 1,3% en 2006 . Le VIH-1 est plus fréquent que le VIH-2. Les progrès thérapeutiques et l'accessibilité aux antirétroviraux, particulièrement les nouvelles molécules sont limités. L'observance du traitement d'à peu près 70%, est insuffisante par rapport aux recommandations de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS). Le traitement antiviral et des infections opportunistes sont bien codifiés, mais financièrement très lourds. La vulnérabilité socioculturelle a comme conséquence le faible statut de la femme. Le faible accès à l'éducation, dont l'éducation sexuelle, des jeunes dans les pays en voie de développement constitue un handicap additionnel. Les progrès thérapeutiques n'empêchent pas la nécessité de poursuivre les mesures préventives visant à réduire la morbidité et la mortalité de l'infection à VIH encore élevée dans les pays en voie développement comme le Mali.

## INTRODUCTION

A l'instar de nombreux pays confrontés au fléau du VIH/SIDA et de son impact sur le développement social et économique, la république du Mali a fait de la lutte contre le SIDA une priorité de l'action de son gouvernement. Le SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise découvert en 1981 est la conséquence grave de l'infection par le VIH (1). D'après le rapport du programme commun des nations unies contre le SIDA (ONUSIDA) de 2007, 33 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde. L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée par l'infection avec 22,5 millions de séropositifs (1). L'Afrique de l'ouest est la région la moins touchée d'Afrique subsaharienne avec des prévalences moyennes entre 2 et 5% (2). Au Mali, la séroprévalence était de 1,3% selon l'Enquête Démographique de la Santé (EDS-M IV) en 2006 (3). L'amélioration de la qualité de la prise en charge constitue un des grands axes stratégiques du plan sectoriel de lutte contre le SIDA au Mali. L'accès aux traitements par les antirétroviraux (ARV) apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les « Personnes Vivant avec le VIH » (PVIH) que les autorités du pays. Le Plan sectoriel SIDA du Mali prévoit, dans les cinq prochaines années, d'« assurer la prise en charge des infections opportunistes de tous les malades fréquentant les services de santé », un accent particulier étant mis sur la tuberculose. En ce qui concerne les antirétroviraux, l'objectif est de couvrir progressivement l'ensemble du pays et ce d'ici 2009 (4). La déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA recommande d'assurer la gratuité des soins et des ARV aux PVIH, faisant du Mali le 3<sup>e</sup> pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal (5). Des évolutions significatives, telles que la révision des recommandations de l'OMS, la nette baisse des prix des traitements ARV, ou encore la forte mobilisation internationale ont permis de réunir aujourd'hui toutes les conditions nécessaires à une extension de la prise en charge antirétrovirale des PVIH au Mali.

Cet article décrit l'infection à VIH au Mali, les différentes stratégies thérapeutiques adoptées par le pays et le cadre des interventions d'accès aux soins et au traitement antirétroviral.

**Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): prospective study in HIV infected children in Sikasso (Mali)**

Oumar AA<sup>1,2\*</sup>, Diallo K<sup>3</sup>, Samaké L<sup>4</sup>, Dembele JP<sup>6</sup>, Sidibé I<sup>1</sup>, Togo B<sup>1,5</sup>, Sylla M<sup>1,5</sup>, Dao S<sup>1,2,6</sup>, Tulkens P<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, Bamako-Mali

<sup>2</sup> HIV/TB Research and Training Center, Bamako-Mali

<sup>3</sup> Pediatric department, Hospital Center of Sikasso, Mali

<sup>4</sup> Pharmacy department, Hospital Center of Sikasso, Mali

<sup>5</sup> Pediatric department, Hospital center of Gabriel Touré, Bamako

<sup>6</sup> Infectious Diseases Service Hospital Center of Point G, Bamako

<sup>7</sup> Cellular and Molecular Pharmacology, Catholic University of Louvain, Brussels

## **Abstract**

**Purpose:** Adverse events during antiretroviral treatment are frequent and various. Their recognition poses some difficulties in low-income countries. Our objective was to describe the frequency, nature and preventability of community-acquired and hospital-acquired adverse drug reactions in Malian children affected by HIV.

**Methods:** 92 children in the pediatric department of Sikasso hospital were included. It was a 6-month prospective and observational study from June 1<sup>st</sup> 2010 to November 30<sup>th</sup> 2010. Patients were treated with generic drugs. Prior to treatment initiation, demographic characteristics, clinical history, and biological parameters, were collected for each patient. The WHO classification has been used to characterize the side effects. Data Analysis has been done with the EPI Info version 6.04 software.

**Results:** After 24 weeks of treatment, 14.1% of children had at least one side effect. The most frequent side effects were rash, nausea, vomiting, and diarrhea, with a frequency of 38.5%, 23.1%, 15.4% and 15.4% respectively. Digestive toxicities at 61.5% were predominant with various grades from 1 to 3. Side effects were grade 1 in most cases. One case of grade 2 and one other case of grade 3 were observed with rash. The treatment regimen was unchanged in 84.8% of cases.

**Conclusion:** Adverse drug reactions are an important, often preventable cause of hospitalizations and inpatient morbidity in Mali, particularly among HIV infected children. We recommend a pharmacovigilance system for sustainable management of side effects in HIV infected patients in Mali.