



PHARMACOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE : GUIDE PRATIQUE

AMÉLIORER LA SÉCURITÉ DU PATIENT TUBERCULEUX



Organisation
mondiale de la Santé

Pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose : guide pratique

AMÉLIORER LA SÉCURITÉ DU PATIENT TUBERCULEUX



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS.

Pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose : guide pratique : Améliorer la sécurité du patient tuberculeux

1. Surveillance pharmacologique. 2. Revue des pratiques de prescription des médicaments – méthodes. 3. Antituberculeux – effets indésirables. 4. Systèmes de signalement des effets secondaires des médicaments. 5. Précis. I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 250349 4

Classification NLM : QV 771)

© Organisation mondiale de la Santé 2012

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Préparé par minimum graphics

Imprimé en France

Table des matières

Sigles et acronymes	vi
Remerciements	viii
Préface : pourquoi instaurer une pharmacovigilance pour les médicaments antituberculeux ?	ix
A. Introduction	1
1. Pharmacovigilance	1
2. Objectifs généraux	2
3. Objectifs spécifiques	2
4. Centre de pharmacovigilance (CPv)	3
B. Sous quel angle aborder la pharmacovigilance ?	5
1. Notification spontanée	5
2. Déclaration spontanée ciblée	5
3. Surveillance active	5
C. Notification spontanée	7
1. Introduction	7
2. Objectifs et méthodologie	7
3. Obligations minimales en matière de notification	8
4. Comment procéder à la notification ?	9
5. Que faut-il notifier ?	10
6. Quand procéder à la notification ?	12
7. Qui doit procéder à la notification ?	12
8. Suivi	12
9. Communication des résultats	12
10. Saisie des données	13
D. Déclaration spontanée ciblée	14
1. Introduction	14
2. Objectifs et méthodologie	14

E. Suivi des évènements au sein de cohortes (CEM)	16
1. Introduction	16
2. Objectifs et méthodologie	16
3. Mise en œuvre	19
4. Constitution de(s) cohorte(s)	20
5. Recueil des données	22
6. Base de données pour le CEM	31
7. Optimiser le taux de notification	35
8. Conseils et informations pratiques	36
9. Évaluation médicale	37
F. Traitement des données	43
G. Évaluation du lien et de la causalité	45
1. Informations générales	45
2. Lien (« phase objective »)	45
3. Catégories de lien	47
4. Méthodes pour établir le lien	50
5. Causalité (« phase subjective »)	52
H. Types d'évènements particuliers	53
1. Évènements graves	53
2. Grossesse	53
3. Exposition durant l'allaitement	55
4. Décès	55
5. Manque d'efficacité	55
6. Réactions d'apparition tardive	56
7. Comorbidités	56
I. Détection d'un signal	57
1. Introduction	57
2. Critères de sélection pour les évènements à étudier	58
3. Méthodes de détection d'un signal	58
J. Évaluation d'un signal	62
1. Approche générale	62
2. Autres données d'expérience	62

3.	Recherche de profils [cliniques] non aléatoires	63
4.	Comparaison avec des événements témoins	63
5.	Pharmacologie	64
6.	Conduite d'études épidémiologiques	64
7.	Communication et retour d'information	64
K. Détermination des facteurs de risque		66
1.	Introduction	66
2.	Identification	66
L. Description et analyse des données		67
M. Organisation		70
1.	Législation	70
2.	Aspects éthiques	71
3.	Structure	74
4.	Communication	76
Annexes		81
Annexe 1.	Sites Web utiles et autres sources d'information	83
Annexe 2.	Formulaire pour la notification spontanée des suspicions d'effets indésirables médicamenteux (Ghana)	90
Annexe 3.	Lien entre la taille de l'échantillon et la probabilité d'observer un événement indésirable (EI)	91
Annexe 4.	Sigles utilisés pour les médicaments et les schémas thérapeutiques antituberculeux	92
Annexe 5.	Liste des effets indésirables des médicaments fréquemment associés au traitement antituberculeux	93
Annexe 6.	Formulaire de début de traitement	94
Annexe 7.	Formulaire d'évaluation du traitement	99
Annexe 8.	Carte d'identité du patient tuberculeux	104
Annexe 9.	Feuille de codage manuel	105
Annexe 10.	Principales catégories cliniques dans le dictionnaire des événements	106
Annexe 11.	Arbre décisionnel pour le suivi des événements au sein de cohortes	108
Glossaire		109

Sigles et acronymes

ARV	antirétroviraux
ATC	classification anatomique, thérapeutique et chimique (pour les médicaments)
BAAR	bacilles acido-alcoolorésistants
CEM	suivi des évènements au sein de cohortes
CemFlow	outil électronique pour la saisie des données dans le cadre du suivi des évènements au sein de cohortes. A partir de 2014, l'outil CemFlow ne sera plus proposé aux programmes nationaux par UMC
CIM-10	classification internationale des maladies de l'OMS, version 10
CPv	centre de pharmacovigilance
DOT	traitement sous surveillance directe (<i>directly observed treatment</i> , en anglais)
DOTS	stratégie de lutte antituberculeuse adoptée au niveau international
DST	test de pharmacosensibilité (<i>drug susceptibility testing</i> , en anglais)
E	éthambutol
E2B	format normalisé pour la transmission des rapports de sécurité de cas individuels
EIM	effets indésirables médicamenteux, ou réactions indésirables aux médicaments (y compris aux vaccins, médicaments à base de plantes et remèdes traditionnels)
H	isoniazide
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain
IMC	indice de masse corporelle
IMMP	programme de suivi intensif des médicaments en Nouvelle Zélande (<i>Intensive Medicines Monitoring Programme</i> , en anglais)
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IO	infection opportuniste
MedDRA	dictionnaire médical des affaires réglementaires en matière de médicaments (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> , en anglais)
MON	mode opératoire normalisé
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PEM	surveillance des événements liés aux médicaments prescrits (<i>prescription event monitoring</i> , en anglais)
PNLT	programme national de lutte contre la tuberculose
R	rifampicine
S	streptomycine
sida	syndrome d'immunodéficience acquise
SITT	standards internationaux pour le traitement de la tuberculose
TAR	traitement antirétroviral
TB-MR	tuberculose multirésistante
TB	tuberculose
TB-UR	tuberculose ultrarésistante
TB/VIH	co-infection tuberculose/VIH
TPI	traitement préventif à l'isoniazide
UMC	centre de surveillance d'Uppsala (Centre collaborateur OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala [Suède])
VigiBase	base de données de l'OMS répertoriant les rapports de sécurité de cas individuels (d'effets indésirables des médicaments)
VigiFlow	outil électronique pour la saisie et l'analyse des données relatives aux déclarations spontanées
VigiLyze	outil donnant accès à VigiBase, la base de données mondiale de l'OMS répertoriant les effets indésirables des médicaments (rapports de sécurité de cas individuels), et permettant d'en analyser les données
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
WHO-ART	terminologie développée par l'OMS en matière d'effets indésirables
Z	pyrazinamide

Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement David Coulter qui a préparé la première version de ce guide et Geraldine Hill qui a remanié un certain nombre d'annexes. Shanthi N. Pal et Dennis Falzon (OMS), ainsi que Susan Kaplan (éditeur technique), ont ensuite révisé le texte et en ont préparé la version définitive. Nous remercions également Jose A. Caminero, Masoud Dara, Elmira Ibraim, Christian Lienhardt, Sten Olsson, Alex Dodoo, Jayesh Pandit, Daria Podlekareva et Melvin Spigelman pour leurs commentaires forts utiles.

Ce guide a été réalisé avec l'appui financier de la Commission européenne dans le cadre de son Septième Programme Cadre (7^e PC), s'agissant d'une réalisation pour le projet « *Monitoring Medicines* » (Surveillance des médicaments).



Préface

Pourquoi instaurer une pharmacovigilance pour les médicaments antituberculeux ?

La plupart des médicaments utilisés à l'heure actuelle pour traiter la tuberculose sont sur le marché depuis des dizaines d'années. Les cliniciens qui s'occupent des malades de la tuberculose de par le monde connaissent bien ces médicaments et en règle générale, ils sont bien renseignés au sujet des effets indésirables qui leur sont associées (parfois appelés EIM pour « effets indésirables médicamenteux », ou encore « réactions indésirables aux médicaments », ces deux termes étant interchangeables). On sait que ces effets surviennent fréquemment. Un malade sous traitement prend plusieurs médicaments antituberculeux en même temps et la durée des schémas thérapeutiques peut aller de quelques mois à 2 ans, voire plus. Cela augmente le risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux, dont certains sont graves. La plupart des patients sous traitement pour une tuberculose résistante sont victimes d'au moins un effet indésirable. En outre, une étude récente a montré que les deux tiers de ces patients ont dû arrêter de prendre, temporairement ou de façon permanente, au moins un médicament à la suite d'effets indésirables.¹ Ces événements peuvent avoir un impact négatif sur la confiance que le public porte à un programme national de traitement et avoir des répercussions sur l'observance du traitement par le patient. Les patients qui arrêtent de prendre leurs médicaments antituberculeux s'exposent, et exposent les autres, à un risque des plus réels, l'apparition d'une pharmacorésistance.

Cela étant, pourquoi les médecins qui soignent la tuberculose devraient-ils à présent adopter une approche plus systématique de la surveillance des problèmes d'origine médicamenteuse, une activité qui est au cœur de la pharmacovigilance ? Tout d'abord, s'il est vrai que les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sont dans l'ensemble suffisamment structurés pour suivre les patients et qu'ils assurent depuis longtemps un suivi à l'aide d'indicateurs standardisés, ils ne permettent pas de recueillir directement des informations sur les effets indésirables des médicaments. Or, lorsque les problèmes liés aux médicaments ne sont pas pris en considération, il est difficile d'évaluer avec précision le bénéfice net d'un programme de traitement et on ne peut alors que faire des suppositions quant à la contribution des effets indésirables aux taux de mortalité, d'abandon du traitement et d'échec thérapeutique. En deuxième lieu, si les agents de santé constatent et admettent généralement que les médicaments antituberculeux provoquent des effets indésirables dans bien des cas, les informations publiées sur le sujet ne font pas beaucoup ressortir cet aspect. Il n'y a pas assez de documentation sur la mortalité, la morbidité

¹ Bloss E et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2010, 14:275–281.

et la réduction de la qualité de vie qui sont dues aux médicaments antituberculeux, en particulier dans les pays disposant de peu de ressources. On dispose de peu de données chiffrées sur la charge globale des problèmes directement imputables aux médicaments antituberculeux, et cette dernière est généralement mal définie dans les programmes de lutte contre la tuberculose. Enfin, le recours grandissant, de par le monde, à des schémas thérapeutiques de plus en plus lourds contre la tuberculose résistante, l'utilisation supplémentaire d'antirétroviraux (ARV) chez les malades souffrant d'une tuberculose associée au VIH et l'apparition prochaine de nouvelles classes de médicaments pour traiter la tuberculose constituent autant de facteurs justifiant une intensification de la pharmacovigilance. La pharmacovigilance doit faire partie intégrante des programmes de traitement à mesure que la couverture géographique de ces derniers s'étend étant donné que la fréquence et l'expression des effets indésirables des médicaments peuvent être influencées par des facteurs associés aux caractéristiques démographiques et génétiques, à l'alimentation et aux comorbidités (p. ex. TB/VIH) d'une population.

Les fondements de la pharmacovigilance s'appliquent aux médicaments antituberculeux de la même manière qu'à tout autre médicament. Les événements associés aux traitements médicamenteux, notamment aux nouveaux médicaments ou aux nouvelles associations de médicaments, doivent être détectés dans les meilleurs délais si l'on veut que les patients en bénéficient et que le grand public en prenne connaissance. Des mesures appropriées doivent être mises en place pour faire en sorte de soulager les symptômes tout en atténuant les effets nocifs. Les agents de santé doivent être informés des modalités de déclaration des effets indésirables des médicaments et de la procédure de transmission des déclarations, et formés dans ce sens. Ce guide a pour objectif de répondre aux besoins en matière de pharmacovigilance, un domaine qui a trop longtemps été délaissé dans la tuberculose.

Ce qu'il faut savoir

- ▶ Les effets indésirables des médicaments peuvent amener un patient à interrompre le traitement antituberculeux qu'il suit avant de l'avoir fini, et contribuer ainsi à une morbidité, un échec du traitement, une altération de la qualité de vie ou un décès qui pourraient être évités.
- ▶ La pharmacovigilance correspond à la « science et aux activités se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables des médicaments ou de tout autre problème lié aux médicaments ».
- ▶ La pharmacovigilance se justifie encore davantage par les éléments suivants : le recours grandissant à des schémas thérapeutiques complexes pour traiter la tuberculose résistante dans le monde, l'utilisation concomitante d'une thérapie antirétrovirale chez les patients souffrant de tuberculose associée au VIH et la prochaine mise sur le marché de nouvelles classes de médicaments pour traiter la tuberculose.
- ▶ Un signal correspond à une information notifiée concernant une possible relation de cause à effet entre un événement indésirable et un médicament, cette relation étant jusqu'à présent inconnue ou pas complètement documentée. En règle générale, il faut plus d'une notification pour donner lieu à un signal, selon la gravité de l'événement et la qualité de l'information.
- ▶ Ce guide accompagne le médecin pas à pas pour mettre en œuvre les activités de pharmacovigilance à accomplir dans le cadre des soins apportés aux patients atteints de tuberculose. Il donne des informations utiles sur l'enregistrement des événements indésirables et sur la manière d'évaluer la causalité lorsque l'on observe une association entre un événement indésirable et un médicament.
- ▶ Ce guide répertorie et décrit trois méthodes de pharmacovigilance : la notification spontanée, la déclaration spontanée ciblée et le suivi des événements au sein de cohortes (CEM, ou *Cohort Event Monitoring*). Les deux premières méthodes peuvent être mises en place dans le cadre des programmes nationaux de pharmacovigilance classiques et/ou de lutte contre la tuberculose. Le CEM est une forme de surveillance active dont la conception et l'organisation sont similaires à celles d'une étude de cohorte.

A. Introduction

Le présent guide est un manuel détaillé décrivant une approche étape par étape pour mettre en place la pharmacovigilance des médicaments antituberculeux. Il se veut être une source de conseils pratiques pour les centres de pharmacovigilance (CPv) et les professionnels de la santé qui participent aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Les lecteurs qui ne sont pas familiarisés avec les principes de la pharmacovigilance sont invités à consulter les publications de l'OMS sur le sujet. Une liste de ces publications est donnée en annexe (voir Annexe 1, Publications, Organisation mondiale de la Santé), avec les adresses Internet à partir desquelles elles peuvent être téléchargées. Avant toute chose, les médecins soignant les patients atteints de tuberculose, les responsables de la santé, les planificateurs, le personnel des CPv, les équipes de santé publique et autres agents de santé doivent prendre connaissance de ces publications. Le présent guide sur la surveillance des médicaments antituberculeux est le troisième d'une série sur la pharmacovigilance dans les programmes de santé publique. Les deux précédents guides ayant été publiés sont les suivants :

- *A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines* (2008 – en anglais uniquement)
- *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines* (2009 – en anglais uniquement)

1. Pharmacovigilance

Définition

La pharmacovigilance est définie comme étant la science et les activités se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables des médicaments ou de tout autre problème lié aux médicaments (OMS).¹

Explication

La pharmacovigilance est une composante des soins dispensés aux patients et de la surveillance des patients avec pour objectif d'obtenir le meilleur résultat d'un traitement médicamenteux. Il est évident que l'on ne cherche nullement à nuire aux patients, mais malheureusement, pour de nombreuses raisons, n'importe quel médicament peut parfois se montrer néfaste. Une pharmacovigilance performante

¹ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ (consulté en octobre 2014).

permettra de détecter précocement les risques après la mise sur le marché d'un médicament et d'identifier les facteurs de risque. Communiquées efficacement, ces informations permettent de faire des prescriptions avisées qui reposent sur des bases factuelles et sont susceptibles d'empêcher la survenue d'un certain nombre d'effets indésirables. Au final, une information de ce type permettra à chaque patient de recevoir un traitement optimal à moindre coût pour le système de santé.

Les organisateurs d'un programme de suivi de la sécurité d'emploi des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose doivent pouvoir énoncer clairement leurs attentes avant d'élaborer leur plan. C'est seulement avec des objectifs bien précis en tête que l'on peut choisir un instrument de collecte de données approprié et un plan d'analyse.

Les objectifs suivants, généraux et spécifiques, sont l'expression de la finalité de ce guide et des résultats potentiels en matière de surveillance. Ils peuvent être classés par ordre de priorité afin de déterminer les buts à atteindre et choisir la ou les méthode(s) de surveillance de l'innocuité des médicaments la (les) plus appropriée(s) dans le programme.

2. Objectifs généraux

Ce guide vise à améliorer les soins dispensés aux patients et la sécurité des patients pour ce qui est de l'utilisation des médicaments et du recours à toute intervention médicale et paramédicale. Ceci grâce au recueil d'informations de qualité sur les effets des médicaments, ainsi qu'à l'émission rapide d'alertes et à la communication sur les problèmes susceptibles de compromettre le succès du programme. En conséquence, il sert de base à un usage sûr, rationnel et plus efficace (et même d'un meilleur rapport coût-efficacité) des médicaments.

3. Objectifs spécifiques

Les différentes sections de ce guide donneront des informations détaillées sur les aspects suivants :

- la détection rapide des événements susceptibles d'avoir des répercussions sur l'observance du traitement par le patient et l'estimation de la fréquence desdits événements, ainsi que la détermination des facteurs de risque qui rendent ces événements plus probables, l'objectif étant de réduire leur survenue ;
- la détection des signaux (c.-à-d. des liens de cause à effet possibles entre un événement indésirable et un médicament ; voir le Glossaire) pour des effets indésirables préoccupants survenus à la suite de l'introduction d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle association médicamenteuse ;
- l'analyse des signaux afin d'évaluer la causalité, la pertinence clinique, la fréquence et la distribution des effets indésirables dans des groupes de population bien précis ;

- le calcul de la fréquence des événements de manière à pouvoir :
 - évaluer le risque,
 - comparer la sécurité de différents médicaments et faire des choix éclairés,
 - établir clairement les facteurs de risque ;
- la contribution à l'évaluation des bénéfices, des effets nocifs, de l'efficacité et du risque des médicaments, se traduisant par la prévention des effets nocifs et la maximisation des bénéfices ;
- la réponse ou l'intervention appropriée en ce qui concerne l'homologation des médicaments, l'usage des médicaments et/ou la formation des professionnels de la santé et l'éducation du public ;
- la mesure et l'évaluation du résultat de la réponse apportée ou de l'action entreprise (p. ex. réduction du risque, meilleur usage du médicament ou amélioration du résultat clinique pour les patients souffrant d'un effet indésirable donné) ;
- la communication avec les autorités et le public, et l'émission de recommandations, dans les meilleurs délais ;
- le retour d'information aux cliniciens qui ont signalé l'information.

4. Centre de pharmacovigilance (CPv)

Le CPv d'un pays est chargé de répondre aux exigences en matière de pharmacovigilance pour l'ensemble des médicaments. Il s'agit d'un centre d'expertise pour la surveillance et l'analyse des effets indésirables des médicaments, et l'utilisation des informations analysées dans l'intérêt des patients. Les CPv nationaux et régionaux doivent être mis en place avec l'accord ou la participation de l'autorité en charge de la réglementation des médicaments (« autorité de réglementation »). Le centre peut être rattaché à l'autorité de réglementation, à un hôpital ou à un établissement d'enseignement supérieur, ou bien fonctionner en tant que structure indépendante, telle qu'une institution ou une fondation.

Fonds mondial et conditions minimales pour un centre national de pharmacovigilance

En 2010, l'OMS, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Fonds mondial) et d'autres partenaires ont défini d'un commun accord les conditions minimales que tout système national de pharmacovigilance devrait remplir :¹

1. un centre national de pharmacovigilance avec un personnel dédié (au minimum une personne à plein temps), un financement de base stable, des attributions claires et une structure bien définie, qui collabore avec le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS ;
2. la présence d'un système national de notification spontanée (voir ci-après) avec un formulaire national pour le rapport de sécurité de cas individuel, c.-à-d. un formulaire de notification des effets indésirables des médicaments ;
3. une base de données nationale ou un système permettant de compiler et d'exploiter les rapports des effets indésirables ;
4. un comité consultatif national sur la pharmacovigilance ou les effets indésirables médicamenteux capables d'apporter une aide technique sur l'évaluation de la causalité, l'évaluation des risques, la gestion des risques, l'investigation des cas et, si besoin, la gestion de crise, notamment la communication de crise ;
5. une stratégie de communication de routine et de communication de crise bien définie.

Les pays demandant des subventions pour financer le traitement antituberculeux doivent considérer la pharmacovigilance comme une composante essentielle de leurs programmes de prévention et de traitement, et l'y inclure. Il est prévu que les conditions minimales deviennent obligatoires pour les pays bénéficiant de subventions du Fonds mondial pour les programmes de traitement du sida, de la tuberculose et du paludisme.

En l'absence de CPv opérationnel, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) doit inclure dans son budget le financement nécessaire pour amorcer et faciliter la création d'un CPv remplissant au minimum les conditions énumérées ci-dessus, ou pour accroître les ressources d'un centre existant qui n'est pas en mesure de faire face aux impératifs de la pharmacovigilance des médicaments antituberculeux. Cela serait une demande légitime et judicieuse pour le financement du programme étant donné que la pharmacovigilance devrait conduire à une meilleure prise en charge thérapeutique et à des traitements mieux acceptés et plus sûrs.

¹ Réunion de l'Organisation mondiale de la Santé et du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme visant à définir les obligations minimales d'un système de pharmacovigilance, Genève, Suisse, 14–15 janvier 2010 (www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/).

B. Sous quel angle aborder la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance s'articule autour de trois grands axes.

1. Notification spontanée

La notification spontanée (ou « de sa propre initiative ») signifie qu'aucune mesure active n'est prise pour rechercher les effets indésirables hormis le fait d'inciter les professionnels de la santé et les utilisateurs à signaler les problèmes concernant l'innocuité des médicaments. La notification repose entièrement sur la motivation et l'action des éventuels déclarants. Il s'agit de la forme de pharmacovigilance la plus courante, que l'on appelle parfois notification passive. Dans certains pays, cette forme de déclaration est imposée. Les cliniciens, les pharmaciens et les membres de la communauté doivent être formés pour savoir comment, quand, quoi et à qui déclarer.

2. Déclaration spontanée ciblée

La déclaration spontanée ciblée est une variante de la notification spontanée. Elle est axée sur le recueil des effets indésirables des médicaments dans un groupe bien défini de patients sous traitement. On demande aux professionnels de la santé en charge des patients de signaler des problèmes d'innocuité particuliers. Dans le cadre de la déclaration spontanée ciblée, les malades sont surveillés et les effets indésirables des médicaments sont signalés dans le cadre du suivi normal des patients, l'objectif étant de parvenir au niveau de soins requis. Avec cette approche ciblée, les objectifs et le flux d'information sont les mêmes que pour la notification spontanée. La déclaration ne nécessite pas de mesures actives pour rechercher des syndromes particuliers. Son élaboration sera donc différente de celle du suivi des événements au sein de cohortes (CEM) expliqué ci-après.

3. Surveillance active

La surveillance active (ou proactive) de l'innocuité des médicaments implique que des mesures actives sont prises pour détecter les événements indésirables. Elle est réalisée en exerçant un suivi actif après le traitement, les événements pouvant être détectés directement auprès des patients ou en consultant leurs dossiers médicaux. Le mieux est de procéder de manière prospective. Parfois, la pharmacovigilance active est appelée, de manière très descriptive, « chasse [aux effets indésirables] ». Le

suivi des événements au sein de cohortes est la méthode la plus complète : flexible et performante, elle permet de recueillir des données exhaustives et fiables. Parmi les autres méthodes de surveillance active, il convient de citer notamment l'utilisation des registres, le couplage des dossiers et l'examen des résultats des laboratoires d'analyses médicales.

Les étapes essentielles de l'évaluation de la causalité et de la détection des signaux peuvent être appliquées aux trois méthodes de surveillance et seront abordées en détail après que chacune des méthodes aura été décrite (voir Section G et Section I).

C. Notification spontanée

1. Introduction

Une notification spontanée est une information que des professionnels de la santé ou des consommateurs communiquent sans avoir été sollicités et qui décrit au moins un effet indésirable chez un patient qui a reçu un ou plusieurs médicament(s), cette information n'émanant pas d'une étude ou d'un système de collecte de données structuré.

2. Objectifs et méthodologie

On notera que la notification spontanée concerne la déclaration des *effets indésirables médicamenteux* présumés et non des événements indésirables en général (voir le Glossaire). Dans le cadre des programmes de traitement antituberculeux, cela comprendra la notification d'un effet indésirable préoccupant, de l'ensemble des effets graves présumés et des effets indésirables médicamenteux persistants susceptibles de compromettre l'observance du patient. Elle a pour objet de détecter les effets indésirables des médicaments qui n'ont pas été observés auparavant dans les études précliniques ou cliniques, de mieux cerner les risques potentiels, y compris les effets découlant des interactions médicamenteuses ou des effets des médicaments dans des populations particulières, et de contribuer à ce que la réglementation pharmaceutique, l'éducation et les modifications ultérieures des pratiques des prescripteurs et des habitudes des consommateurs reposent sur des bases solides. La notification spontanée est la méthode de surveillance la plus courante dans le monde. Elle a joué un rôle essentiel dans la détection des signaux relatifs à la sécurité pendant la commercialisation des médicaments en général. Il s'agit du système le plus facile à mettre en place et le moins onéreux à faire fonctionner. Cela étant, la notification est généralement très faible et exposée à des biais importants. De plus, il n'existe pas de base de données sur les utilisateurs dans leur ensemble, ni d'informations sur la consommation globale des médicaments. Ces aspects empêchent d'évaluer avec précision les risques et les facteurs de risque, et de comparer les médicaments. Un nouveau terme a été adopté pour remplacer « notifications spontanées » : il s'agit de « rapports de sécurité de cas individuels ». Les rapports de sécurité de cas individuels jouent un rôle primordial dans la détection des signaux évoquant un risque une fois qu'un médicament est mis sur le marché. Ils peuvent également donner des informations importantes sur les groupes à risque, les facteurs de risque (dans une certaine mesure) et le tableau clinique des effets indésirables graves connus. La notification spontanée fait appel aux cliniciens et aux autres professionnels de la santé, lesquels doivent être formés et incités à déclarer les données concernant les suspicions d'effets indésirables médicamenteux chez les patients sous traitement antituberculeux. La sous-notification est un

inconvenient considérable de cette méthode, mais la notification peut être intensifiée dans certaines entités, p. ex. les hôpitaux. Il n'existe pas de formulaire de notification standard à vocation universelle pour les rapports de sécurité de cas individuels, les besoins étant variables d'un pays à l'autre. En outre, il est important que le personnel national participe à l'élaboration de son propre formulaire. Si un système national de pharmacovigilance est en place, il est préférable d'avoir recours au formulaire de notification qui est déjà utilisé (un formulaire national est présenté dans l'Annexe 2 à titre d'exemple). Les professionnels de la santé auront besoin de conseils sur les types d'effets indésirables des médicaments présumés qu'ils devront signaler. La plupart des programmes de pharmacovigilance demandent que tous les effets graves (voir le Glossaire), parmi lesquels décès et anomalies congénitales, et également toutes les suspicions d'effets de nouveaux médicaments soient notifiés. Il faut que les besoins spécifiques à la notification des effets indésirables du traitement antituberculeux suspectés soient précisés, s'agissant par exemple :

- des effets qui ont des répercussions sur l'observance du traitement par le patient ;
- des effets nécessitant une hospitalisation ;
- des effets présentant un intérêt particulier ; et
- de l'ensemble des effets suspectés chez les enfants et les femmes enceintes.

Les administrateurs des programmes doivent déterminer s'il faut considérer certaines autres situations comme graves, même si elles n'entraînent pas l'hospitalisation, ni le décès du patient, mais qu'il s'agit d'événements susceptibles de nécessiter une intervention pour éviter une issue grave, telle que des convulsions, une pharmacodépendance ou un mésusage de médicaments. Tous les rapports de sécurité de cas individuels doivent, dans un premier temps, être adressés au centre national de pharmacovigilance pour être évalués. La notification spontanée pour les médicaments antituberculeux doit être intégrée au programme national de pharmacovigilance et considérée comme une méthode de surveillance continue qui perdure après la fin des études spécifiques. Le CPv doit ensuite transmettre les rapports au centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale (le centre de surveillance d'Uppsala [UMC]) pour qu'ils soient enregistrés dans Vigibase, une base de données d'envergure mondiale qui fait appel à des méthodes systématiques pour détecter les signaux relatifs à la sécurité d'emploi des médicaments à partir des rapports de sécurité de cas individuels.

3. Obligations minimales en matière de notification

Critères OMS

D'après les critères de l'OMS, pour être acceptable, un rapport doit comporter les informations de base suivantes :

- l'identification de la source des informations ou du déclarant ;
- l'identification du patient ;
- le nom du ou des produit(s) suspecté(s) ;

- une description de l'effet ou des effets suspecté(s).

Le système est conditionné par les rapports écrits créés sur la base d'un formulaire de notification standard. C'est pourquoi il faut que le déclarant sache lire et écrire, et que le système de notification ne s'étende pas au-delà des centres de soins du système de santé. Les soignants informels, dont le niveau d'alphabétisation est variable, ne peuvent pas agir en qualité de déclarants, mais ils ont un rôle important à jouer dans l'orientation des patients vers les établissements de santé où les rapports peuvent être effectués.

4. Comment procéder à la notification ?

Les pays qui ont mis en place un CPv ont développé leurs propres formulaires de notification et à l'heure actuelle, il existe plus de 100 versions nationales de ces documents. Pour être utile, un formulaire de notification doit être disponible dans la ou les langue(s) locale(s) et comporter des éléments le reliant à l'autorité responsable, tel qu'un logo, ainsi que l'adresse et les coordonnées de l'organisme distributeur. Le formulaire utilisé au Ghana (Annexe 2) est un bon exemple.

Les formulaires doivent être simples et faciles à remplir. Ils ne doivent pas demander trop d'informations, notamment des informations difficiles à trouver et à consigner, ou des informations peu susceptibles d'être utilisées. Il doit y avoir suffisamment d'espace pour décrire l'effet ou les effets suspecté(s). Les formulaires doivent être largement distribués à l'ensemble des professionnels de la santé, en particulier à ceux qui mènent des activités dans les programmes de lutte contre la tuberculose et à ceux qui travaillent dans le secteur privé. Les difficultés à se procurer un formulaire sont souvent un obstacle à la notification. Les formulaires doivent être imprimés sur une seule page et pouvoir se plier et se fermer facilement. Pour faciliter l'envoi, l'adresse de retour doit être imprimée sur l'autre face et l'affranchissement doit être prépayé. Dans un même pays, il est préférable de n'avoir à disposition qu'un seul type de formulaire de notification pour signaler les effets qui sont associés à l'ensemble des médicaments, dont ceux utilisés dans le traitement antituberculeux. Les rapports doivent être envoyés au CPv. Si cela ne s'avère pas commode d'envoyer les formulaires directement au centre, il peut être nécessaire d'organiser des points de collecte à d'autres endroits, par exemple dans des hôpitaux ou des dispensaires spécifiques. Les rapports doivent être conservés en toute sécurité afin de préserver la confidentialité des données.

La notification au centre doit être facilitée autant que possible. Lorsque d'autres méthodes sont disponibles, il est possible que certains professionnels de la santé préfèrent procéder autrement, la confidentialité totale des données devant toutefois constituer une priorité. Le choix des modes de transmission peut varier selon les structures sanitaires (dispensaires et hôpitaux, établissements privés et publics, différents programmes de santé publique). Il est possible d'avoir recours aux méthodes suivantes :

Le téléphone. La personne recevant le rapport doit avoir en sa possession un formulaire de notification pour consigner les données et veiller à ce qu'aucune donnée essentielle ne manque.

La télécopie. L'envoi des rapports par télécopie ne présente pas de différences par rapport à l'envoi par la poste, encore que cela soit plus rapide. Un télécopieur est une ressource très importante pour un CPv et ses principaux sites de surveillance.

Le courrier électronique. Un rapport de cas écrit soumis par courrier électronique peut être accepté. De plus amples détails peuvent être obtenus en exerçant un suivi. Les formulaires de déclaration peuvent être envoyés aux déclarants sous forme de pièces jointes aux courriers électroniques, puis transmis au CPv par courriel, télécopie ou voie postale une fois complétés.

L'Internet. Un site Web est une ressource des plus utiles pour un CPv et si le site est sécurisé, il est possible de mettre à disposition des déclarants un formulaire de notification pouvant être soit téléchargé, soit rempli en ligne (la saisie des données se faisant sur le Web). La saisie des données par le biais d'un système en ligne pourrait s'avérer très efficace pour transmettre des informations à un CPv. Les principales ressources nécessaires sont alors un site sécurisé et une connectivité fiable à l'Internet.

5. Que faut-il notifier ?

Informations sur le patient

- Numéro de santé : il peut s'agir d'un numéro national d'identification (de préférence), ou d'un numéro d'enregistrement à l'hôpital, au dispensaire ou au programme.
- Nom : il est préférable d'utiliser le nom complet, qui est un identifiant fiable, afin de pouvoir assurer un suivi et éviter les doublons. Dans certains pays ou territoires, seules les initiales sont acceptées.
- Adresse : afin de permettre le suivi et une identification précise. Elle peut prendre différentes formes selon la situation géographique.
- Sexe.
- Date de naissance (de préférence) ou âge si la date de naissance n'est pas connue (ajouter « est. » s'il s'agit d'une estimation).
- Poids et taille.

Antécédents médicaux importants du patient

Dans cette section, il est possible d'inclure des renseignements sur toute pathologie ayant un rapport avec la tuberculose ou le traitement antituberculeux. Les données peuvent concerner une maladie touchant un organe cible (p. ex. poumon, rein ou foie), une malnutrition et le statut par rapport au VIH/sida.

Informations sur les médicaments

- Il convient de répertorier la totalité des médicaments pris juste avant la survenue de l'effet. Les médicaments suspectés peuvent être signalés par un astérisque

- Nom des médicaments (il peut s'agir du nom de marque [de préférence] ou du nom générique) et formulation (p. ex. comprimés, sirop ou préparation injectable). Indiquer le nom de marque donne plus d'informations spécifiques. L'enregistrement peut être simplifié par l'utilisation des sigles standards pour les médicaments antituberculeux. Des modes opératoires normalisés (MON) destinés à aider à remplir les déclarations doivent comprendre des recommandations sur la manière de décrire au mieux le traitement antituberculeux.
- Mode d'administration (p. ex. voie orale, rectale ou injectable).
- Indication(s) thérapeutique(s).
- Dose : p. ex. pour la plupart des médicaments avec une posologie fixe, il convient d'indiquer la dose journalière totale. Le traitement antituberculeux peut comprendre des associations à dose fixe et des MON doivent comprendre des recommandations sur la manière d'indiquer la dose dans ce cas. Cela peut inclure l'utilisation de codes pour les groupes d'âge concernés. Il est important de simplifier l'enregistrement autant que possible sans compromettre la précision des données indiquées.
- Date à laquelle le traitement a été commencé.
- Date à laquelle le traitement a été arrêté.
- Durée d'utilisation si les dates de début et d'arrêt du traitement ne sont pas connues.

Informations sur l'effet indésirable

- Date de survenue.
- Il faut demander aux déclarants de fournir une brève description clinique. Ils n'ont pas besoin de donner le nom officiel de l'effet qui est utilisé en pharmacovigilance.
- Résultats des tests de laboratoire, le cas échéant, accompagnés des unités de mesure.
- Issue de l'évènement : résolu, en cours de résolution, pas de changement, invalidant, aggravation, décès (indiquer la date) ou anomalie congénitale.¹
- Effet de la réexposition (voir le Glossaire).

Informations sur le déclarant

Le nom, les coordonnées et la profession (p. ex. médecin, infirmier ou patient) du déclarant doivent être précisés. Ces informations resteront confidentielles, mais il est important de les inclure si jamais il s'avère nécessaire de contacter le déclarant pour demander plus de détails sur le cas.

Date et lieu de la notification

¹ Il s'agit de la traduction de l'anglais vers le français de termes standards au format E2B qu'il convient d'utiliser (voir le site Web de l'ICH : www.ich.org).

6. Quand procéder à la notification ?

Il faut faire une déclaration le plus tôt possible après la survenue de l'effet [indésirable]. Il est préférable de ne pas attendre d'avoir reçu les derniers résultats et des informations telles que les rapports de sortie de l'hôpital, sinon on peut finir par oublier de signaler l'effet. Ces renseignements supplémentaires peuvent être communiqués au CPv par la suite.

7. Qui doit procéder à la notification ?

Les médecins, pharmaciens et infirmiers qui signalent les effets indésirables des médicaments peuvent faire partie du secteur public ou privé. Parmi les autres déclarants possibles se trouvent notamment les professionnels de la santé publique, le personnel des laboratoires d'analyses médicales et des départements de pathologie, et les laboratoires pharmaceutiques. Il faut encourager les agents de santé et les agents communautaires (qui savent lire et écrire) à signaler les effets indésirables, de préférence au clinicien ayant prescrit le traitement, ou bien directement au CPv. Les patients ou les représentants des patients peuvent également faire office de déclarants.

8. Suivi

Il convient d'assurer le suivi de toutes les notifications d'évènements graves si les informations sont incomplètes. Cela peut nécessiter la participation de professionnels de la santé en milieu clinique qui ont été formés et affectés à ce type de travail. De temps à autre, il est nécessaire de disposer de données de suivi pour évaluer de façon approfondie les notifications d'évènements non graves. Les demandes d'informations complémentaires doivent être réduites au minimum car elles peuvent avoir un effet dissuasif pour des notifications ultérieures. Les données de suivi demandées peuvent correspondre, par exemple, à des informations manquantes essentielles, à des informations sur l'issue finale, au résultat de la réexposition, aux résultats de tests de laboratoire et aux résultats de l'autopsie transmis par l'établissement de santé qui l'a réalisée.

9. Communication des résultats

Au déclarant, immédiatement

Toute personne qui envoie un rapport devrait, au minimum, recevoir un accusé de réception et des remerciements de la part du CPv, ainsi que d'autres formulaires de notifications pour l'inciter à continuer à signaler les effets indésirables des médicaments. Si les ressources le permettent, le CPv devrait également fournir quelques informations succinctes sur l'effet signalé, dont les informations suivantes (pas toutes, en principe) :

- le nombre de rapports concernant l'effet [indésirable] dans la base de données du centre ;
- le nombre de rapports concernant l'effet [indésirable] dans la base de données de l'OMS ;

- des informations tirées de la littérature ;
- l'importance de l'effet [indésirable] dans le traitement des patients atteints de tuberculose ;
- le caractère sûr ou risqué d'une nouvelle administration du médicament au patient ;
- les facteurs de risque potentiels afin de pouvoir écarter le risque de survenue de l'effet [indésirable] chez d'autres patients.

Récapitulatifs ou analyses pertinent(e)s

À intervalles définis, le centre doit préparer une synthèse des effets signalés et/ou des analyses de la sécurité d'emploi des médicaments antituberculeux utilisés. Ces documents doivent être largement distribués sous forme de bulletins ou de lettres d'information, y compris aux administrateurs des programmes nationaux. De nouveaux documents sur l'efficacité globale et l'innocuité, ou à propos de certaines questions qui ont été soulevées, doivent être préparés à l'intention des médias locaux.

Transmission régulière à la base de données de l'OMS

Les différents éléments des rapports doivent être transmis au centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale (UMC, dont les coordonnées sont indiquées dans l'Annexe 1) pour faire l'objet d'une analyse internationale, de préférence à l'aide d'un progiciel spécifique, VigiFlow, tel que décrit ci-dessous.

10. Saisie des données

L'UMC peut donner aux CPv un accès à VigiFlow, un outil en ligne pouvant répondre aux besoins en matière de saisie, de stockage et d'analyse des données dans le domaine de la pharmacovigilance. VigiFlow ne nécessite aucun soutien ou entretien local. Il permet aux CPv d'utiliser une base de données nationale en ligne. Des copies de sauvegarde de la base de données sont automatiquement effectuées et les données saisies restent confidentielles. Les données nationales appartiennent au centre national de pharmacovigilance qui peut y avoir accès et les utiliser. VigiFlow est un système de saisie standardisé des données à partir des rapports qui offre également des fonctions de recherche. Il est doté de fonctions intégrées de prévention des erreurs et donne un accès en temps réel à la terminologie actuelle : le dictionnaire des médicaments de l'OMS, MedDRA et la terminologie développée par l'OMS en matière d'effets indésirables (WHO-ART). Des données de sortie standardisées peuvent ensuite être synthétisées dans des tableaux récapitulatifs et analysées par une grande variété de méthodes statistiques classiques. Elles peuvent également être exportées vers une base de données locale – ainsi que des feuilles Excel – pour effectuer des recherches ponctuelles et répondre aux besoins locaux en matière d'analyses. Enfin, les rapports d'effets indésirables remplis peuvent être facilement exportés vers la base de données internationale de l'OMS (VigiBase). C'est le CPv qui détermine les données à transmettre à VigiBase et le moment où elles seront transmises.

D. Déclaration spontanée ciblée

1. Introduction

La déclaration spontanée ciblée est une méthodologie qui repose sur les principes de la notification spontanée (décrite ci-dessus) et du suivi des événements au sein de cohortes (décrit ci-après). Les professionnels de la santé en charge d'un groupe de patients bien définis (p. ex. des patients sous traitement pour une tuberculose résistante) sont sensibilisés à la notification de problèmes d'innocuité spécifiques que l'on suspecte d'être liés aux médicaments. Il s'agit d'une méthode de surveillance complète qui est financièrement abordable, pratique à réaliser et qui peut s'inscrire dans la durée lorsque les ressources financières et humaines sont limitées. En outre, elle promeut la pharmacovigilance parmi les meilleures pratiques permettant d'améliorer la qualité des soins.

2. Objectifs et méthodologie

La déclaration spontanée ciblée peut être utilisée pour évaluer soit l'ensemble des événements survenant dans la population définie, soit uniquement des effets [indésirables] spécifiques particulièrement préoccupants. Elle est particulièrement bien adaptée à la prise en charge des patients atteints de tuberculose. Pendant des années, les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose ont servi à surveiller l'évolution de l'état de santé des patients tuberculeux au sein de groupes très limités appelés « cohortes » pendant une durée déterminée (p. ex. un trimestre ou une année civil[e]). La surveillance des effets indésirables des médicaments pourrait être intégrée aux soins standards en tant que pratique de référence et venir compléter la surveillance systématique de la réussite, de l'abandon ou de l'échec du traitement, ou du décès du patient, au sein de la cohorte. Surveiller l'innocuité des médicaments dans une cohorte de traitement présente un avantage : on connaît le nombre et le profil des patients exposés. Si l'on veut évaluer avec précision la charge des problèmes liés aux médicaments, l'enregistrement et la notification des événements observés doivent être aussi exhaustifs que possibles. Pour atteindre les objectifs de la déclaration spontanée ciblée, il convient notamment de tenir compte des éléments suivants :

- la surveillance des problèmes liés aux médicaments suspectés doit être intégrée aux soins classiques dispensés aux patients. Lors de chaque rencontre, le professionnel de la santé responsable doit rechercher tout effet indésirable médicamenteux présumé. Au cours de l'examen d'un patient, il convient de toujours envisager qu'un problème peut être lié aux médicaments ;
- un formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux (tel que celui donné à titre d'exemple dans l'Annexe 2) doit être rempli, en fonction du proto-

cole qui a été adopté pour la notification, dès lors qu'une éventuelle relation de cause à effet entre le traitement médicamenteux et l'évènement est suspectée ;

- tous les professionnels de la santé intervenant dans les soins apportés aux patients doivent être sensibilisés à la nécessité de s'enquérir des effets indésirables et de procéder à un examen lors de chaque rencontre ;
- les formulaires doivent faire l'objet d'indications précises (définition des cas et procédures écrites) en ce qui concerne d'une part le moment où ils doivent être remplis, même si les formulaires et la manière dont les informations sont transmises sont les mêmes que pour la notification spontanée, et d'autre part la terminologie standardisée à utiliser pour indiquer les noms des médicaments et décrire les effets indésirables ;
- la notification doit avant tout cibler les effets indésirables graves (voir le Glossaire), et non concerner l'ensemble des effets suspectés. La déclaration spontanée ciblée peut être adaptée au problème d'innocuité étudié. Si l'on s'intéresse à la charge totale des problèmes liés aux médicaments dans la population exposée, les professionnels de la santé peuvent recevoir pour instructions de signaler chaque cas suspect. Toutefois, si la question concerne la fréquence d'un problème spécifique que l'on soupçonne d'être associé au traitement administré, p. ex. des troubles de la vue, les instructions fournies aux professionnels de la santé pour la notification doivent comprendre une définition de cas ;
- la notification doit concerner toute la durée d'un épisode de traitement antituberculeux, ce qui représente en général 6 mois à 2 ans pour un patient ;
- contrairement au CEM (Section E), la déclaration spontanée ciblée ne comprend aucune mesure de référence, ni aucun suivi actif des membres de la cohorte, ce qui nécessite donc moins de ressources ;
- le nombre de patients dans la « cohorte » de traitement qui a été étudiée représente un dénominateur pour le calcul de la fréquence simple des effets indésirables des médicaments ;
- le dossier médical du patient doit inclure la rubrique « Suspicion d'effet indésirable médicamenteux ? OUI ou NON » pour s'assurer que l'éventualité [de survenue d'un effet indésirable] a bien toujours été envisagée [au cours du suivi du patient]. La fréquence à laquelle cette information est enregistrée indiquera si la surveillance des effets indésirables a été intégrée à la pratique courante. Si pour chaque patient, la surveillance de l'innocuité des médicaments fait réellement partie intégrante de son suivi et si toute suspicion d'effet indésirable est bien consignée dans son dossier, il est possible de calculer des estimations de la fréquence des effets indésirables qui soient proches de leur taux d'incidence réels ;
- la déclaration spontanée ciblée permet de surveiller chaque patient sous traitement dans le cadre du traitement et des soins qu'il reçoit. Toutefois, sa mise en œuvre repose sur la volonté du personnel soignant à participer à cet exercice de surveillance et à consigner ses observations. Le fait de reposer sur le bénévolat aura donc des répercussions négatives sur son fonctionnement. Pour la surveillance des effets indésirables associés aux nouveaux médicaments antituberculeux qui devraient être mis sur le marché dans les années à venir, on préférera donc le CEM à la déclaration spontanée ciblée.

E. Suivi des évènements au sein de cohortes (CEM)

1. Introduction

Le CEM est une étude de cohorte observationnelle prospective des évènements indésirables associés à un, ou plusieurs, médicament(s). Un évènement indésirable est une manifestation médicale nocive pouvant survenir au cours d'un traitement avec un produit pharmaceutique, mais qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec ce traitement. Cette méthodologie est parfois appelée « surveillance des évènements liés aux médicaments prescrits (PEM, pour *Prescription Event Monitoring* en anglais) », une expression qui n'est cependant pas appropriée lorsque le processus permettant de fournir les médicaments aux patients ne comprend pas une prescription suivie d'une délivrance des médicaments par des pharmaciens. Dans la plupart des pays à ressources limitées, le traitement de la tuberculose et d'autres maladies importantes n'est pas dispensé sur ordonnance. Un programme de CEM est avant tout une étude d'observation en situation clinique normale juste après la commercialisation d'un nouveau médicament, mais il peut être utilisé pour des médicaments plus anciens.¹ Il fait fonction de *système d'alerte rapide* pour les problèmes survenant avec les nouveaux médicaments, même s'il fournit beaucoup plus d'informations.

Surveillance des évènements

Un évènement correspond à toute nouvelle manifestation clinique se produisant après le début d'un traitement, quelle qu'en soit la sévérité (intensité) ou la gravité, et sans préjuger de sa causalité. (Les évènements bénéfiques peuvent être considérés comme un effet thérapeutique inattendu.) Le CEM répertorie l'ensemble des évènements cliniques, pas uniquement les effets indésirables des médicaments. Il repose sur une collecte active et systématique de tous les évènements, et facilite leur déclaration.

2. Objectifs et méthodologie

Les objectifs du CEM sont les mêmes que ceux de la notification spontanée (voir Section C.2). Il s'agit de :

- caractériser les effets indésirables médicamenteux connus ;

¹ Pour plus d'informations sur la PEM, consulter la référence Mann R, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007.

- détecter les nouveaux effets indésirables des médicaments le plus tôt possible, parmi lesquels les interactions avec d'autres médicaments, les traitements utilisés en médecine complémentaire et alternative, les aliments et les maladies concomitantes ;
- repérer l'inefficacité d'un traitement pouvant être due à :
 - une erreur d'administration,
 - de mauvaises conditions de conservation,
 - la qualité médiocre des produits,
 - l'utilisation d'un médicament contrefait, ou
 - des interactions ;
- évaluer le risque (l'incidence), y compris le risque comparatif, de différents schémas thérapeutiques antituberculeux ou de chaque médicament ;
- caractériser les facteurs de risque des effets importants de manière à pouvoir exercer une gestion des risques appropriée et réduire au minimum le risque d'effets nocifs ;
- évaluer la sécurité des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement ;
- rassembler des données pour :
 - exercer une prévention et une gestion des risques efficaces,
 - entraîner un usage plus sûr du traitement antituberculeux,
 - connaître les bénéfices et les dangers des différents traitements ou produits,
 - faire reposer les mesures de réglementation sur des bases factuelles ;
- constituer des cohortes potentielles afin d'étudier les problèmes de sécurité ultérieurement si cela s'avère nécessaire. Cela peut comprendre :
 - des études cas-témoins nichées pour identifier les facteurs de risques (polymorphisme génétique p. ex.) d'effets indésirables donnés,
 - des études de suivi pour connaître les résultats à long terme ou obtenir des informations plus détaillées sur des événements donnés,
 - le suivi de sous-populations particulièrement intéressantes, et
 - l'évaluation des changements en matière d'utilisation des médicaments ou de pratiques de prescription.

Sélection des médicaments à surveiller

L'objectif est de surveiller chaque schéma thérapeutique antituberculeux (association de traitements antituberculeux) utilisé dans la prévention et le traitement de la tuberculose comme une entité thérapeutique simple. Néanmoins, il faudra relier les effets importants à des médicaments précis. Cela pourra être effectué ultérieurement par des analyses appropriées.

Tout changement apporté à l'un ou l'autre des médicaments d'un schéma thérapeutique fait naître une nouvelle entité thérapeutique.

Modalités de base

- Une cohorte de patients est établie pour chaque schéma thérapeutique.
- Les événements indésirables dont les patients de la/des cohorte(s) souffrent sont consignés.
- Le numéro d'identification du patient et les données démographiques, ainsi que des précisions sur les médicaments, les événements et toute autre information pertinente, sont consignés dans des questionnaires : un formulaire de début de traitement et un formulaire d'évaluation du traitement.

Durée du programme

Pour la plupart des médicaments, la durée de la surveillance est restreinte. Elle est déterminée par la durée du traitement à surveiller chez chaque patient et le temps pris pour atteindre la taille de la cohorte souhaitée. Dans le cas du traitement anti-tuberculeux, on surveille le traitement de chaque patient pendant une période que l'on considère comme étant appropriée pour recenser les effets à court et à long terme (p. ex. pour la tuberculose résistante, cela peut aller de 3 à 4 ans). Le recrutement des sujets se poursuivra jusqu'à ce que la taille de la cohorte ciblée soit atteinte (voir Section E.4).

La durée du traitement des malades de la tuberculose varie en général entre 6 mois et 2 ans. Cette période peut être plus longue si le traitement doit être modifié en raison d'une polypharmacorésistance. Les patients doivent être surveillés pendant toute la durée de leur traitement. Chez ceux qui développent des effets [indésirables] susceptibles d'être graves, comme une toxicité rénale ou thyroïdienne, il peut être souhaitable de poursuivre la surveillance après l'arrêt du traitement afin d'évaluer l'issue ultérieure de ces problèmes. Pour les patients souffrant d'une tuberculose associée au VIH, le traitement est pris à vie. Il a été observé que des effets toxiques graves peuvent survenir après une exposition prolongée, en termes d'années, au traitement antirétroviral (TAR). Il est important de comprendre l'histoire naturelle des effets toxiques graves et la surveillance devra donc être adaptée en conséquence, au moins pour les sous-groupes de la cohorte qui sont à risque.

Si certains sous-groupes présentent un intérêt particulier, p. ex. les femmes enceintes ou les enfants, ou s'il faut plus d'informations sur un type d'évènement particulièrement préoccupant, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le programme sur une plus longue période afin d'obtenir des données en nombre suffisant pour évaluer ces sous-groupes à un niveau de signification statistique convenable.

Sur le plan pratique, les données sont examinées à intervalles réguliers (p. ex. trimestriellement). Dans certaines circonstances, on peut observer qu'il s'avère nécessaire de prolonger la surveillance.

Surveillance conjointe du traitement de deux maladies

La tuberculose et l'infection à VIH/sida étant fréquemment retrouvées conjointement dans une même population, il peut y avoir des situations où des programmes de CEM peuvent être gérés en parallèle pour les deux maladies. Cela permet de partager les ressources et d'améliorer le rapport coût-efficacité de chaque programme. S'il apparaît que cela présente un avantage au niveau logistique dans la situation locale, il est possible d'utiliser la même batterie de questionnaires, lesquels doivent alors être adaptés pour répondre aux besoins des deux programmes de traitement.

3. Mise en œuvre

Contexte

Les programmes IMMP (*Intensive Medicines Monitoring Programme* – programme de surveillance intensive des médicaments) en Nouvelle Zélande et PEM (*Prescription Event Monitoring* – surveillance des événements liés aux médicaments prescrits) administré par la *Drug Safety Research Unit* en Angleterre sont des exemples de méthodologie de CEM reposant sur des registres de prescription. Le CEM a été utilisé dans un programme du Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) dans trois pays d'Afrique et est actuellement utilisé pour la surveillance des antipaludiques au Nigéria, en République-Unie de Tanzanie et au Zimbabwe. Une méthode similaire est utilisée avec succès en République populaire de Chine pour la surveillance des contraceptifs, y compris dans les zones rurales.

C'est au sein du CPv, de l'autorité de réglementation ou au niveau ministériel que doit être prise la décision d'entreprendre des activités de suivi des événements au sein de cohortes, décision qui peut également être encouragée par le programme de lutte contre la tuberculose et qui doit s'accompagner d'un crédit budgétaire adapté. Les activités de CEM doivent être assurées par une unité spécifique du CPv. La structure proposée pour un programme de CEM est décrite dans la Section M.3. Elle sera mieux comprise une fois que les activités spécifiques auront été exposées. Pour assurer la réussite d'une étude de CEM, celle-ci doit être mise en œuvre correctement. À cette fin, il est nécessaire de procéder de la manière suivante :

- désigner un administrateur en tant que responsable administratif de l'Unité CEM. Ce dernier sera chargé de la nomination du personnel, de l'organisation des bureaux et de la gestion des finances, en accord avec le responsable du CPv. Il devra chercher à instaurer un esprit d'équipe et à utiliser intelligemment les points forts de chacun, même si les fonctions des membres de l'équipe seront définies au préalable ;
- s'attacher à organiser un premier programme pilote. Sélectionner des sites de surveillance adaptés à la situation, disposant d'équipes formées et des ressources nécessaires pour mener un CEM.

Sensibilisation

(Voir également la Section M.4 pour plus d'informations relatives à la communication.)

En utilisant les moyens les plus appropriés, tous les partenaires doivent être pleinement informés des raisons pour lesquelles la surveillance est mise en place, de la méthodologie pour autant qu'ils soient concernés, de l'intérêt de la surveillance de l'innocuité des médicaments et des avantages du CEM, des bénéfices pour la santé de la population (grâce à l'amélioration des bénéfices et à la réduction des risques), de l'amélioration de l'efficacité des programmes de santé publique qui est envisageable, de la réduction possible des dépenses de santé pour la communauté et le gouvernement, et du fait que les programmes de CEM peuvent contribuer à améliorer les connaissances sur les médicaments antituberculeux et leur innocuité dans un pays donné et au niveau international.

4. Constitution de(s) cohorte(s)

4.1 Nombre de patients

Il est généralement recommandé d'utiliser une cohorte de 10 000 patients pour assurer un CEM. De cette manière, la probabilité de détecter un événement particulier dont l'incidence est de 1/3 000 (peu fréquent ou rare) est de 95 %. En principe, plusieurs événements sont nécessaires pour attirer l'attention sur un signal, ou pour aider à évaluer un problème. Avec une cohorte de 3 000 patients, la probabilité de détecter un événement unique dont l'incidence est de 1/1 000 est de 95 % (voir Annexe 3). Pour une évaluation significative, il est nécessaire de détecter au moins trois événements. Ce qui explique pourquoi la taille de la cohorte doit atteindre 10 000 patients. Néanmoins, la détection d'un seul événement grave peut s'avérer pertinent sur le plan clinique. Lorsqu'une étude comparative est initiée, un nombre de patients plus important est nécessaire si l'incidence naturelle d'un événement donné dans la communauté est élevée (comme c'est le cas pour la diarrhée), l'objectif étant de détecter des différences statistiquement significatives entre les traitements comparés. Un plus grand nombre de patients peut s'avérer nécessaire pour

- mettre en évidence des différences entre des patients prenant des médicaments spécifiques (p. ex. des ARV) et d'autres patients ; et
- mettre en évidence des différences entre des patients présentant et ne présentant pas d'autres problèmes de santé tels que la malnutrition.

En prenant les éléments ci-dessus en considération et en raison des problèmes complexes qui sont souvent associés aux soins cliniques des patients tuberculeux (dont certains, par exemple, sont également touchés par le VIH/sida), il semblerait judicieux de chercher à atteindre une cohorte de 15 000 à 20 000 patients.

Il existe des progiciels permettant de calculer la taille des échantillons nécessaires et d'effectuer les analyses statistiques. Le progiciel Epi Info™, qui a été dévelop-

pé par les CDC et qui peut être téléchargé gratuitement (wwwn.cdc.gov/epiinfo), contient un outil pour calculer la taille des échantillons (« StatCalc »), ainsi que d'autres utilitaires pour l'analyse statistique.

4.2 Sélection des patients

4.2.1 Logistique

Il faudra décider des lieux où les patients seront recrutés et où la surveillance sera réalisée :

- les patients peuvent être recrutés dans l'ensemble des établissements de santé impliqués dans le traitement de la tuberculose ;
- les patients peuvent être recrutés dans certains établissements de santé, représentatifs du pays tout entier, que l'on appelle des *sites de surveillance* ;
- d'un point de vue pratique, la sélection des sites de surveillance peut reposer sur la qualité de l'infrastructure, des installations et de la tenue des registres.

4.2.2 Début de la surveillance

Les patients doivent être surveillés dès le début (l'instauration) du traitement. Les sujets peuvent comprendre des patients dont le schéma thérapeutique a été modifié. Les patients déjà sous traitement stable ne doivent pas être recrutés car cela pourrait introduire un biais ou des facteurs de confusion dans l'analyse.

4.2.3 Sous-groupes présentant un intérêt

Enfants : pour déterminer les risques ou les facteurs de risque spécifiques aux enfants, la population d'utilisateurs toute entière devra tout de même être surveillée afin de pouvoir comparer les enfants aux adultes de la cohorte.

Patients atteints du VIH/sida ou d'une autre comorbidité spécifique : pour déterminer les facteurs de risque spécifiques aux patients atteints du VIH/sida ou d'une autre comorbidité, la population d'utilisateurs toute entière devra tout de même être surveillée afin de pouvoir effectuer une comparaison avec les membres de la cohorte qui ne sont pas atteints du VIH/sida ou d'une autre maladie d'intérêt.

Grossesse : si le seul intérêt de la surveillance réside dans le fait de connaître les conséquences sanitaires du traitement antituberculeux chez les femmes enceintes, la sélection des malades peut être restreinte aux femmes en âge de procréer.

4.3 Identification des patients

Il est indispensable que les patients puissent être identifiés avec précision. Si l'identification n'est pas rigoureuse, des informations seront entrées en double dans la base de données, ce qui conduira à une surestimation du nombre de sujets dans la cohorte et à des statistiques erronées, puis à des difficultés pour le suivi.

4.4 Autres données relatives aux patients nécessaires

- Date de naissance (de préférence) ou âge au moment du traitement.
- Sexe.
- Poids et taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).
- Numéro d'identification indiqué sur le dossier ou la fiche du patient attribué par le centre de soins.

4.5 Données générales

- Antécédents de maladie importante (p. ex. maladie hépatique ou rénale).
- Autres problèmes de santé présents au moment du traitement (p. ex. anémie et VIH/sida).

4.6 Témoins ou références

4.6.1 Cohortes de référence

Un programme de CEM portant sur deux (voire plus) protocoles de traitement anti-tuberculeux administrés aux malades d'une même population et qui a tenu compte des changements de médicaments peut permettre de comparer les médicaments en question. Les comparaisons peuvent être effectuées à partir de deux groupes de la même population ayant pris deux schémas thérapeutiques différents au cours de la même période ou bien à partir du même groupe de patients ayant pris différents traitements consécutifs en raison de changements de médicaments ou de schémas thérapeutiques. Les patients appartenant à des cohortes différentes ne représentant pas des témoins rigoureux, les comparaisons doivent dans ce cas être faites avec précaution en raison de la présence probable de facteurs de confusion.

4.6.2 Période de référence préalable au traitement

Il est important de pouvoir distinguer les morbidités de base présentes dans la cohorte des effets indésirables pouvant survenir à la suite du traitement. Il est par conséquent recommandé qu'au moment de l'initiation du traitement, tous les événements relatifs à la santé (y compris ceux dus à la tuberculose) qui se sont produits le mois précédent soient enregistrés en tant qu'évènements « témoins ». Si un malade vient en consultation pour faire le point en prévision d'un traitement, il faut lui donner un carnet dans lequel il pourra consigner tout évènement survenant dans la période préalable au traitement.

5. Recueil des données

5.1 Informations sur l'administration des médicaments antituberculeux

Les données suivantes seront consignées sur les questionnaires pour être entrées dans la base de données par la suite.

5.1.1 Informations sur le traitement

- Le nom de chaque médicament (le nom de marque est plus spécifique). Il convient d'utiliser les sigles standards de chaque médicament, p. ex. H pour l'isoniazide ou E pour l'éthambutol. Les noms de marque et les numéros de lots doivent être consignés, le cas échéant (voir Annexe 4, Tableau 4.1).
- Il est possible d'utiliser les sigles standards des schémas thérapeutiques pour remplir plus rapidement les questionnaires utilisés dans le CEM, p. ex. HRZE dans la phase intensive ou HR dans la phase d'entretien (voir Annexe 4, Tableau 4.2).
- Il convient de consigner la dose journalière totale pour chaque médicament, ou pour le schéma thérapeutique (si l'on ne note que celui-ci), et de préciser si des associations à dose fixe sont utilisées.
- La date du début du traitement par chaque médicament ou par le schéma thérapeutique.
- La date de l'arrêt d'un médicament ou du schéma thérapeutique.

Si l'un ou l'ensemble des médicaments ont été arrêtés temporairement pour quelque raison que ce soit, il convient de noter une date d'arrêt et une date de reprise.

5.1.2 Observance du traitement

- L'observance du traitement doit être consignée ($> 80\%$ des doses prises ou $\leq 80\%$ des doses prises).

5.1.3 Raisons de l'arrêt du traitement antituberculeux

Les raisons pour lesquelles un patient arrête son traitement sont codées comme suit : 1, événement indésirable ; 2, observance insuffisante ; 3, fin du traitement ; 4, interruption prévue ; 5, changement de médicament prévu ; 6, devenu non nécessaire ; 7, échec du traitement ; 8, grossesse ; 9, médicament en rupture de stock ; 10, coût ; 11, décision du patient ; 12, décès ; 13, perdu de vue ; 14, autre (veuillez préciser).

5.1.4 Efficacité

- L'état de santé du patient s'est-il amélioré comme on pouvait s'y attendre ? Oui ou Non.
- Si l'état de santé du patient ne s'est pas amélioré comme on pouvait s'y attendre, la personne recueillant les informations doit fournir un complément d'informations.

5.2 Médicaments concomitants

Tous les médicaments pris à court ou à long terme au cours du traitement antituberculeux doivent être répertoriés. Cela concerne également les vaccins. Les sigles standards des ARV qui sont parfois donnés concomitamment sont indiqués dans

le document *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines* (pages 97–98, téléchargeable à l'adresse apps.who.int/medicinedocs/documents/s16882e/s16882e.pdf).

Les informations suivantes doivent être notées pour chaque médicament concomitant :

- le nom du médicament ;
- s'il s'agit d'un remède traditionnel (« oui » ou « non ») ;
- l'indication thérapeutique ;
- la dose et la fréquence d'administration ;
- la date de début (s'il s'agit d'un traitement de longue durée et que la date n'est pas connue avec certitude, indiquer « longue durée ») ;
- la date de fin (indiquer « en cours » si le traitement n'est pas fini).

Il convient de préciser si des remèdes traditionnels ont été pris ou non. En effet, souvent, les patients ne connaissent pas le nom du remède traditionnel qu'ils ont pris. Pour un certain nombre de ces remèdes, plusieurs des constituants, de qualité incertaine et en quantité variable, ne sont pas bien connus. En outre, un nom similaire peut être utilisé pour qualifier des produits bien différents. Si l'analyse des résultats montrait qu'un évènement important était associé à l'utilisation d'un remède traditionnel, il faudrait mener des recherches spécifiques pour éclaircir la situation. Toutefois, si le personnel du programme de CEM et les cliniciens pensent que les malades connaissent les remèdes traditionnels classiques qui sont couramment utilisés, ces derniers peuvent être enregistrés. Cela ajoute alors une certaine spécificité, mais c'est au niveau local que doit être prise la décision de les consigner ou pas.

S'il est important d'indiquer les vaccins en tant que médicaments concomitants, c'est parce que des interactions indésirables sont susceptibles de se produire avec ces médicaments. Par ailleurs, il est intéressant de noter que la réponse aux vaccins chez les malades immunodéprimés qui ont le VIH/sida, ou ceux qui sont gravement malades, est plutôt imprévisible.

5.3 Principes régissant la notification des évènements

Un certain nombre d'effets indésirables aux médicaments antituberculeux ont été bien documentés au cours des dernières décennies (Annexe 5). Bien que les cliniciens en soit souvent totalement conscients, il convient de souligner que les évènements indésirables doivent être enregistrés dans leur intégralité, pas seulement les suspicions d'effets indésirables des médicaments. Les cliniciens ou les personnes enregistrant les données doivent recevoir la consigne de ne pas porter de jugement sur le lien de causalité. Ces évènements seront consignés sur le formulaire de début de traitement et sur le formulaire d'évaluation du traitement (Annexes 6 et 7). Il convient d'utiliser les termes ou descriptions cliniques classiques et de ne pas essayer d'utiliser la terminologie officielle en matière d'évènements indésirables (voir Section E.9). Ces termes seront ensuite entrés dans la base de données dans la

mesure où ils répondent à la définition [de cas]. Le même terme utilisé autrement et non considéré comme « défini » sera entré et considéré comme « non défini ».

5.3.1 Évènements indésirables

Il est demandé au personnel du centre de soins ou aux personnes recueillant les données du programme de CEM de signaler les évènements plutôt que les effets suspectés car il y a *toujours* des effets indésirables médicamenteux inattendus ou non reconnus. Si l'on ne signale que les effets [indésirables] suspectés, alors les effets inattendus et non reconnus ne seront vraisemblablement pas répertoriés.

5.3.2 Évènements cliniques

Tous les évènements qu'un patient donné présente doivent être consignés. Cela comprend aussi bien l'amélioration inattendue d'une maladie concomitante (évènement favorable) que les évènements indésirables.

5.3.3 Période de référence préalable au traitement

L'ensemble des évènements se produisant au cours de la période préalable au traitement doivent être consignés. S'il est possible de s'entendre avec les patients pour qu'ils notent les évènements relatifs à leur santé dans un carnet avant l'instauration du traitement antituberculeux, ces évènements doivent être enregistrés. Dans certains programmes de santé publique, les patients se sont vus remettre des cahiers, avec la consigne d'y noter et de dater tous les évènements relatifs à leur santé, tous les jours en fin de journée. Faute de carnet-patient, cette anamnèse récente devra reposer sur un interrogatoire du patient. Si ce dernier a dû se rendre au centre de soins pour l'évènement ou les évènements concerné(s) (p. ex. en cas de paludisme), les registres cliniques peuvent être utilisés également. Ces évènements témoins seront consignés dans le « formulaire de début de traitement ». C'est au personnel clinique de déterminer la durée de la période de référence. Si des dossiers cliniques de bonne qualité peuvent être obtenus et que les patients sont en mesure de tenir à jour un carnet sur leur état de santé, il serait souhaitable que la période dure au moins un mois.

5.3.4 Évaluation du traitement

Lors des visites de suivi, tout nouvel évènement ou toute aggravation d'affections préexistantes survenu(e) depuis le début du traitement doit être inscrit(e) dans le « formulaire d'évaluation du traitement ».

5.4 Types d'évènements

Les professionnels de la santé ou les personnes recueillant les données du programme de CEM doivent être chargés de relever les types d'évènements suivants :

- tous les **nouveaux** évènements, même mineurs ;
- l'**évolution** d'une affection préexistante ;

- les **variations** anormales des tests de laboratoire par rapport à un examen précédent ;
- un manque d'**efficacité** ;
- une **hospitalisation** ou la prolongation d'une hospitalisation, avec la date et la raison ;
- la première observation d'une **grossesse**, quel que soit le stade ;
- l'allaitement d'un nourrisson par une mère sous traitement antituberculeux (**exposition pendant l'allaitement**) ;
- les **accidents** ;
- tous les **décès**, avec la date de survenue et la cause ;
- les **interactions** éventuelles :
 - inclure les médicaments pharmaceutiques et les remèdes traditionnels,
 - rappeler les contraceptifs hormonaux utilisés et les quantités d'alcool consommées,
 - garder à l'esprit la possibilité d'interactions aliment-médicament.

5.5 Informations relatives aux évènements

Généralement, il suffit de donner une brève description de chaque évènement. Par la suite, un évaluateur médical examinera ces descriptions et utilisera la terminologie standard relative aux évènements indésirables à ce moment-là. Le clinicien n'a pas besoin de connaître la terminologie standard relative aux évènements, ni de s'y référer.

5.6 Formulaire de notification (questionnaires)

Dans la pratique, deux questionnaires sont disponibles pour assurer la surveillance du patient (Annexes 6 et 7). Le *formulaire de début de traitement* (Annexe 6) permet de consigner les informations sur le patient, les affections antérieures importantes, les traitements en cours et le traitement antituberculeux prescrit, les comorbidités, les résultats des tests de laboratoire et les évènements survenus au cours de la période témoin préalable au traitement. Le *formulaire d'évaluation du traitement* (Annexe 7) permet de consigner tous les évènements qui se sont produits, ou qui sont encore présents, depuis la précédente évaluation. Un nouveau questionnaire de suivi doit être rempli lors de chaque visite de suivi. Un évènement persistant peut être enregistré sur plusieurs questionnaires, mais dans l'analyse, il ne sera comptabilisé qu'une fois, sauf s'il a disparu et qu'un autre épisode s'est déclaré par la suite (p. ex. rechute d'un cas de tuberculose). Le noter une autre fois permet de suivre son évolution dans la base de données. Si une femme signale qu'elle est enceinte lors d'une visite de suivi, cela peut être consigné dans le formulaire de suivi.

Il peut s'avérer nécessaire d'adapter les questionnaires localement. Ils doivent notamment comporter un logo conforme et être rédigés dans la langue locale.

Même si le format du questionnaire peut être adapté en fonction des préférences locales, il est important de ne pas modifier les champs de données. Cela permettra de procéder à l'agrégation des données de l'ensemble des régions ou des pays, et d'effectuer des comparaisons sérieuses. L'agrégation des données au niveau international permettra également d'effectuer des analyses statistiques plus puissantes à partir d'effectifs plus grands issus de l'ensemble des cohortes.

5.7 Collecte des données

Souvent, les centres spécialisés et autres dispensaires prenant en charge les patients atteints de tuberculose manquent de ressources et sont surchargés. Il est par conséquent primordial d'éviter d'alourdir la tâche déjà bien pénible des cliniciens et des agents de santé qui font fonctionner les centres de soins. Pour ce faire, il convient d'obtenir des données qui permettront :

- d'identifier les facteurs de risque des effets [indésirables] graves. Cela permettra de mieux sélectionner les médicaments pour un patient donné et d'éviter la survenue d'effets indésirables invalidants et onéreux ;
- de repérer rapidement des effets indésirables médicamenteux non reconnus comme tels jusque-là, ce qui permettra de prendre des mesures qui limiteront l'impact de ces problèmes dans la population de patients et le battage médiatique pouvant apparaître lorsque l'on tarde à déceler ces effets ;
- d'évaluer l'innocuité relative des différents médicaments et schémas thérapeutiques.

5.7.1 Planification

- Les administrateurs et les responsables des programmes doivent avoir connaissance de ces avantages et prévoir les ressources nécessaires à la pharmacovigilance.
- Le CEM peut fournir plus d'informations que la notification spontanée, et relativement rapidement.

5.7.2 Le recueil des données

Avec le CEM, les données sont en général recueillies à partir des registres établis après chaque visite des malades. Lorsque les centres de soins disposent d'un système adapté pour consigner les événements, cela peut être fait en même temps que la surveillance du traitement antituberculeux, ce qui peut nécessiter de recueillir des types d'événements qui ne sont pas consignés en temps normal (voir la section E.1 pour les événements à consigner). Le personnel clinique devra être formé pour réaliser ce relevé plus complet des événements et devra comprendre que ce processus va au-delà des conseils que l'on trouve souvent dans les recommandations visant à maintenir le recueil des données au strict minimum. L'ensemble des données relatives aux événements sont nécessaires.

- Le recueil des données à partir d'un carnet-patient doit être réalisé en présence du patient. Cela permet notamment de clarifier la signification de certaines informations.

- Le recueil des évènements à partir de registres existants doit être réalisé dans les plus brefs délais après la consultation du patient.
- Le recueil doit être effectué par un professionnel de la santé qui connaît bien la terminologie clinique (p. ex. un infirmier) et cette personne doit être formée et engagée spécifiquement pour ce travail (avec le titre de « Responsable du recueil des données »).
- Dans les sites où les données sont informatisées, il peut être possible d'enregistrer ou d'extraire les données nécessaires par voie électronique. Il est vivement recommandé d'avoir recours à des dossiers numériques car cela facilite le stockage et l'accès.

Lorsque les registres cliniques ne se prêtent pas à l'extraction requise des données, il peut être nécessaire, en accord avec le personnel clinique, d'adapter la manière dont le travail est organisé au niveau local pour libérer les cliniciens de la lourde tâche du recueil des informations et/ou de fournir un appui pour s'adapter au site local. Il est possible de procéder selon les exemples suivants :

- données non cliniques (p. ex. numéro d'identification et données démographiques du patient) consignées par le personnel d'appui et données cliniques consignées par les cliniciens ;
- données non cliniques consignées par le personnel d'appui et données cliniques, indiquées verbalement par le clinicien au cours de la consultation, consignées par une personne formée chargée du recueil des données ;
- ensemble des données sur les médicaments consignées par le pharmacien ou un aide-pharmacien ;
- entretiens effectués par un membre du personnel d'appui formé pendant que les patients attendent d'être vus par le clinicien. Il est possible d'élaborer des listes de contrôle standard de manière à ce que les enquêteurs n'oublient pas de questions importantes.

Lorsque la charge de travail d'un centre de soins ne peut pas supporter un recueil quotidien des données, il peut être préférable d'exercer la surveillance uniquement à des moments spécifiques, p. ex. tous les matins, certains jours de la semaine comme les mardis et les jeudis, ou bien pour les 20 premiers patients de la journée.

5.7.3 Questionnaires permettant le recueil des données

Il faut envisager d'imprimer les questionnaires sur du papier autocopiant, sous forme de carnets ou de blocs, en gardant à l'esprit les éléments suivants :

- les deux questionnaires nécessitent des carnets/blocs distincts ;
- il serait commode que les carnets/blocs aient chacun une couleur spécifique ;
- les formulaires doivent être aussi attrayants et professionnels que possible. Cela indique que le système est organisé de façon professionnelle et encourage la participation au programme ;

- lorsque les formulaires sont remplis au centre de soins, l'agent de coordination du CEM du centre de soins doit envoyer le premier feuillet de chaque formulaire au CPv pour que les données soient traitées et le duplicata doit être conservé au sein de l'établissement de santé avec le dossier du patient, si possible, ou dans un autre endroit bien défini ;
- la collecte, le stockage et la transmission de ces formulaires nécessitent la mise en place d'un mode opératoire normalisé (MON). Supervisé comme il se doit, un MON doit permettre de :
 - réduire le risque de perdre les formulaires,
 - conserver les duplicatas des questionnaires dans l'établissement de santé pour consultation ultérieure,
 - transmettre les questionnaires au CPv rapidement après qu'ils ont été remplis et permettre au gestionnaire des données du programme de CEM d'instaurer des procédures permettant de diminuer le nombre de questionnaires de suivi non reçus en temps voulu.

5.8 Fréquence et durée de la surveillance

5.8.1 Surveillance régulière

- La fréquence à laquelle les données de suivi seront recueillies dépendra du calendrier habituel des évaluations et du suivi au centre de soins.
- Si l'on demande aux patients de venir tous les mois ou à une autre fréquence, les événements doivent être consignés lors de ces visites programmées, sur les « formulaires d'évaluation du traitement ».
- Il est possible de modifier cette procédure après concertation entre l'équipe du programme de CEM et l'équipe soignante. Il faudrait envisager de mettre en place un procédé local pour remplir les questionnaires lors des visites non programmées qui ont lieu en cas de pathologies aiguës : plutôt que de remplir les questionnaires dans ces circonstances, il devrait être possible de recenser et consigner ce type d'évènements au cours d'un rendez-vous ultérieur déjà programmé.

5.8.2 Fin de la surveillance régulière

- Le programme de surveillance doit se poursuivre jusqu'à ce que la taille de la cohorte qui a été convenue soit atteinte et que les patients arrivent à la fin de leur traitement.
- Les données issues de la surveillance doivent être analysées et examinées à intervalles réguliers, tous les 3 mois au minimum. Cela permet de repérer les tendances et de pouvoir revenir sur tout problème particulier (p. ex. déterminer l'issue finale d'une toxicité grave).
- Étant donné que des effets [indésirables] peuvent apparaître tardivement, il est recommandé de poursuivre la surveillance régulière pendant toute la durée du traitement des patients, même s'il s'agit d'un traitement de longue durée.

5.8.3 Prolongation du programme de surveillance

Il existe un certain nombre de raisons pour lesquelles il pourrait s'avérer judicieux de prolonger le programme de surveillance. Si l'on a besoin de plus d'informations sur certains sous-groupes de la cohorte, on peut décider de prolonger le programme afin d'augmenter les effectifs de ces sous-groupes et améliorer ainsi la puissance statistique pour les analyses. Cela peut s'appliquer, par exemple, dans les situations suivantes :

- malades présentant des comorbidités spécifiques particulièrement intéressantes, p. ex. VIH/sida et hépatite : pour mieux détecter des interactions entre les traitements et fournir plus de données sur l'évolution de l'état de santé des patients ;
- enfants : pour répertorier les effets indésirables des médicaments et les facteurs de risque spécifiques aux enfants avec plus de précision. La comparaison avec les adultes de la cohorte peut ne pas être probante si le nombre d'enfants dans la cohorte originale est petit ;
- utilisation de différents schémas thérapeutiques : pour comparer leur sécurité relative ;
- femmes en âge de procréer : prolonger la surveillance de ce groupe peut être nécessaire pour avoir accès à un plus grand nombre de femmes enceintes sous traitement et évaluer l'issue des grossesses par la suite.

5.8.4 Suivi des patients ne se rendant pas au centre de soins

Il convient d'instaurer une bonne coordination entre l'équipe du programme de CEM et les agents de santé du centre de soins si l'on veut obtenir des informations sur tous les événements, dont les effets indésirables sévères ou graves, auxquels sont confrontés les patients qui ne sont plus mobiles et sont incapables de se rendre au centre de soins, qui ont été admis à l'hôpital, sont décédés ou ont été perdus de vue pour une raison ou pour une autre. Pour faciliter ce travail, un MON doit être développé.

5.9 Comment et où envoyer les questionnaires remplis ?

Les questionnaires remplis doivent être envoyés au centre régional ou national de pharmacovigilance, ou, s'il n'en existe pas, à l'unité dédiée au CEM au sein du programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT), selon la procédure qui a été décidée au niveau local. Les événements seront alors évalués et les informations entrées dans une base de données. Le mode d'envoi des questionnaires doit être défini avec chaque établissement de santé, allant des hôpitaux aux dispensaires ruraux, et un MON doit être préparé pour chaque établissement. Il peut s'avérer judicieux que les dispensaires ruraux envoient leurs rapports aux hôpitaux de district et que les hôpitaux de district les envoient à des hôpitaux de référence, lesquels les enverront alors au CPv. Néanmoins, il est possible que d'autres méthodes soient plus adaptées à la situation locale. Une chaîne de communication appropriée doit être mise en place et toute personne impliquée doit en être avisée. Les question-

naires doivent être stockés en lieu sûr de manière à ce que des personnes étrangères au service ne puissent pas y avoir accès. Une fréquence adaptée, p. ex. hebdomadaire, doit être définie pour l'envoi des rapports et c'est à une personne qualifiée que doit revenir le rôle de vérifier la transmission des rapports le long de la chaîne (p. ex. le Coordonnateur sur le terrain). Un MON doit être préparé et communiqué à chaque personne impliquée.

5.10 Couplage des dossiers

Le cas échéant, le couplage des dossiers peut être utilisé pour compléter ou vérifier une information indiquée sur les questionnaires du programme de CEM. Il s'agit de recherches informatiques sur plusieurs bases de données sanitaires à l'aide d'identifiants patients uniques. L'identifiant unique d'un patient (ou numéro de santé national) doit être utilisé au niveau national pour que des recherches dans les registres nationaux des décès ou des maladies puissent être effectuées. Le numéro de santé permettant d'identifier le patient doit être enregistré avec les informations sur le patient dans la base de données de la cohorte. Il est possible d'effectuer des recherches à l'aide des identifiants de santé dans les bases de données suivantes, par exemple :

- registre des décès ;
- registre des anomalies congénitales ;
- registres du cancer ;
- autres registres spécialisés, tel que registres de la tuberculose ou du sida.

À défaut de numéros nationaux, d'autres numéros d'identification (p. ex. numéro d'enregistrement à l'hôpital) peuvent être enregistrés, le cas échéant, dans les données sur les patients de la cohorte. Il est alors possible d'utiliser ces numéros pour effectuer des recherches dans les registres tenus par l'hôpital (p. ex. un hôpital universitaire) ou un autre établissement disposant de registres sanitaires (ou de registres des maladies).

6. Base de données pour le CEM

6.1 Choix de la base de données

CemFlow

Le centre de surveillance d'Uppsala, UMC, a mis au point CemFlow, un outil permettant d'entrer des données dans une base de données en ligne qu'il gère lui-même pour le CEM. En cas de connexion Internet instable ou de faible bande passante, l'outil permet de saisir les données hors connexion. Les données peuvent être téléchargées vers la base de données du programme de CEM lorsque la connexion fonctionne bien, ou à partir de sites où elle fonctionne bien. L'utilisation de CemFlow est régie selon les mêmes principes que VigiFlow qui est utilisé pour la notification spontanée (voir Section C.10). En plus des avantages qui ont été présentés pour VigiFlow, les éléments suivants sont particulièrement utiles :

- CemFlow permet la saisie tant des données concernant la cohorte que des événements ;
- CemFlow permet également d'effectuer une compilation standardisée des données et les analyses statistiques qui ont été considérées comme indispensables pour les données relatives au CEM ;
- CemFlow est doté de sa propre terminologie, y compris la terminologie relative aux événements rencontrés dans le CEM. L'utilisation de cette terminologie est indispensable pour travailler au sein du Programme mené en collaboration avec l'OMS ;
- CemFlow dispose d'un écran Évaluation qui rassemble l'ensemble des données nécessaires pour l'évaluation du lien [entre un médicament et un événement]. Cela permet d'évaluer les relations médicament-événement de manière standardisée ;
- CemFlow a été conçu pour être utilisé avec les questionnaires du CEM ;
- avec CemFlow, il est possible de procéder à l'agrégation de données internationales et d'effectuer des comparaisons valides et utiles ;
- ces données agrégées permettent également de faire des analyses avec une puissance statistique plus élevée et de détecter des signaux de manière plus fiable à l'aide de l'exploration des données ;
- CemFlow comprend une section Documents qui contient les questionnaires et leurs instructions d'utilisation.

A partir de 2014, l'outil CemFlow ne sera plus proposé aux programmes nationaux par UMC.

En l'absence de connexion Internet :

- il est possible d'avoir recours à une base de données relationnelle telle que Microsoft Access, mais cela nécessite des compétences techniques particulières ;
- des bases de données créées ad hoc peuvent être programmées à l'aide d'un logiciel tel que SAS®. Cela ne peut se concevoir sans un spécialiste de ce logiciel.

6.2 Éléments et champs de données

6.2.1 Quelques informations à propos des éléments et champs de données

Les champs à inclure dans la base de données doivent permettre l'entrée de tous les éléments de données présents dans les questionnaires. Une partie des données issues des questionnaires nécessitent l'emploi de termes et de codes provenant d'un dictionnaire, ce qui est aussi le cas pour l'évaluation du lien [entre le médicament et l'événement] (voir Section G).

6.2.2 Données démographiques et identifiants des patients.

Prestataire de soins

- District
- Unité de soins
- Clinicien ou équipe soignante
- Numéro de dossier du patient
- Lieu de l'entretien (p. ex. dispensaire, domicile, téléphone)

Patient

- Nom : prénom et nom de famille
- Numéro d'identification unique
- Adresse ou coordonnées
- Numéro de téléphone du contact
- Sexe
- Date de naissance (de préférence), ou âge si la date de naissance n'est pas connue
- Poids et taille
- Statut de grossesse, s'il y a lieu

Numéros d'identification des patients

Un patient dispose en général d'au moins deux numéros d'identification qui lui permettent d'être identifié avec précision. Cela permet d'éviter de confondre plusieurs patients dans la base de données et de faire en sorte que les données soient attribuées au bon patient. L'utilisation de numéros d'identification permet également de faire en sorte que les effectifs des cohortes et, par voie de conséquence, les statistiques dérivées des données restent corrects.

Numéro d'identification national unique

Il est recommandé d'utiliser un numéro d'identification unique. Bien des pays ont déjà recours à un numéro d'identification unique attribué à vie à une personne et utilisé à des fins administratives. Dans ce cas, ce numéro doit être utilisé car il permettra d'identifier les malades avec précision et d'effectuer le couplage des dossiers. Il s'agit d'un numéro qui ne changera pas en fonction du lieu où le patient va suivre son traitement. Dans l'idéal, il convient d'utiliser un numéro de santé national, s'il en existe un. Sinon, si possible, il faut utiliser un autre numéro d'identification national, p. ex. le numéro de la carte nationale d'identité ou du certificat de naissance. C'est aux administrateurs des programmes nationaux de déterminer le type de numéro d'identification unique qu'il convient d'utiliser.

Numéro de dossier clinique

Le numéro de dossier clinique est un numéro utilisé pour les dossiers médicaux dans les établissements de santé. Il peut être différent d'un hôpital ou d'un dispensaire à un autre pour un même malade. Ce numéro est nécessaire pour que les dossiers du bon malade puissent être retrouvés facilement en cas de demande d'informations complémentaires.

- Les deux numéros doivent être indiqués sur les questionnaires.
- Dans les analyses et en cas d'échange d'informations à travers le pays, utiliser uniquement les numéros d'identification (sans les données personnelles) aide à préserver l'identité des patients et à garantir la confidentialité des données. Les numéros d'identification ne font pas partie des données publiées.

6.2.3 Médicament(s)

- Nom : nom de marque ou générique, le nom de marque est parfois plus utile.
- Indication thérapeutique : pour la tuberculose, indiquer s'il s'agit d'un traitement ou d'une prévention.
- Observance (du traitement antituberculeux).
- Dose : la dose journalière totale (ou le nombre de fois où la forme pharmaceutique est prise par jour) et le nombre de jours par semaine où le traitement est pris.
- Date de début.
- Date de fin ou d'interruption du traitement.
- Date de la réduction de dose.
- Date de la réexposition (le cas échéant).
- Médicaments concomitants avec des précisions sur le mode d'administration, les dates du traitement et les indications thérapeutiques.

6.2.4 Évènements

- Description de l'évènement (sous forme de texte libre).
- Date de survenue.
- Effet du déchallenge (arrêt du médicament).
- Effet de la réexposition (le cas échéant).
- Sévérité.¹

¹ La sévérité (ou intensité) est indiquée comme suit : légère, modérée ou sévère (voir également Section E.9.6).

- Gravité de l'évènement.
- Issue de l'évènement (sous forme codée).¹

6.2.5 Coordonnées de l'agent de coordination du CEM

L'agent de coordination du CEM est la personne clé du programme dans l'établissement de santé.

- Nom.
- Fonction (médecin, infirmier/ère, etc.).
- Numéro de téléphone.

6.2.6 Autres données

L'ensemble de ce qui est mentionné ci-dessus se rapporte aux éléments de données qui sont indiqués dans les questionnaires utilisés dans les centres de soins. D'autres informations sont enregistrées au CPv au moment de la saisie des données et au cours de l'évaluation ultérieure des évènements. Il s'agit notamment des informations suivantes :

- le numéro du rapport. Chaque « formulaire d'évaluation du traitement » dans lequel des évènements sont consignés doit recevoir un numéro de rapport et ce numéro doit être entré dans la base de données en même temps que les évènements. La numérotation des rapports du CEM doit correspondre au système de numérotation des rapports de sécurité de cas individuels du CPv ;
- les termes appropriés sélectionnés à partir du dictionnaire des évènements lorsque lesdits évènements sont revus par l'évaluateur [médical] ;
- l'évaluation du lien.

7. Optimiser le taux de notification

7.1 Préparer le terrain

Lors de l'ensemble des phases de planification et des activités de communication avec les professionnels de la santé, les agents de santé et le personnel de santé publique, il est important d'essayer d'instituer une culture de la collaboration : travailler ensemble pour réussir à encadrer le traitement antituberculeux de la manière la plus sûre possible pour les patients.

7.2 Écarter les obstacles à la notification

Pour écarter les obstacles, il convient d'envisager les moyens suivants :

- disposer d'une quantité suffisante de questionnaires immédiatement disponibles ;

¹ R1, guéri/résolu ; R2, en cours de guérison/résolution ; S, guéri avec séquelles ; N, non guéri/non résolu ; D, décès ; U, inconnu.

- veiller à ce que chacun soit correctement informé de l'importance et de l'utilité du CEM, et comprenne les grands principes de la méthodologie ;
- faire en sorte de remplir les questionnaires en perturbant au minimum le déroulement normal des procédures cliniques au sein du centre de soins ;
- ne demander que des informations qui sont absolument nécessaires pour les besoins de la pharmacovigilance ;
- ne pas demander d'informations qu'il faut beaucoup de temps pour trouver, p. ex. des numéros de lot, à moins que cela soit très important. Il est possible d'indiquer les numéros des lots dans les questionnaires, mais si leur recueil s'avère être un obstacle à la notification, il faut décider de ne pas les consigner dans le cadre du programme.

7.3 Autres établissements de santé

Les patients peuvent avoir besoin de se rendre dans d'autres établissements de santé que le centre de soins qu'ils fréquentent d'ordinaire pour leur traitement antituberculeux. Pour que la notification des événements soit complète, ces autres établissements doivent également signaler l'ensemble des événements relatifs à la santé auxquels les patients sont confrontés. Il est recommandé de donner aux patients une carte d'identification ou une carte du programme (carte « CEM ») demandant à tout autre professionnel de la santé de prendre contact avec le centre de soins habituel du patient et de l'informer du ou des problème(s) rencontré(s), de sorte que ces derniers puissent être ajoutés aux informations du patient et inclus au programme de surveillance. La carte d'identité du patient tuberculeux peut être adaptée à cette fin (voir Annexe 8). La carte doit être conçue au niveau local et imprimée dans la langue locale.

7.4 Retour d'information

Si les professionnels de la santé et les agents de santé reçoivent un retour d'information pertinent, cela favorisera une bonne participation. Les personnels de santé auront besoin que le CPv ou le centre responsable du CEM leur envoie régulièrement des informations, lesquelles doivent être rationnelles et utiles pour leur travail. Il est important d'organiser des réunions de temps à autre pour discuter des résultats.

8. Conseils et informations pratiques

8.1 Ne pas trop en demander

- Plus on en demande, moins on reçoit.
- Alors qu'il est indispensable de signaler tous les événements, il convient d'évaluer avec soin la nécessité d'informations supplémentaires.

- Plus il y a de données, plus la charge de travail et les frais sont importants. Seules les données qui vont être analysées doivent être recueillies.
- Il vaut mieux demander certaines informations dans le cadre du suivi, lorsque l'on peut en expliquer la nécessité et que l'on s'intéresse déjà au problème.

8.2 Évènements non graves

Il est important de répertorier également les évènements qui ne sont pas graves pour les raisons suivantes :

- ils peuvent être le reflet d'un problème sous-jacent grave ;
- ils peuvent avoir des conséquences sur l'observance du traitement, p. ex. les nausées ;
- s'ils sont fréquents, ils peuvent avoir plus d'importance pour la santé publique que les problèmes graves, mais rares ;
- pour les cliniciens, il est souvent plus facile de consigner tous les évènements que de se souvenir d'instructions spécifiques (et s'ils ne s'en souviennent pas, ils ne procèdent pas au recueil des données).

8.3 Avoir l'esprit ouvert

- Les prévisions en matière de sécurité sont peu fiables si elles ne reposent que sur la notification spontanée.
- Des effets inattendus vont se produire.
- Éviter d'avoir des idées préconçues au sujet de la sécurité.
- **Toutes les données relatives aux évènements** doivent être recueillies et analysées de manière totalement objective.

8.4 Protection des données personnelles

En prenant des précautions élémentaires visant à conserver la confidentialité des données, les patients accorderont une plus grande importance aux problèmes d'innocuité. La sécurité et la confidentialité des données sont des impératifs majeurs. Il serait contraire à l'éthique de ne pas appliquer ces méthodes [de pharmacovigilance active] qui sont indispensables pour évaluer l'innocuité des médicaments et protéger les patients, et d'autres dispositions d'ordre éthique ne devraient pas nuire à la mise en place du CEM, ni amoindrir sa fonctionnalité. Les aspects éthiques sont abordés dans la Section M.2.

9. Évaluation médicale

Le centre de surveillance doit assurer les activités suivantes dans le cadre de l'évaluation médicale :

- revoir les aspects cliniques des évènements et déterminer la terminologie appropriée ;
- estimer le délai d'apparition de chaque évènement ;
- indiquer les résultats du déchallenge et de la réexposition (le cas échéant) ;
- estimer la sévérité et la gravité ;
- vérifier l'issue de chaque évènement ;
- pour chaque évènement, s'attacher à évaluer le lien avec le(s) médicament(s), s'agissant de la première étape pour établir la causalité.

9.1 L'évènement doit être spécifique pour être acceptable pour la notification

Par exemple, on signale parfois des « maux d'estomac », mais cette description est trop vague. Elle pourrait faire référence à une dyspepsie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, ou à d'autres évènements bien spécifiques. « Étourdissements » est un évènement qui est fréquemment consigné, mais il peut désigner soit des vertiges, soit un malaise, deux manifestations bien différentes, et en raison de ce manque de spécificité, il ne devrait pas être utilisé.

9.2 Déterminer le terme descriptif de l'évènement approprié

L'examen des informations relatives aux évènements décrits dans les questionnaires doit être réalisé par une personne possédant des compétences cliniques (le Responsable médical du CEM) dans l'unité du CPv dédiée au suivi des évènements au sein de cohortes. En premier lieu, il faut déterminer la catégorie clinique (l'équivalent de la classe de systèmes d'organes) dans laquelle il serait le plus approprié de consigner l'évènement, p. ex. système digestif ou appareil respiratoire. Ensuite, dans cette catégorie clinique, il faut choisir le terme le plus approprié dans le dictionnaire des évènements du CEM. Avec CemFlow, les termes sont disponibles en ligne et peuvent être facilement affichés et choisis. Toutefois, s'il ne semble pas y avoir de terme approprié pour un évènement donné, un nouveau terme peut être entré. Dans ce cas, il convient de sélectionner un terme médical standard à partir de la classification CIM-10, d'un autre dictionnaire (p. ex. MedDRA ou WHO-ART), d'un manuel ou de la littérature. Ce terme supplémentaire est examiné au cours de la mise à jour du dictionnaire et ajouté au dictionnaire s'il est approuvé. Dans le cas contraire, un autre terme approprié est utilisé. Des définitions seront ajoutées, le cas échéant. S'il n'est pas possible d'utiliser CemFlow, les termes sélectionnés devront être consignés manuellement sur une feuille de codage pour saisir les données ultérieurement (voir Section F et Annexe 9).

9.3 Le dictionnaire des évènements

Un dictionnaire des **évènements** s'avère nécessaire car les dictionnaires dont on dispose sont des dictionnaires d'*effets* concernant la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux suspectés, et non des dictionnaires d'*évènements*. Il est important d'utiliser des termes normalisés de façon à ce que les données puissent être comparées entre les programmes de CEM qui sont organisés dans différentes régions ou pays et/ou à différents moments. Un dictionnaire des évènements spécifique est nécessaire car de nombreux évènements ne seront pas des effets. Souvent, la terminologie relative aux évènements n'est pas retrouvée dans les dictionnaires des effets [indésirables] classiques (p. ex. WHO-ART et MedDRA). Il convient de consigner les évènements cliniques plutôt que les effets suspectés afin de pouvoir déceler les effets inattendus.

La surveillance des évènements associés à l'utilisation de nouveaux médicaments dans les pays en développement nécessitera de nombreux nouveaux termes qui ne sont pas dans les dictionnaires d'effets [indésirables] classiques (occidentaux) en raison :

- des associations spécifiques de médicaments antituberculeux utilisés dans les schémas thérapeutiques standardisés notamment dans les pays à ressources limitées ;
- des différents médicaments d'usage courant en pratique médicale qui sont administrés concomitamment au traitement antituberculeux, p. ex. les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en cas de paludisme ;
- des différentes comorbidités, p. ex. la malnutrition ou les infestations parasitaires ;
- du recours fréquent aux remèdes traditionnels ;
- des différences en matière d'appartenance ethnique, d'alimentation et de conditions de vie.

Un dictionnaire des évènements spécifique au CEM doit pouvoir être rapidement préparé pour satisfaire aux besoins ci-dessus.

9.3.1 La structure du dictionnaire

Les termes descriptifs des évènements sont organisés selon une structure hiérarchique à cinq niveaux qui regroupe les termes dans des catégories (ou groupements) reliées sur le plan clinique jusqu'au niveau le plus bas. Les trois premiers niveaux correspondent à des termes de groupement (catégorie clinique, changement anatomique/fonctionnel, sous-groupe clinique). Les termes descriptifs des évènements rentrent dans ces groupes en tant que termes primaires et termes secondaires. Le second terme de groupement (changement anatomique/fonctionnel) contient le terme « changement » car le CEM ne consiste pas uniquement à consigner la présence d'un évènement, mais également les variations par rapport à un état précédent. La structure est utilisée de manière à pouvoir compiler et pré-

senter les événements d'une manière cliniquement pertinente. Les principales catégories cliniques sont indiquées dans l'Annexe 10. Elles comprennent notamment le décès, l'exposition durant la grossesse, l'exposition durant l'allaitement et les médicaments concomitants. Elles seront affichées de manière systématique après une compilation automatisée.

9.3.2 L'intérêt clinique et épidémiologique du dictionnaire

Les données relatives aux événements sont classées par codes de manière à pouvoir créer une compilation clinique des événements permettant de visualiser le profil de morbidité dans la cohorte.

Les événements apparentés étant regroupés, la compilation apporte un éclairage au niveau clinique permettant une détection rapide des signaux. Les événements compilés peuvent être présentés sous forme de liste avec des taux pour chaque événement et pour le groupement auquel il appartient. La compilation des événements dès la période témoin donne une vue d'ensemble de la morbidité de base dans la communauté, ce qui peut être utilisé pour faciliter l'évaluation des événements enregistrés après le début du traitement.

9.4 Mise à jour du dictionnaire

Les évaluateurs médicaux des rapports peuvent ajouter de nouveaux termes dans la base de données nationale du CEM, mais lorsque les rapports contenant ces nouveaux termes sont transmis au centre UMC, les nouveaux termes seront signalés afin d'être examinés par un comité de normalisation central qui donnera un retour sur les termes approuvés. S'il y a lieu, ce comité s'entretiendra avec les experts de la tuberculose de l'OMS de manière à déterminer le meilleur terme. Le dictionnaire devra pouvoir être modifié rapidement afin de répondre aux besoins quotidiens des programmes de surveillance des événements. Certaines définitions sont intégrées au dictionnaire et d'autres seront ajoutées pour que les termes restent aussi spécifiques que possible. Pour la terminologie spécifique à la tuberculose, il conviendra de demander les définitions aux spécialistes de la tuberculose de l'OMS. Tout nouveau terme décrivant un *effet [indésirable]* (à distinguer des termes relatifs aux incidents) que l'on estime nécessaire sera inclus dans le dictionnaire WHO-ART et rapproché du dictionnaire MedDRA. Si le dictionnaire MedDRA ne contient pas les termes correspondants, une demande sera faite pour qu'ils soient inclus.

9.5 Gravité

Chaque événement doit systématiquement être enregistré en tant que « non grave » ou codé pour décrire la raison de sa classification sous « grave ». Les codes standards sont N, non grave; H, hospitalisation (nouvelle ou prolongation) ; P, incapacité permanente ; C, anomalie congénitale ; L, engageant le pronostic vital ; D, décès (voir Annexe 9).

9.6 Sévérité

La sévérité est différente de la gravité. Le degré de sévérité reflète l'intensité de l'évènement. Un malade peut souffrir d'un évènement sévère qui n'est pas grave, p. ex. de prurit. La sévérité est une appréciation subjective du patient et/ou du clinicien. Mais même subjective, il n'en reste pas moins utile de répertorier des effets susceptibles d'avoir des conséquences sur l'observance du traitement. Il n'existe pas de consensus international sur l'utilisation du terme sévérité, mais le système de notation adopté pour une partie des programmes de santé publique de l'OMS et le CEM utilise les termes « légère », « modérée » ou « sévère ».

9.7 Issue de l'évènement

En principe, enregistrer l'issue de l'évènement consiste à copier l'issue telle qu'elle indiquée sur le questionnaire, mais parfois, un jugement clinique est nécessaire, p. ex. lorsque l'on consigne les décès. Les types d'issue à enregistrer, ainsi que leurs codes respectifs, sont les suivants : R1, guéri/résolu ; R2, en cours de guérison/résolution ; S, guéri avec séquelles ; N, non guéri/non résolu ; D, décès ; U, inconnu (voir également l'Annexe 7).

9.8 Modes opératoires normalisés pour le CEM

La rédaction des MON doit tenir compte des éléments suivants :

- **quoi** : que faudra-t-il faire ?
- **qui** : qui le fera ?
- **où** : à quel endroit cela sera-t-il fait ?
- **quand** : à quel moment cela sera-t-il fait ?
- **comment** : par quels moyens cela sera-t-il fait ?

La liste ci-après ne doit pas être considérée comme une liste exhaustive car en fonction des situations données, d'autres tâches et fonctions peuvent nécessiter des MON pour être effectuées de manière satisfaisante (voir également l'Annexe 11) :

- la distribution et le renvoi des formulaires de notification spontanée remplis ;
- la distribution des questionnaires du CEM (pour le suivi classique) aux sites de surveillance, la gestion des questionnaires dans les sites (notamment le stockage des questionnaires remplis en lieu sûr) et le renvoi des questionnaires à l'Unité CEM ;
- la notation standardisée du traitement antituberculeux (dont les doses) sur les formulaires de notification spontanée et les questionnaires du CEM, l'objectif étant de faciliter la notification, mais également de faire en sorte qu'elle soit très précise ;

- la numérotation, le remplissage et la vérification des questionnaires dans les centres de soins ;
- le suivi des patients qui ne se rendent pas au dispensaire et le recueil de tous les événements ;
- pour les femmes enceintes, la notification doit mentionner quand l'enfant est né d'une mère sous traitement antituberculeux ;
- le suivi des enfants à plus long terme (à 3 mois et à 1 an) ;
- la réception des questionnaires à l'Unité CEM, avec l'attribution d'un numéro de rapport à chaque questionnaire et la saisie des données ;
- la prise de contact avec les établissements de santé lorsque les questionnaires de suivi pour des patients donnés n'arrivent pas dans les délais ;
- la compilation et l'analyse des événements ;
- l'analyse et le suivi des données concernant des catégories particulières : événements graves, grossesse, exposition durant l'allaitement, décès, manque d'efficacité ;
- la communication et la coordination entre le personnel du CEM et le personnel du CPv (s'ils sont différents) au bureau central et l'inclusion des effets [indésirables] identifiés par le CEM dans la base de données nationale ;
- l'évaluation médicale des événements ;
- la communication des résultats aux autorités de réglementation, au comité consultatif, aux agents de santé participant au programme et aux professionnels de la santé en général.

F. Traitement des données

Les données doivent être précises (« propres »). Un processus de validation est souvent nécessaire pour s'assurer que les données sont de la meilleure qualité possible. Des opérateurs de saisie doivent être formés et supervisés jusqu'à ce que leur niveau de compétence soit convenable. Ils ont besoin d'outils de bonne facture (un bon ordinateur et un mobilier de bureau adapté) pour ce travail exigeant. Ils doivent également pouvoir partager leur conception des choses et communiquer les résultats de manière à avoir le sentiment d'être un membre indispensable de l'équipe.

Le recours à des formats standards est un moyen de limiter les erreurs. Les masques de saisie permettront uniquement de saisir des termes et des valeurs prédéterminés. Il est préférable d'avoir des listes déroulantes plutôt que de pouvoir saisir du texte libre afin d'accélérer l'entrée des données et également de limiter les choix de réponse standard. Parmi les exemples courants, on peut trouver le format de la date (jj/mm/aaaa), la restriction du nombre de chiffres (p. ex. 2 chiffres pour l'âge), l'utilisation des codes du dictionnaire des médicaments de l'OMS pour les médicaments et des codes de la classification CIM-10 pour les maladies, des listes déroulantes pour le nom des hôpitaux et des dispensaires, et les unités pour les valeurs biologiques.

VigiFlow possède des fonctions intégrées de prévention des erreurs et d'autres fonctions, telles que celles énumérées ci-avant, visant à faciliter l'entrée des données.

Il convient d'effectuer des contrôles systématiques des données saisies, lesquels peuvent être faits en imprimant régulièrement des listes et en les vérifiant à l'œil. Les contrôles doivent porter sur les dates improbables, l'association d'un nom féminin avec un sexe masculin et la présence de noms similaires (p. ex. Joe et Joseph) avec la même date de naissance, deux entrées qui pourraient concerner le même patient. Certains de ces contrôles peuvent être automatisés.

Codage des médicaments et des maladies – les noms ou les codes des médicaments peuvent être entrés à partir du dictionnaire des médicaments de l'OMS, tandis que les codes de la CIM-10 seront utilisés pour les maladies enregistrées pour indiquer le motif d'un traitement ou préciser les antécédents médicaux. La classification internationale des maladies CIM est une source utile de noms d'évènements pouvant être utilisés. Les termes sont accessibles dans VigiFlow, et il n'est pas nécessaire de rechercher les codes.

Notification standardisée des informations relatives aux évènements – l'utilisation d'une feuille de codage par les évaluateurs garantit une démarche systématique et stan-

dardisée pour évaluer les événements signalés dans les questionnaires. À défaut de CemFlow, une feuille de codage est un outil des plus utiles pour faciliter l'évaluation et l'enregistrement des données médicales d'un rapport. Un exemple est donné en Annexe 9. La feuille de codage doit être remplie avant l'entrée des données. Cela permet de saisir les données plus rapidement et de limiter les erreurs. Avec une feuille de codage dûment remplie, la personne en charge du traitement des données est en mesure d'entrer les données médicales que l'évaluateur médical a enregistrées.

Compilation et synthèse des événements – la compilation est la première étape à partir de laquelle il est possible de détecter des signaux, simplement en observant les tableaux cliniques des événements. Cette méthode de détection des signaux est très sensible et doit être réalisée pour chaque médicament ou association médicamenteuse. Il faut considérer la compilation et la recherche de signaux comme faisant partie des fonctions du gestionnaire de données devant être effectuées au moins une fois par mois durant le CEM. Les événements sont classés en fonction du code du dictionnaire des événements (codes d'impression). Une fois le document imprimé, la liste des événements reflètera le tableau clinique des événements qui se sont produits au niveau local. Cette liste d'événements compilés fait partie des rapports programmés sur CemFlow et elle peut être générée à tout moment. La compilation des événements doit comporter l'événement, le sexe, l'âge au moment de la survenue de l'événement, la dose, le délai d'apparition (en jours, heures ou minutes), le lien (codé par 1 [certain], 2 [probable], 3 [possible], 4 [improbable], 5 [non classé], 6 [non évaluable] ; voir la Section G), le numéro du rapport, l'indication du décès et si le médicament a été arrêté.

Des profils d'événements/de risques peuvent être représentés graphiquement pour illustrer les taux des événements dans chaque catégorie clinique, ou les taux de groupes d'événements apparentés au sein d'une catégorie. Cela est particulièrement utile pour comparer deux, voire plus, médicaments ou schémas thérapeutiques. Pour établir un profil de risques, seuls les événements dont le lien avec le(s) médicament(s) est codé 1, 2 ou 3 doivent être inclus. Cela fait apparaître un profil d'événements ayant un lien plausible avec le médicament et donne un meilleur aperçu du profil de risques réel qu'un profil d'événements qui inclurait la totalité des événements, y compris ceux dont le lien est « improbable ». En d'autres termes, cette sélection d'événements permet de supprimer le « bruit de fond » superflu.

G. Évaluation du lien et de la causalité

1. Informations générales

Déterminer la causalité est un processus qui commence par l'étude du lien entre le médicament et l'évènement. Il convient de répondre à deux questions essentielles distinctes :

- existe-t-il un lien probant entre le médicament et l'évènement ?
- le médicament a-t-il réellement provoqué l'évènement ?

Le lien peut être établi à partir d'un rapport de cas isolé, mais il peut ne pas être possible d'émettre un avis définitif sur la causalité avant d'avoir évalué un certain nombre de rapports ou d'avoir acquis davantage de connaissances. La *causalité* pour des rapports individuels, même ceux pour lesquels le lien est étroit, peut rarement être établie sans l'ombre d'un doute et les évaluations reposent alors sur des probabilités. Une évaluation de la causalité doit être considérée comme provisoire et susceptible de changer à la lumière d'informations ultérieures sur le cas, ou de nouvelles connaissances en provenance d'autres sources.

2. Lien (« phase objective »)

Les facteurs dont il faut tenir compte lorsque l'on évalue le *lien* entre le médicament et l'évènement sont indiqués ci-dessous.

2.1 L'évènement a-t-il débuté avant que le patient ne commence à prendre le médicament ?

Cela peut sembler être un aspect évident à prendre en considération, mais dans certains rapports envoyés, cet élément n'a pas été considéré, et un contrôle minutieux a par la suite mis en évidence que l'évènement s'était déclaré avant l'utilisation du médicament suspecté et que par conséquent, il n'y avait pas de lien entre les deux.

2.2 Le délai avant l'apparition de l'évènement est-il plausible ?

- Est-il probable que l'évènement se soit produit dans le délai indiqué ?
- S'est-il produit trop rapidement pour être lié au médicament considéré si l'on tient compte de son action pharmacologique ?

- Le patient a-t-il pris le médicament pendant longtemps avant de rencontrer des problèmes ? (Il est possible que des effets retardés se produisent après une exposition à long terme, mais la plupart auront lieu peu de temps après que le patient aura commencé à prendre le médicament.)
- La nature de l'évènement doit être prise en considération lorsque l'on évalue la pertinence de la période d'exposition. P. ex :
 - il faut du temps à certains évènements pour se développer (p. ex. surdité) ;
 - d'autres surviennent rapidement (p. ex. nausées et vomissements) ;
 - il faut généralement à peu près 10 jours pour que les réactions allergiques à la toute première exposition à un médicament apparaissent. Dans le cas d'une exposition répétée, elles peuvent survenir immédiatement.

2.3 L'évènement s'est-il produit après avoir commencé à prendre un autre médicament ?

Si l'évènement a débuté peu de temps après avoir commencé à prendre un autre médicament, deux possibilités doivent être envisagées :

- le nouveau médicament peut avoir déclenché l'évènement ;
- il est possible qu'une interaction ait eu lieu entre les deux médicaments et que ce soit l'interaction qui ait déclenché l'évènement.

2.4 L'évènement s'est-il produit après l'apparition d'une nouvelle maladie ?

Si tel est le cas, l'évènement peut être imputable à la nouvelle maladie.

2.5 Y a-t-il une autre cause possible à l'évènement ?

- L'évènement pourrait-il avoir été provoqué par la maladie traitée ?
- Pourrait-il avoir été provoqué par une maladie concomitante ?
- Pourrait-il avoir été provoqué par un autre médicament utilisé simultanément ?

2.6 Comment le patient a-t-il réagi à l'arrêt du médicament (déchallenge) ?

- Le patient s'est-il rétabli ?
- L'état du patient s'est-il amélioré ?
- Est-ce qu'aucun changement n'a été constaté ?
- L'état du patient s'est-il aggravé ?
- La réponse au déchallenge est-elle inconnue ? Si tel est le cas, il faut toujours indiquer « non connu ».

Si le patient a arrêté de prendre plusieurs médicaments et si l'on considère que la réexposition est appropriée, elle ne doit être réalisée qu'avec un médicament à la fois.

2.7 Comment le patient a-t-il réagi à la réexposition ?

Une réexposition positive signifie que le même évènement s'est produit à nouveau après la réadministration du même médicament. Pour qualifier une réexposition de positive, il est nécessaire que :

- le patient se soit rétabli lors de l'arrêt initial du médicament ;
- le patient ait développé le même problème lors de la réexposition au même médicament (repris seul), même si la sévérité peut être différente ;
- le patient se soit rétabli lorsque le médicament a de nouveau été arrêté ;
- il convient de noter qu'il n'est pas toujours prudent de soumettre le patient à une réexposition. Toutefois, de nombreuses réexpositions se produisent par inadvertance et les personnes chargées du recueil et du traitement des données, ainsi que les évaluateurs, doivent être avertis de cette possibilité ;
- si la réponse à la réexposition n'est pas connue, cela doit être consigné.

3. Catégories de lien

Il existe six catégories standards définissant le lien entre médicament et évènement. Ce sont les mêmes que les catégories utilisées pour l'évaluation de la causalité dans le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS.

Les conditions à satisfaire pour inclure un évènement dans une catégorie donnée sont indiquées ci-après. Il n'est pas toujours simple de rentrer tous les évènements dans les catégories suivantes et certaines exceptions sont présentées ensuite.

3.1. Certain

- L'évènement est un phénomène clinique ou biologique détectable.
- Le temps écoulé entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement est vraisemblable. (*Impératif* : les dates d'administration du médicament et la date d'apparition de l'évènement doivent être connues.)
- L'évènement ne peut pas être expliqué par une maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une autre substance médicamenteuse ou chimique. (*Impératif* : les détails de la prise des autres médicaments doivent être connus. Le rapport doit également mentionner la prise éventuelle d'autres médicaments. Si cet élément n'est pas connu, un doute subsiste et l'évènement ne peut pas être inclus dans cette catégorie.)

- Le patient s'est rétabli dans un délai compatible avec le moment où le médicament a été arrêté. (*Impératif* : la date d'arrêt du médicament et le délai qu'il a fallu au patient pour se rétablir doivent être connus. Si ces dates ne sont pas connues, un doute subsiste et l'évènement ne peut pas être inclus dans cette catégorie.)
- Le même évènement s'est reproduit après la réexposition au même médicament pris seul. (*Impératif* : le rapport doit mentionner le résultat de la réexposition. Si cet élément n'est pas connu, un doute subsiste et l'évènement ne peut pas être inclus dans cette catégorie.)

Exceptions

Anaphylaxie aiguë juste après une injection. Dans ce cas, il y a un lien direct manifeste qui doit être considéré comme « certain », mais les paramètres habituels permettant de définir un lien, p. ex. le déchallenge, ne s'appliquent pas. Les réactions immédiates à d'autres modes d'administration (p. ex. inhalation) doivent également être incluses dans cette catégorie, tout comme les réactions sévères à des médicaments pris par voie orale qui se produisent au cours de la période durant laquelle l'effet pharmacologique est censé apparaître.

3.2. Probable

- L'évènement est un phénomène clinique ou biologique détectable.
- Le temps écoulé entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement est vraisemblable. (*Impératif* : les dates d'administration du médicament et la date d'apparition de l'évènement doivent être connues.)
- L'évènement ne peut pas être expliqué par une maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une autre substance médicamenteuse ou chimique. (*Impératif* : les détails de la prise des autres médicaments doivent être connus. Le rapport doit également mentionner la prise éventuelle d'autres médicaments. Si cet élément n'est pas connu, un doute subsiste et l'évènement ne peut pas être inclus dans cette catégorie.)
- Le patient s'est rétabli dans un délai compatible avec le moment où le médicament a été arrêté. (*Impératif* : la date d'arrêt du médicament et le délai qu'il a fallu au patient pour se rétablir doivent être connus.)
- Il n'y a pas eu de réexposition, ou le résultat n'est pas connu.

3.3 Possible

- Le temps écoulé entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement est vraisemblable. (*Impératif* : les dates d'administration du médicament et la date d'apparition de l'évènement doivent être connues.)
- Le résultat de l'arrêt du médicament suspect n'est pas connu, et/ou le patient peut avoir continué à prendre le médicament et le résultat final n'est pas connu, et/ou

- il peut n’y avoir aucune information sur l’arrêt du médicament, et/ou
- l’évènement pourrait s’expliquer par une maladie intercurrente ou l’utilisation concomitante d’autres substances médicamenteuses ou chimiques, et/ou
- il peut n’y avoir aucune information sur l’utilisation ou non d’autres médicaments.

Il est important de préciser que le « décès » ne peut pas être qualifié de « probable » étant donné qu’il n’y a aucun moyen de voir l’effet de l’arrêt du médicament. Si le délai de survenue est vraisemblable, un décès peut être qualifié de « possible ».

3.4 Improbable

- Le délai d’apparition de l’évènement rend improbable la relation de cause à effet avec le médicament étudié. (La pharmacologie du médicament et la nature de l’évènement doivent être prises en compte pour arriver à cette conclusion.), et/ou
- l’évènement a commencé avant la première administration du médicament, et/ou
- le médicament a été arrêté et cela n’a fait aucune différence au moment où l’on se serait attendu à une guérison clinique de l’état du patient. (Cette constatation ne serait pas valable pour des évènements graves tels que l’infarctus du myocarde, ou des évènements occasionnant des lésions permanentes.), et/ou
- le patient a continué à prendre le médicament et l’évènement s’est résolu (ce qui suggère fortement qu’il n’y a pas de lien de cause à effet).

3.5 Non classé (ou conditionnel)

Dans certains rapports, les données sont insuffisantes pour établir un lien, nécessitant des informations complémentaires. Il s’agit d’un classement momentané et on finalisera la catégorie à laquelle ces évènements appartiennent lorsque de nouvelles données seront obtenues.

3.6 Non évaluable

- Un évènement s’est produit parallèlement à la prise d’un médicament, mais les données sont insuffisantes pour réaliser une évaluation.
- Certaines des données peuvent être contradictoires ou incohérentes.
- Les informations contenues dans le rapport ne peuvent être ni complétées, ni vérifiées.

Évènements difficiles à classer

Décès

Le lien avec un décès ne peut pas être qualifié de « probable » ou « certain » car il est impossible de voir l’effet de l’arrêt du médicament ou de la réexposition. Si le

délag de survenue est vraisemblable et que les autres causes peuvent être exclues, un lien avec un décès peut être qualifié de « possible ». Si le délai de survenue n'est pas plausible et qu'il existe d'autres causes, alors le lien doit être considéré comme « improbable ». En cas de doute, les décès doivent être « non classés ». Ils pourront être évalués à nouveau en tant que groupe après une analyse épidémiologique.

Infarctus du myocarde

Souvent, les patien remettent de cet évènement naturellement et cette récupération, à quelques rares exceptions près, n'est pas une réponse à l'arrêt d'un médicament. Par voie de conséquence, le résultat du « déchallenge » est dénué de tout intérêt. Ce type d'effet particulier peut être codé en tant que « non classé ». Si des évènements similaires s'accumulent, une évaluation épidémiologique peut clarifier la question, comme c'est le cas pour les décès.

Accident vasculaire cérébral

Tandis que certains patients se remettent totalement ou en partie d'un accident vasculaire cérébral, d'autres restent sévèrement handicapés ou décèdent. Ces dénouements font tous partie de l'histoire naturelle de la maladie et ne peuvent pas faire l'objet d'un test de déchallenge. Ce type d'évènement doit être « non classé », selon la même approche que celle suivie pour les décès.

Nécrose hépatique aiguë nécessitant une greffe

Dans ce cas, l'arrêt du médicament (et bien sûr la réexposition) est également dénué de tout intérêt étant donné qu'il est impossible d'évaluer l'effet de l'arrêt du médicament ou de la réexposition sur le même organe. Ce cas doit être qualifié de « possible » si d'autres causes peuvent être exclues et que le délai d'apparition n'est pas invraisemblable, ou « non classé » en cas de doute, et il sera à nouveau évalué ultérieurement.

Transplantation rénale

Si une greffe de rein a été entreprise pour une insuffisance rénale irréversible, il convient d'appliquer le même raisonnement que pour la transplantation hépatique ci-dessus.

4. Méthodes pour établir le lien

Avec CemFlow, l'évaluation du lien sera effectuée de façon méthodique. Si CemFlow ne peut pas être utilisé en raison d'une connexion Internet de mauvaise qualité, utiliser une feuille de codage avant la saisie des données s'avère très utile (voir l'Annexe 9 à titre d'exemple). Si la connexion Internet est faible ou instable, les données peuvent être téléchargées sous forme de tableur (MS Excel) à partir de la base de données de CemFlow et analysées localement. Les éléments suivants doivent être enregistrés de manière systématique.

4.1 Issue de l'évènement

Entrez le code le plus approprié. Les codes sont indiqués dans la Section E.9.

4.2 Résultat de la réexposition avec le même médicament seulement

Entrez le code le plus approprié :

- N, pas de réexposition ;
- +ve, réapparition du même évènement ;
- ve, pas de réapparition de l'évènement ;
- U, résultat non connu.

4.3 Données médicales

- Tenez compte de la (des) maladie(s) concomitante(s).
- Relevez les antécédents du patient qu'il y a lieu de prendre en considération, p. ex. maladie hépatique ou rénale.
- Exposition préalable au(x) même(s) médicament(s).

Pour faire un contrôle rapide après avoir déterminé un lien, et exclure les exceptions mentionnées tout à l'heure :

- vous ne devez pas avoir de lien « certain » s'il n'y a pas eu de réexposition ou si le résultat de la réexposition n'est pas connu ;
- vous ne devez pas avoir de lien « probable » s'il n'y a pas eu de déchallenge ou si le résultat du déchallenge n'est pas connu ;
- vous ne devez pas avoir de lien « probable » si l'issue de l'évènement n'est pas connue ;
- vous ne devez pas avoir de lien « probable » s'il existe d'autres causes possibles à l'évènement.

Pour l'analyse, il est fort utile de diviser les évènements en deux groupes :

1. *Effets [indésirables]* : les évènements dont le lien avec le(s) médicament(s) est qualifié de *certain*, *probable* ou *possible* peuvent être compilés et désignés sous l'appellation d'« effets [indésirables] » car ils ont toutes les chances d'être reliés au(x) médicament(s).
2. *Incidents* : les évènements dont le lien avec le(s) médicament(s) est qualifié d'*improbable* peuvent être appelés des « incidents » car ils semblent être survenus de manière fortuite avec l'utilisation du (des) médicament(s). Ils doivent être conservés dans un groupe distinct car ils peuvent s'avérer être d'un très grand intérêt (voir la Section J.4).

Les évènements qualifiés de *non évaluables* ne doivent pas être étudiés davantage et doivent être retirés des analyses. Les évènements *non classés* sont dans une catégorie provisoire et doivent être réévalués lorsque de plus amples informations seront disponibles.

5. Causalité (« phase subjective »)

Après avoir examiné les paramètres pour évaluer le lien, la prochaine étape est de répondre à la question « Le médicament a-t-il réellement provoqué l'évènement ? ». En d'autres termes, « L'évènement est-il un effet ? ».

Il est possible que l'administration d'un médicament et la survenue d'un évènement puissent avoir un lien étroit, mais qu'il ne s'agisse tout de même pas d'un effet [indésirable], p. ex. un décès à la suite d'un infarctus du myocarde.

Dans la pratique, l'évaluation du lien et de la causalité se recourent dans bien des cas, notamment lorsqu'un évènement est un effet [indésirable] bien connu et que le lien est étroit. Les deux phases n'ont pas lieu de façon délibérée, elles se succèdent naturellement mais doivent tout de même être présentes.

Il est souvent nécessaire de recueillir d'autres informations à propos du médicament, du patient et de l'évènement pour initier une évaluation rigoureuse des facteurs qui sont en fait externes à l'association médicament-évènement qui s'est produit. Cela correspond à l'approche méthodologique pour évaluer un signal, qui est décrite dans la Section I.

Pour la causalité, on utilise les mêmes catégories que pour définir le lien (« probable », etc.), mais après l'évaluation subjective des facteurs externes, il est possible que l'on doive modifier la catégorie attribuée provisoirement dans le cadre de l'évaluation du lien.

H. Types d'évènements particuliers

1. Évènements graves

En cas d'évènements graves, les informations doivent être envoyées immédiatement à l'évaluateur médical du CEM au CPv, où elles seront analysées de façon approfondie et où les mesures qui s'imposent seront prises, incluant la notification à l'administrateur du PNLT sans délai.

Pour chaque établissement de santé, il est nécessaire de définir un processus à suivre de sorte qu'il n'y ait pas de perte de temps. Souvent, les autorités nationales de réglementation pharmaceutique ont mis en place des MON et ont défini des délais bien précis pour la transmission des formulaires de notification des cas pour les évènements indésirables graves. Les exigences réglementaires en matière de notification doivent être incorporées aux procédures du CEM.

2. Grossesse

2.1 Informations générales

Un aspect très important de la pharmacovigilance, dont celle des médicaments anti-tuberculeux, est d'obtenir plus d'informations sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse, notamment avec les nouveaux médicaments et ceux pour lesquels l'expérience dans les nouvelles populations est limitée. L'obtention des résultats de l'exposition au cours de la grossesse dépend du dynamisme avec lequel le suivi est réalisé.

2.2 CEM et grossesse

Les formulaires de début de traitement et d'évaluation du traitement (Annexes 6 et 7) aident également à recueillir des informations sur l'effet des médicaments antituberculeux à la suite d'une exposition durant la grossesse. Le formulaire d'évaluation doit être rempli à intervalles réguliers au cours de la grossesse, soit lors des visites de suivi du traitement clinique pour la tuberculose, soit dans le service prénatal, selon le protocole qui a été défini au niveau local. Il est recommandé d'examiner le nourrisson à la naissance et ultérieurement, à 3 mois et à 1 an. Idéalement, un pédiatre devrait procéder à un examen à 1 an, l'objectif étant de détecter toute anomalie interne majeure, p. ex. une cardiopathie. Les examens à 3 mois et à 1 an font office de contrôles supplémentaires bien utiles car certaines anomalies congénitales ne sont pas visibles à la naissance, ou bien, si elles n'ont pas été détectées à la naissance, cela offre une nouvelle occasion de les diagnostiquer.

Toutes les femmes dont on sait qu'elles sont enceintes et sous traitement antituberculeux doivent être suivies pour que l'on puisse connaître l'issue de la grossesse et l'état de santé du nourrisson. Un MON doit être élaboré pour chaque site où une activité de surveillance est instaurée afin que chaque femme dont la grossesse est connue soit suivie par un agent de santé. Les nourrissons nés de femmes atteintes de tuberculose recevront un traitement prophylactique et pourront être facilement suivis.

2.3 Registre des grossesses

Une grossesse est un événement et doit être enregistrée en tant que tel lors de l'entrée des données. À cette fin et pour la saisie des informations relatives à la grossesse, une catégorie clinique particulière intitulée *Exposition pendant la grossesse* doit être créée, ce qui peut également constituer l'assise d'un registre des grossesses.

- Le registre des grossesses doit comprendre les champs suivants :
- le numéro du rapport ;
- l'âge de la mère ;
- le stade de la grossesse au moment de la première exposition aux médicaments antituberculeux ;
- l'issue de la grossesse, y compris avortement spontané ou mortinaissance ;
- l'âge de la grossesse au moment de l'accouchement ;
- le dénouement pour le fœtus ou le nouveau-né.

Toute anomalie congénitale doit être signalée immédiatement au coordonnateur ou à l'évaluateur médical du CEM au CPv, lequel doit de son côté avertir l'administrateur du PNLT. De plus amples évaluations et investigations doivent ensuite être entreprises par une équipe de spécialistes.

L'évaluateur médical du CEM au CPv doit examiner le registre périodiquement et s'assurer que toutes les procédures de suivi ont été menées, ou tentées. Un MON doit être élaboré pour cela.

2.4 Ambitions de la surveillance des grossesses dans le cadre du CEM

Le CEM doit être l'occasion de signaler les problèmes courants qui sont, bien évidemment, plus importants que les problèmes rares car ils touchent plus de nourrissons. Les taux d'anomalies congénitales peuvent être comparés aux taux de base pour le pays ou la région concerné(e), s'ils ont été établis. L'absence d'anomalie congénitale manifeste est rassurante, mais ne permet pas de conclure quant à l'innocuité des médicaments, notamment dans le cas de problèmes rares. Les cas rapportés dont l'importance [clinique] n'est pas connue peuvent indiquer qu'une étude

contrôlée devrait être conduite par une équipe de spécialistes. L'ensemble des morbidités et des traitements médicamenteux seront consignés dans le cadre du CEM et pourront être analysés en tant que facteurs de risque pour ce qui est des malformations congénitales, de l'avortement spontané ou de la mort fœtale. Lorsque des anomalies congénitales préoccupantes sont constatées, cela doit être transmis au Groupe d'experts chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments¹ (Comité consultatif), au CPv et au PNLT pour consultation.

3. Exposition durant l'allaitement

Durant le suivi, il faut demander aux femmes sous traitement antituberculeux qui allaitent un nourrisson si elles ont observé des événements chez leur nourrisson. Le résultat doit être consigné pour chaque nourrisson exposé pendant l'allaitement. Si aucun événement ne s'est produit, il est important d'indiquer « *pas d'effet* ». L'âge du nourrisson doit être consigné. Les détails de l'exposition pendant l'allaitement doivent être inclus dans la catégorie clinique spécifique intitulée *Exposition durant l'allaitement* au moment de la saisie des données afin de pouvoir constituer un registre avec les résultats.

4. Décès

Pour tous les décès, il convient d'assurer un suivi afin d'en déterminer la cause, même s'il semble peu probable que le décès soit lié au médicament. Les décès doivent être entrés dans la catégorie clinique *Décédé* lors de la saisie des données afin de constituer un registre pour l'examen régulier des données avec chaque compilation d'événements. Cela facilite l'analyse. Avec le CEM, il est possible de calculer des taux de mortalité. Cela présente des avantages car les taux peuvent être utilisés pour évaluer l'évolution des résultats et être comparés avec ceux des médicaments de référence. Des différences peuvent mettre en évidence une meilleure efficacité ou une plus grande innocuité. Les effectifs doivent être suffisants pour que les comparaisons faites puissent être fiables.

5. Manque d'efficacité

Le manque d'efficacité, par rapport à ce qui est attendu, doit toujours être enregistré en tant qu'événement. Selon les circonstances, il convient d'utiliser les termes descriptifs de l'événement « médicament inefficace » et « diminution de la réponse thérapeutique ».

¹ Le Groupe d'experts chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments (ou Comité consultatif) est un comité d'experts qui examine les questions importantes liées à la sécurité des médicaments et émet des recommandations au CPv et à l'autorité de réglementation. La composition et le rôle du comité sont décrits dans la publication *The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool*. Geneva, World Health Organization, 2006 : p. 38.

Un manque d'efficacité peut survenir pour les raisons suivantes :

- médicament non poursuivi en raison de vomissements ou de diarrhée sévère ;
- observance du schéma thérapeutique par le patient insuffisante ;
- dose inappropriée ;
- médicament de piètre qualité ;
- médicament contrefait ;
- erreur de diagnostic ;
- interactions à l'origine d'une diminution de la concentration du médicament dans le sang ;
- pharmacorésistance.

6. Réactions d'apparition tardive

Un certain nombre d'effets indésirables importants et graves apparaissent tardivement ou s'aggravent progressivement au fil du temps, p. ex. surdité après un traitement par des préparations injectables. Pour certains des effets qui nécessitent d'être davantage caractérisés, les administrateurs du programme peuvent décider de poursuivre la surveillance des patients traités sans arrêter le médicament suspect jusqu'à ce que l'histoire naturelle du problème soit mieux comprise ou que les risques pour les patients deviennent inacceptables. Dans ce dernier cas de figure, on peut décider de surveiller ces patients après l'arrêt du médicament afin d'essayer de déterminer dans quelle mesure le problème est réversible. Il peut s'avérer nécessaire d'avoir recours à des termes descriptifs des événements et à des définitions spécifiques pour décrire les changements au fur et à mesure que la toxicité gagne du terrain. C'est aux spécialistes de suggérer les termes qui sont nécessaires et ces derniers peuvent être ajoutés au dictionnaire des événements.

7. Comorbidités

Il est possible que les patients soient plus prédisposés à certains effets indésirables s'ils présentent également d'autres problèmes de santé, en raison soit de la maladie concomitante, soit des interactions avec les autres médicaments utilisés pour traiter l'autre (ou les autres) pathologie(s). Le VIH/sida, la malnutrition et le paludisme sont des exemples de maladies concomitantes pouvant être à l'origine de ce type de problèmes. Par voie de conséquence, les comorbidités doivent toujours être consignées. Par la suite, elles pourront faire l'objet d'analyses statistiques pour voir si elles peuvent être des facteurs de risque d'événements donnés.

I. Détection d'un signal

(Concerne la notification spontanée, la déclaration spontanée ciblée et le suivi des évènements au sein de cohortes.)

1. Introduction

On définit un signal comme suit : *information notifiée concernant une relation de cause à effet possible entre un événement indésirable et un médicament, relation qui était auparavant inconnue ou pas complètement documentée* (OMS).¹

Il faut en général plus d'un rapport pour produire un signal. Il se peut aussi qu'un certain nombre d'événements similaires présentant un lien fort avec un médicament (« certain » ou « probable ») aient été répertoriés et qu'il ne semble pas y avoir d'éléments attestant que ces événements ont été reconnus comme un effet [indésirable]. Les événements qualifiés de « possible » peuvent être utilisés comme des éléments de preuve. Un groupe de décès inattendus codés comme « possible » fait exception à cette règle générale et devra être pris au sérieux. Il arrive qu'un seul événement (« certain » ou « probable »), qui se distingue par sa sévérité, sa gravité ou sa spécificité, puisse être considéré comme un signal. Il peut y avoir un ou deux rapport(s) de cas dans la littérature, mais cela n'est pas suffisant et pour pouvoir être validé, le signal doit être confirmé.

Pour pouvoir détecter des signaux à partir de la base de données du CPv (ou d'une autre base de données) qui répertorie les événements indésirables ou les effets indésirables suspectés, chaque rapport et événement doit être attentivement examiné. Une évaluation médicale attentive, éclairée, régulière, systématique et standardisée des rapports du centre [de pharmacovigilance] associée à un enregistrement et à une compilation appropriée de données de bonne qualité est la manière la plus sûre de détecter des effets indésirables médicamenteux qui étaient auparavant non suspectés. Il est essentiel de mener à bien l'ensemble du processus, de l'évaluation du lien [entre médicament et événement] à la communication des résultats, en passant par la détection et la confirmation des signaux.

Les données du (des) rapport(s) doivent être de bonne qualité pour que l'on puisse envisager le signal d'un nouvel effet indésirable. Il doit y avoir suffisamment de données pour évaluer de manière approfondie le lien entre le médicament et l'évè-

¹ Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance (voir Annexe 1).

nement. C'est possible si l'on ne sélectionne que les rapports dont le lien est « certain » ou « probable ». Pour les signaux les plus forts, il y aura plusieurs rapports avec un lien « certain » ou « probable ». Un signal peut éventuellement être détecté à partir d'un rapport « certain » bien spécifique. S'il n'y a pas de rapports « certain », il faudrait au minimum trois rapports « probable » pour produire un signal. Dans un signal, les premiers rapports avec un lien « certain » ou « probable » sont appelés des « **cas indicateurs** ». Les cas qualifiés de « non classés » ou « non évaluables » ne doivent pas être pris en compte lors de l'étude d'un signal.

Les événements « improbables » doivent régulièrement faire l'objet d'un examen minutieux car ils peuvent contenir des effets [indésirables] insoupçonnés ou non reconnus. Un groupe d'événements similaires lourds de conséquences peut évoquer un effet inattendu qui n'a pas été détecté durant l'évaluation clinique. Toutefois, ils ne doivent pas être inclus dans l'évaluation d'un signal pour lequel il existe des rapports avec des liens « certain », « probable » ou « possible » car les différences pourraient masquer les caractéristiques du signal étudié.

2. Critères de sélection pour les événements à étudier

- Des données de bonne qualité.
- Un événement pertinent sur le plan clinique.
- L'existence de plusieurs rapports notifiant l'évènement et montrant un lien crédible et fort avec le médicament (« certain » ou « probable »).

En cas de validation du signal, événement suffisamment important ou intéressant pour :

- nécessiter une mesure réglementaire ;
- devoir en informer les prescripteurs ;
- avoir des conséquences sur le plan scientifique.

3. Méthodes de détection d'un signal

Il existe quatre méthodes pour détecter les signaux :

1. l'évaluation clinique d'évènements particuliers ;
2. l'évaluation médicale d'une compilation d'évènements ;
3. le couplage des dossiers ;
4. la détection automatisée des signaux.

1. Évaluation clinique d'évènements particuliers

La méthode la plus rapide pour détecter les signaux est l'évaluation clinique minutieuse, systématique et standardisée de chaque rapport en étant attentif à l'éventualité d'un signal.

Au cours de l'évaluation systématique des rapports reçus, si un évaluateur détecte un évènement et pense qu'il pourrait s'agir d'un nouveau type d'effet indésirable, il convient d'effectuer une recherche vis-à-vis d'autres évènements similaires qui auraient été enregistrés afin de confirmer l'hypothèse.

- Tout d'abord, il faut rechercher d'autres rapports similaires ou des termes reliés au niveau clinique dans la base de données.
- Il faut consulter des références pour se renseigner sur les effets indésirables des médicaments (Annexes 1 et 5). *Martindale*, *The complete drug reference* et *Micro-medex online drug reference* sont des sources fiables (en anglais). *The physicians desk reference (PDR)* s'avère utile même si les entrées correspondent à des fiches d'information fournies par les laboratoires pharmaceutiques et contiennent souvent des références à des effets possibles qui n'ont pas été validés. En outre, les données sont dans bien des cas difficiles à interpréter.
- S'il n'existe aucune mention de l'évènement en tant qu'effet indésirable, il convient de commencer à l'étudier en tant que tel.

2. Évaluation médicale d'une compilation d'évènements

L'ensemble des évènements présents dans la base de données pour le(s) médicament(s) considéré(s) (ou la classe de médicaments) doivent être évalués à intervalles réguliers, p. ex. tous les mois.

Cette évaluation est simplifiée si l'on compile (trie) les évènements, à l'aide d'un programme informatique, sous la forme d'une structure à caractère clinique de façon à pouvoir avoir un aperçu du tableau clinique global des évènements se produisant avec le médicament ou le schéma thérapeutique. Pour se faire, les termes descriptifs des évènements sont triés suivant les codes du dictionnaire des évènements (voir la Section E.6.2.6).

Pour compiler les évènements :

- chaque évènement doit avoir été associé à un terme du dictionnaire des évènements et avoir été évalué. Il existe un code dictionnaire (« code d'impression ») pour chacun de ces termes et celui-ci doit être ajouté dans la base de données avec les termes au cours de l'entrée des données ;
- les termes du dictionnaire sont codés de sorte que les évènements reliés au niveau clinique apparaissent ensemble lorsque les évènements sont triés par code ;
- les évènements peuvent alors être imprimés ou visualisés sur l'écran de l'ordinateur sous la forme d'une structure clinique systématique. Les groupes d'évène-

ments apparentés sont alors clairement visibles. Par exemple, dans le cadre de l'étude d'une éruption cutanée pouvant être un signal possible, tous les événements et affections susceptibles d'être apparentés doivent être étudiés ensemble, à savoir dermatite, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, éruption et éruption érythémateuse. Les termes du dictionnaire des événements sont codés de cette manière, de façon à ce que le codage soit pertinent sur le plan clinique. La publication Coulter DM, Clark DWJ. *Disturbance of vision by COX-2 inhibitors*. Expert Opinion on Drug Safety, 2004, 3: 607-614 (en anglais) donne un exemple de la manière dont un signal peut être détecté et validé.

Lorsque l'ensemble des événements de la base de données seront regroupés dans leurs catégories et sous-groupes cliniques, quatre rapports spécifiques en plus de la compilation générale devront également être évalués à la recherche de signaux potentiels.

1. Médicaments concomitants

Ils sont énumérés dans un rapport en même temps que les événements signalés lorsque les patients les prenaient. Cette liste peut mettre en évidence des interactions [médicamenteuses].

2. Registre des grossesses

3. Exposition durant l'allaitement

4. Décédé

Ce terme peut-être inhabituel est utilisé pour indiquer que les patients sont décédés, quelle que soit la cause (les causes seront indiquées), sans qu'un effet indésirable du médicament ne soit forcément intervenu. Il est nécessaire pour la surveillance des événements lorsque la consignation de ces derniers n'implique pas de relation de cause à effet. L'utilisation des termes « Fatal » ou « Décès » pourrait insinuer que le décès a été provoqué par le médicament ou le schéma thérapeutique surveillé et doit être évitée pour ne pas générer une crainte vis-à-vis du médicament.

Les décès doivent être entrés avec la (les) cause(s), lesquelles doivent être rassemblées au sein de cette catégorie, le plus souvent de la même façon que les événements, à l'aide du code du dictionnaire, pour apparaître dans un groupe qui ait une valeur clinique. Tous les tableaux cliniques associés au décès peuvent ainsi être visualisés facilement. Il convient d'avoir recours par la suite à des procédures de validation rigoureuses pour tout profil que l'on suspecte de constituer un signal.

Signaux d'interactions

Tous les médicaments utilisés en association avec les médicaments ou le schéma thérapeutique surveillé(s) doivent être entrés dans la base de données et récapitulés dans un rapport spécifique au moment de la compilation générale. Chaque médicament supplémentaire est indiqué en même temps que les événements qui se sont produits pendant son utilisation afin de faciliter l'identification visuelle des signaux

d'interactions possibles. Il s'agit d'un enregistrement d'évènements se produisant lorsque le patient utilise plus d'un médicament.

Il est possible que des effets [indésirables] inattendus puissent avoir été codés par « improbable » et qu'ils représentent des signaux qui n'ont pas été remarqués. Les enregistrements de ces évènements doivent être examinés régulièrement, à la recherche de profils [cliniques] inattendus. Si des profils inattendus se dessinent, ils devront être considérés comme des signaux et être étudiés tel que décrit dans la Section I.

3. Couplage des dossiers

Le couplage des dossiers repose sur l'existence d'un identifiant patient unique au sein du système de santé ou dans les dossiers cliniques. Cet identifiant doit également être enregistré avec les informations sur le patient dans la base de données de la cohorte. Il peut alors être utilisé comme un outil pour recueillir d'autres données relatives aux évènements, telles que des informations sur une hospitalisation. Le processus consiste à rapprocher les identifiants des patients de la cohorte aux identifiants patients de toutes les bases de données ou de tous les registres disponibles (p. ex. registre des décès ou des admissions hospitalières). Lorsque les dossiers des patients sont reliés de cette manière, il est possible de voir, par exemple, si le patient est décédé et, le cas échéant, la date et la cause du décès, si le patient a été admis à l'hôpital et le diagnostic qui a été posé, ou si l'on a diagnostiqué au patient une maladie présentant un intérêt particulier pour laquelle un registre a été créé (p. ex. tuberculose résistante).

Les résultats du couplage sont ensuite ajoutés aux évènements enregistrés pour les patients de la cohorte. Un signal peut être représenté par un évènement donné (p. ex. réactions dystoniques ou lésions hépatiques recensées à partir des diagnostics de sortie de l'hôpital) présent à une fréquence étonnamment élevée.

La recherche des signaux « en temps réel » grâce à l'évaluation médicale menée au cours de l'évaluation systématique et à l'examen régulier des évènements de la base de données pour un médicament donné permettra de déceler la plupart des signaux plus rapidement que ne le feraient des méthodes automatisées.

4. Détection automatisée des signaux

Le centre de surveillance UMC analyse régulièrement la base de données de l'OMS à la recherche de signaux potentiels à l'aide de méthodes avancées d'exploration des données (voir www.who-umc.org/graphics/25294.pdf [en anglais]). Les méthodes automatisées peuvent confirmer un signal qui a été identifié par l'évaluation médicale. Elles peuvent également détecter des signaux qui n'ont pas été décelés durant l'évaluation des rapports et l'analyse ultérieure. L'analyse est effectuée sur l'ensemble des rapports de sécurité de cas individuels qui ont été notifiés dans le monde et offre donc l'opportunité de faire ressortir davantage de rapports sur l'association médicament-évènement suspecte.

J. Évaluation d'un signal

1. Approche générale

Valider un signal est en règle générale un processus de confirmation progressif découlant des nouveaux résultats issus de la pharmacovigilance ou de la recherche. Le processus comprend l'examen d'autres données disponibles et également l'examen plus approfondi de vos propres données selon les principes suivants :

- examiner d'autres données d'expérience ;
- rechercher des profils [cliniques] non aléatoires ;
- comparer les événements avec des événements témoins ;
- analyser la pharmacologie ;
- entreprendre des études épidémiologiques ;
- communiquer et envoyer des retours d'information.

2. Autres données d'expérience

- Recherchez des rapports similaires dans la base de données, c.-à-d. des rapports d'**événements cliniques voisins** au sein de la même catégorie clinique (CEM) ou de la même classe de systèmes d'organes (notification spontanée), pour le médicament suspecté, et pas seulement un terme d'évènement unique. Il faut également passer en revue les **médicaments apparentés** qui font partie du même groupe dans la classification ATC.
- Vous pouvez également effectuer des recherches dans la base de données mondiale de l'OMS, à l'aide de VigiBase. Vous pouvez demander la valeur de la Composante Information (IC) pour l'association médicament-événement à partir de la base de données de l'OMS située au centre UMC. Cela indiquera si cette association médicament-événement a été signalée plus souvent que ce à quoi on aurait pu s'attendre. Il s'agit de l'un des outils d'analyse disponibles pour les utilisateurs de VigiFlow. La valeur de l'IC pour une association médicament-événement donnée peut être obtenue par l'outil en ligne VigiLyze mis à disposition par le centre UMC.
- Vous pouvez également demander des informations à d'autres centres nationaux [de pharmacovigilance] via le réseau VigiMed coordonné par le centre UMC.
- Recherchez des rapports similaires dans la littérature à l'aide d'outils de recherche tels que PubMed ou Micromedex.

- Demandez au laboratoire pharmaceutique si le problème a déjà été mis en évidence dans les données issues des essais ou s'il a reçu des rapports de pharmacovigilance similaires, et demandez des informations détaillées, le cas échéant. Des événements similaires ont-ils été constatés au cours des études précliniques ? Cet événement ou des événements similaires ont-ils été observés dans le cadre des programmes de pharmacovigilance CEM (PEM – surveillance des événements liés aux médicaments prescrits – ou IMMP – programme de surveillance intensive des médicaments) ?

3. Recherche de profils [cliniques] non aléatoires

L'examen des données d'un ensemble de rapports peut mettre en évidence des profils qui ne sont pas dus au hasard et, s'il n'y a pas de biais, les profils [cliniques] non aléatoires permettent de penser que les événements peuvent être reliés au médicament. Certains des éléments suivants ne peuvent être analysés qu'en ayant recours au CEM.

Délais d'apparition

La fourchette des délais d'apparition tourne-t-elle autour d'une période spécifique (p. ex. 5 jours ou 3 semaines), ou bien les délais d'apparition sont-ils distribués aléatoirement dans le temps ? L'analyse des tables de mortalité, ou des courbes de survie, sont des outils de grande valeur pour vérifier cela. L'analyse des courbes de survie s'avère également utile pour comparer les délais d'apparition entre les patients prenant le médicament considéré et les patients prenant un médicament de référence ; p. ex. si l'évènement se produit plus rapidement chez les patients prenant le médicament étudié que chez les patients sous médicament de référence, il convient d'envisager l'existence d'une association médicament-événement.

Dose moyenne

La dose moyenne est-elle significativement plus élevée chez les patients ayant présenté l'évènement étudié que chez ceux n'ayant pas présenté l'évènement ?

Âge moyen

L'âge moyen des patients chez qui l'évènement s'est produit est-il significativement différent de l'âge moyen des patients qui n'ont pas présenté l'évènement ?

Différences liées au sexe

Par rapport à la cohorte, la fréquence de l'évènement est-elle significativement différente entre les hommes et les femmes ? Le cas échéant, un effet du médicament pourrait expliquer au moins en partie cette observation.

4. Comparaison avec des événements témoins

Si un ensemble d'évènements dans le groupe après traitement semblent signaler un effet [indésirable], la fréquence doit être comparée avec celle issue des données prétraitement, en utilisant les mêmes termes descriptifs des événements. Une fré-

quence d'évènements suspects plus élevée dans le groupe post-traitement, avec une différence statistiquement significative, confirmerait l'existence d'une relation de cause à effet avec le(s) médicament(s) surveillé(s).

Les évènements qualifiés d'incidents (non-effets [indésirables]) (voir Section G.4) représentent alors la morbidité de base et peuvent être utilisés comme un contrôle interne. Si, par exemple, les évènements suspects présentent des différences avec les incidents, cela aurait tendance à indiquer une relation de cause à effet avec le(s) médicament(s) surveillé(s).

5. Pharmacologie

Existe-t-il un mécanisme pharmacologique vraisemblable par lequel le médicament provoquerait l'évènement ?

D'autres médicaments appartenant à la même classe ont-ils été à l'origine d'un problème similaire et a-t-on décrit un mécanisme pour le(s) médicament(s) apparenté(s) ?

On remarquera qu'avec un nouveau médicament, le mécanisme à l'origine d'un nouvel effet indésirable peut ne pas être encore connu. Parfois, l'étude d'un effet indésirable qui n'avait pas été répertorié auparavant permet d'en apprendre davantage sur la pharmacologie du médicament.

6. Conduite d'études épidémiologiques

Des études épidémiologiques peuvent s'avérer nécessaires si l'évènement est important. Ces études peuvent nécessiter une collaboration avec d'autres [personnes ou entités] ayant des connaissances dans ce domaine. Il peut s'agir notamment d'études de cohorte, d'études cas-témoins, d'études par couplage des dossiers ou d'études de bases de données.

7. Communication et retour d'information

Communiquer efficacement et clairement à propos d'un signal donnera des informations aux différents partenaires et sera l'occasion pour vous d'obtenir un retour sur sa validité et son importance. Les partenaires suivants sont susceptibles de vous donner des conseils inestimables :

- le groupe d'experts chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments et/ou l'autorité de réglementation ;
- les professionnels de la santé ;
- le centre UMC ;
- le laboratoire pharmaceutique ;
- le bulletin national sur les effets indésirables des médicaments ;
- une revue médicale à laquelle vous envoyez une note ou un article.

K. Détermination des facteurs de risque

1. Introduction

Un facteur de risque est une caractéristique associée à une augmentation de la probabilité qu'un évènement se produise. En présence d'un facteur de risque, un patient est plus susceptible de développer un effet indésirable médicamenteux. Connaître les facteurs de risque permet d'éviter les effets indésirables, ou d'en limiter le nombre. Les facteurs de risque peuvent être associés au patient (p. ex. âge, poids, taille, IMC, polymorphisme génétique [enzymes CYP450], grossesse, maladie concomitante [p. ex. VIH/sida], atteinte rénale ou hépatique) ou au médicament (parmi lesquels dose, durée du traitement, exposition préalable [réactions de type allergique] et médicaments pris simultanément). D'autres substances présentes dans l'environnement du patient (tabac, alcool, alimentation [p. ex. jus de pamplemousse]) et les remèdes traditionnels peuvent également avoir un impact sur le résultat des traitements médicamenteux.

2. Identification

Connaître la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'un médicament peut permettre de prévoir certains effets indésirables, mais pas de les recenser tous.

Les facteurs de risque de certains effets indésirables peuvent être repérés au cours des essais cliniques. Toutefois, ces essais ne sont pas conçus pour aborder les problèmes d'innocuité et le faible nombre de participants, ainsi que l'absence de facteurs de confusion potentiels (p. ex. médicaments concomitants), limitent cette approche.

Il est possible que l'expérience clinique donne l'impression que certaines caractéristiques sont des facteurs de risque, mais ces impressions ne sont pas fiables. Il s'avère nécessaire de comparer la fréquence de ces caractéristiques entre les patients présentant l'effet [indésirable] et ceux ne le présentant pas.

Les facteurs de risque ne peuvent pas être identifiés avec certitude à partir de la notification spontanée car celle-ci ne comprend pas de fréquences. Par exemple, si l'on observe une association entre un évènement et l'âge, cette association peut être liée à la répartition par âge de la population dont est issu le patient ayant présenté l'évènement.

Dans le CEM, il est possible d'évaluer les différences entre les patients chez lesquels des effets indésirables se produisent et ceux chez lesquels aucun effet ne se pro-

duit, car l'on connaît les caractéristiques de la cohorte dans son ensemble, et ainsi d'identifier les facteurs de risque. La méthode la plus simple consiste à mesurer la fréquence d'une caractéristique donnée chez les patients de la cohorte qui ont présenté l'effet indésirable étudié et à la comparer avec la fréquence chez les patients de la cohorte n'ayant pas présenté cet effet. Le risque relatif (RR) peut ensuite être calculé en divisant la fréquence chez les patients ayant souffert de l'effet [indésirable] par la fréquence chez les patients n'ayant pas souffert de l'effet.

Il est également nécessaire de calculer des intervalles de confiance (IC) afin d'évaluer la signification statistique de toutes les différences observées. Cette méthode est exposée à des biais et à des facteurs de confusion car les deux groupes peuvent présenter des différences, p. ex. prise de médicaments concomitant ou biais de prescription, ces différences pouvant être multiples, p. ex. maladie concomitante plus tabagisme.

La régression logistique multiple est une méthode statistique puissante qui éliminera les effets de plusieurs caractéristiques (p. ex. l'âge, la dose, les médicaments concomitants) en un calcul et identifiera les facteurs de risque de manière fiable. Si vous souhaitez avoir recours à cette méthode, le mieux est de consulter un biostatisticien.

Des études cas-témoins peuvent être initiées pour étudier des caractéristiques pour lesquelles aucune donnée n'a été recueillie. Par exemple, on peut suspecter la présence d'une anomalie de la fonction rénale d'être un facteur de risque. Pour étudier cet aspect, on sélectionne un échantillon de patients ayant présenté l'effet indésirable étudié parallèlement à un échantillon apparié de patients de la cohorte n'ayant pas présenté ledit effet. Pour chaque groupe, on effectue des tests de la fonction rénale et on calcule la fréquence des anomalies fonctionnelles. Cela permet de calculer ensuite le RR pour cet ensemble de réactions. Les intervalles de confiance pour le RR indiqueront si la différence observée est statistiquement significative et si une anomalie de la fonction rénale est un facteur de risque. (Il s'agit de ce que l'on appelle une étude cas-témoins « nichée ».) Ce type d'étude peut être utilisé pour caractériser l'influence des polymorphismes génétiques. Le risque de biais peut être élevé, en particulier si les témoins ne sont pas sélectionnés convenablement.

L. Description et analyse des données

Dans ce guide, nous avons répertorié différentes méthodes pour décrire et analyser les données. CemFlow et VigiFlow contiennent des programmes d'analyse intégrés.

La tabulation des données est la manière la plus simple de synthétiser les fréquences de notification par sexe, groupes d'âge, centre de traitement ou site. La compilation des événements consiste à mettre les événements en tableau par médicament suspecté ou catégorie clinique en indiquant, pour chaque patient, le sexe, l'âge, la dose, le délai d'apparition, le lien [entre médicament et événement] et l'issue. Les tableaux permettent de comparer les risques relatifs avant et après traitement pour les événements importants. Il peut également s'avérer utile de représenter les informations compilées sous forme de diagrammes en bâtons.

Des techniques statistiques simples seront suffisantes pour les types d'analyse dont vous aurez besoin :

- les moyennes de variables telles que l'âge peuvent être comparées à l'aide du *test t de Student* ;
- le risque peut être calculé sous forme de taux pour tout événement ou groupe d'événements ;
- le risque attribuable correspond à la différence entre le risque absolu (fréquence dans le groupe traité) et la fréquence lorsque la cohorte n'était pas exposée aux médicaments (la période témoin). Cette différence représente le risque qui est associée à l'exposition au(x) médicament(s) surveillé(s). Ceci ne s'applique pas aux événements d'apparition tardive dans le cadre du protocole décrit dans ce manuel. Les taux sont en règle générale exprimés avec leurs intervalles de confiance pour faire ressortir l'incertitude des estimations ;
- l'analyse de courbes de mortalité (ou de courbes de survie) peut être utilisée pour déterminer le délai d'apparition pour chaque patient ayant présenté l'événement. Cela permet de calculer les fréquences pour les patients chez qui l'événement s'est produit (ou les survivants) à des moments précis dans le temps, et peut être utilisé pour mesurer la fourchette des délais d'apparition des événements et déterminer s'il existe une relation non aléatoire avec le médicament ;
- la régression logistique multiple permet d'ajuster les estimations des effets de divers facteurs de risque.

Avantages et inconvénients des différents types de pharmacovigilance**Notification spontanée***Avantages*

- Elle est plus simple au niveau administratif et demande moins de main d'œuvre que le suivi des événements au sein de cohortes (CEM).
- Elle est moins onéreuse que le CEM.
- Il y a plus de chances que les centres de pharmacovigilance (CPv) et les professionnels de la santé connaissent cette méthode car il s'agit de la méthode de pharmacovigilance la plus couramment utilisée.
- Elle permet de surveiller l'innocuité de tous les médicaments pendant toute la durée de leur commercialisation.

Inconvénients

- Les données recueillies par cette méthode sont incomplètes. Dans les pays développés, moins de 5 % des effets [indésirables] sont signalés.
- Il n'est pas possible de calculer des fréquences de manière fiable, donc le risque ne peut pas être évalué et les facteurs de risque ne peuvent pas être déterminés avec certitude.
- La notification comporte des biais importants.
- Les décès ne sont que rarement signalés.
- Il faudrait mettre en place des études spécifiques pour obtenir des informations précises sur des aspects présentant un intérêt particulier, p. ex. la grossesse, les enfants et certains événements préoccupants. Ces études spécifiques augmentent les dépenses, et par voie de conséquence réduisent l'avantage financier que la notification spontanée apporte en matière de coûts.

Déclaration spontanée ciblée*Avantages*

- Elle est plus simple et demande moins de main d'œuvre que le CEM.
- Il n'y a pas de mesure au début de l'intervention (mesures de référence) comme dans le CEM.
- La déclaration spontanée ciblée peut être considérée comme un « prolongement » de la surveillance systématique de l'évolution de l'état de santé des patients atteints de tuberculose.
- Elle peut être orientée sur des effets indésirables prioritaires.
- Les formulaires et les circuits de déclaration sont similaires à ceux de la notification spontanée classique.

Inconvénients

- La méthode dépend de la volonté de chacun à exercer une surveillance et à rapporter les faits. En conséquence, le numérateur (le nombre de personnes présentant l'évènement) peut ne pas être fiable.

- Pour cette raison, il est essentiel que la déclaration soit exhaustive.
- L'expérience avec la déclaration spontanée ciblée est limitée et la technique a besoin d'être testée sur le terrain.

Suivi des évènements au sein de cohortes

Avantages

- La possibilité de déterminer des taux.
- La possibilité de générer un profil presque complet des évènements indésirables et/ou des effets indésirables des médicaments étudiés.
- Très efficace pour détecter les signaux précocement.
- La possibilité d'associer les effets [indésirables] à des facteurs de risque.
- La possibilité de comparer les médicaments de manière précise.
- La possibilité de constituer un registre des grossesses et de repérer les problèmes relatifs à la grossesse et à des anomalies congénitales fréquentes.
- Cette méthode, avec un suivi régulier, peut détecter une réduction ou une absence d'effet thérapeutique et, par conséquent, laisser entrevoir que le diagnostic qui a été posé n'est pas exact, que la prescription n'est pas adaptée, que l'observance du traitement n'est pas satisfaisante, qu'une résistance émerge ou que les médicaments ne sont pas de bonne qualité ou sont contrefaits.
- La possibilité d'enregistrer et d'analyser les données sur tous les décès, et de générer des taux de mortalité.
- La possibilité de donner des résultats rapidement dans une population définie.
- Étant donné que la méthode s'intéresse de manière approfondie à des médicaments qui présentent un grand intérêt dans un secteur spécifique et qu'elle donne rapidement des résultats significatifs sur le plan clinique, elle éveille l'intérêt porté à la sécurité des médicaments en général.
- La méthode fournit des données solides sur lesquelles il est possible de s'appuyer en cas de craintes vis-à-vis des médicaments, et donne des alertes précoces en ce qui concerne les interactions avec des médicaments concomitants (p. ex. des antirétroviraux) et la nécessité d'amorcer des modifications réglementaires essentielles.
- La caractérisation des effets [indésirables] permet de mieux gérer les risques et de réduire la non-observance. Dans l'ensemble, cela devrait aboutir à de meilleurs résultats pour les patients et pour le programme de lutte antituberculeuse, lequel devrait être d'un bon rapport coût-efficacité.

Inconvénients

- La méthode demande plus de main d'œuvre et est plus onéreuse que la notification spontanée.
- Les professionnels de la santé et les CPv ne la connaîtront pas et sa mise en application nécessitera une formation.

M. Organisation

1. Législation

1.1 Autorisation légale

Les programmes de notification spontanée et de CEM sont au cœur du recueil des données dans le cadre des activités de pharmacovigilance. La pharmacovigilance est non interventionnelle et n'entraînera aucun risque physique pour les patients. Les programmes de notification spontanée et de CEM ne sont pas des essais cliniques. Ce sont des méthodes de surveillance de la santé publique qui nécessitent le recueil de certains types de données dans l'intérêt général. Dans bien des cas, la surveillance de la santé publique est menée conformément à des lois spécifiques autorisant ou imposant la collecte de certains types de données. Dans certains pays, il est obligatoire de déclarer les risques qui sont associés aux médicaments. La notification spontanée concerne l'ensemble des médicaments. Certains médicaments, sélectionnés parce qu'ils sont très utilisés et qu'ils sont importants en matière de santé publique, devraient faire l'objet d'un CEM lorsque cela est possible, notamment les nouveaux médicaments ou les médicaments que l'on commence à utiliser dans une population de patients qui n'avait pas été exposée auparavant. Les traitements antituberculeux et antirétroviraux sont des exemples particulièrement significatifs. Les dirigeants nationaux des programmes de santé publique et de pharmacovigilance doivent s'employer à encadrer les activités de pharmacovigilance par une légalisation ou des obligations légales.

1.2 Homologation conditionnelle

Le statut juridique des données recueillies pour la pharmacovigilance peut être consolidé par d'autres obligations légales ou réglementations exigeant que de nouveaux médicaments spécifiques importants en matière de santé publique fassent l'objet d'un CEM avant que l'homologation complète ne soit accordée. L'homologation conditionnelle peut être octroyée jusqu'à ce que les résultats d'un programme de CEM soient connus. À ce moment, l'homologation complète peut être soit accordée, soit refusée sur la base des données relatives à la sécurité.

1.3 Réglementation de la formation des professionnels

Dans bien des pays, les professionnels de la santé entretiennent et perfectionnent leurs connaissances et ainsi la qualité des soins à l'aide d'une formation médicale continue (FMC) obligatoire. Il est légitime que les activités de pharmacovigilance bénéficient des sommes portées au crédit de la FMC. Lorsque les professionnels

de santé concernés envoient des rapports issus de la notification spontanée ou des questionnaires de CEM au CPv, cela témoigne d'une conscience professionnelle, d'une bonne pratique médicale et d'un intérêt dans les activités visant à améliorer la qualité des soins apportés aux patients et la sécurité de ces derniers. En outre, cette activité est l'occasion d'acquérir des connaissances grâce au remplissage de formulaires, qui nécessite de réfléchir aux questions de sécurité, et au retour d'information du CPv. Les associations professionnelles doivent être incitées à inclure la notification spontanée et le CEM dans leurs activités de FMC approuvées.

2. Aspects éthiques

Les principes éthiques doivent systématiquement être appliqués à tous les types de pharmacovigilance. Certains aspects de l'éthique entourant la collecte de données pour le CEM, notamment, sont spécifiques étant donné qu'il s'agit d'une méthodologie nécessitant le recueil de données personnelles précises et parfois le stockage de ces données pour une durée indéterminée. Dans bien des cas, il peut être nécessaire d'exercer un suivi ultérieur pour étudier de manière plus approfondie les problèmes de sécurité qui auront été repérés. À ce moment, il faut mener des investigations par le biais, par exemple, d'une étude de cohorte plus poussée, d'études cas-témoins nichées, d'études de sécurité comparatives, d'études de sous-groupes (p. ex. chez les enfants) ou même d'un essai clinique à part entière.

Avant de débiter un programme de CEM, des discussions ouvertes doivent avoir lieu avec l'ensemble des parties prenantes, y compris les patients. Qui plus est, il faut rechercher l'aval du ministère de la santé au début de la phase de planification : sans ce soutien, peu de choses pourront être réalisées. Une politique de communication transparente doit ensuite être menée avec les organisations professionnelles, l'ensemble des prestataires de soins, l'industrie pharmaceutique, le grand public, les responsables communautaires et les médias.

2.1 Conditions préalables au recueil des données des patients

Il est nécessaire d'obtenir l'approbation de la plus haute autorité concernée dans le pays. Il peut s'agir du Ministère de la santé ou de l'autorité de réglementation.

Il est important d'annoncer ouvertement le type de données qui seront recueillies et pourquoi.

Les objectifs énoncés doivent être suffisamment larges et comprendre les suivants :

- le suivi à long terme, afin de rechercher les signaux des réactions tardives ;
- l'utilisation des données pour les études de suivi, telles que les études cas-témoins nichées, devant être initiées afin d'identifier les facteurs de risque. Il n'est pas toujours possible de prévoir les études supplémentaires qui seront nécessaires pour étudier les problèmes de sécurité constatés au cours de la surveillance, de

sorte qu'il faut obtenir l'autorisation de stocker les données pour pouvoir mener des investigations ultérieures, le cas échéant ;

- les études de suivi requises pour valider les signaux ;
- les études comparatives menées avec de nouveaux agents ou schémas thérapeutiques antituberculeux.

Les dispositions prises en matière de sécurité et de confidentialité doivent être rendues publiques et respecter les exigences prévues par la législation nationale.

2.2 Formation du personnel

Les membres du personnel chargés de la pharmacovigilance doivent être formés au maintien scrupuleux de la sécurité et de la confidentialité [des données].

Après avoir reçu un enseignement et des consignes appropriés, il faut leur demander de signer un document indiquant qu'ils comprennent les questions de protection des données personnelles et qu'ils acceptent d'assurer la sécurité et la confidentialité des données des patients.

2.3 Problèmes de sécurité

Du fait qu'il est essentiel d'enregistrer les identifiants des patients, la sécurité, la protection et la confidentialité des données personnelles doivent être assurées de manière rigoureuse. La pharmacovigilance ne donnera pas les résultats escomptés si les identifiants des patients ne sont pas disponibles. Tant avec le programme de notification spontanée qu'avec celui de CEM, il est essentiel de pouvoir suivre l'évolution de points importants chez certains patients. Avec le CEM, qui peut évaluer le risque (l'incidence) et détecter les facteurs de risque, il est indispensable d'éviter les entrées redondantes de manière à ne pas compromettre la fiabilité des résultats par un dénominateur surévalué, et cela ne peut être effectué que si les patients peuvent être correctement identifiés. Ce besoin d'enregistrer les identifiants des patients contraint donc à des conditions strictes pour assurer la sécurité des données. Celles-ci sont récapitulées ci-dessous :

- les données susceptibles de permettre d'identifier les patients doivent être stockées dans des ordinateurs non connectés à Internet. Cela évite que les pirates informatiques y accèdent. Cette précaution sera difficile à mettre en place, et inutile, pour les utilisateurs de VigiFlow ;
- l'accès à un ordinateur qui contient des données susceptibles de permettre d'identifier les patients doit être protégé par un mot de passe ;
- l'accès par mot de passe doit être accordé uniquement aux personnes participant à l'activité de pharmacovigilance concernée ;
- l'accès aux locaux doit être contrôlé.

2.4 Utilisation des données

- Les données recueillies doivent être utilisées aux seules fins qui ont été énoncées.
- Les données permettant d'identifier les patients ne doivent pas être communiquées à d'autres protagonistes, parmi lesquels les laboratoires pharmaceutiques, les responsables gouvernementaux et ministériels, les organisations et les groupes de recherche. Cela comprend les données personnelles des patients et des déclarants. Seules des données rendues anonymes peuvent être transmises.

2.5 Confidentialité

- Aucune publication, y compris les rapports, ne doit contenir d'informations susceptibles de permettre d'identifier les patients.
- Le personnel ne doit emmener aucune donnée susceptible de permettre d'identifier les patients chez lui ou ailleurs qu'au centre de pharmacovigilance ou de surveillance.
- Le personnel ne doit pas évoquer des informations susceptibles de permettre d'identifier les patients en dehors du centre de surveillance.

2.6 Consentement éclairé

Si les activités de pharmacovigilance, la notification spontanée et le CEM, sont autorisées ou requises par la loi, il n'est pas utile de recueillir le consentement éclairé des patients avant de collecter les données nécessaires à la surveillance de l'innocuité des médicaments. Toutefois, l'ensemble des mesures visant à respecter la vie privée décrites ci-dessus doivent être scrupuleusement respectées.

Dans la mesure du possible, les administrateurs des programmes doivent éviter d'essayer d'obtenir des consentements éclairés individuels car cela serait trop laborieux de tenter d'expliquer les concepts de la pharmacovigilance (qui apparaissent souvent étranges sur le plan culturel) à chaque patient, augmenterait la complexité du processus et les dépenses, et pourrait potentiellement compromettre la validité des résultats si trop de patients refusaient d'être recrutés. Un programme de CEM **n'est pas** un essai clinique ou une étude de recherche, et n'intervient en aucune façon dans le traitement des patients. Il s'agit simplement d'un processus d'observation de la pratique [médicale] courante et de recueil de données dans l'intérêt de la santé publique.

Plutôt que d'obtenir le consentement éclairé de chaque patient, il est possible de rendre l'information publique et de distribuer aux patients des brochures qu'ils peuvent consulter ou se faire expliquer loin de la pression exercée par le milieu hospitalier, et dans lesquelles ils peuvent trouver les coordonnées de l'établissement de santé et du CPv, si bien qu'ils peuvent s'opposer au stockage de leurs données s'ils le souhaitent. Il est alors possible de ne pas entrer leurs données, ou de les effacer si elles ont déjà été entrées. Il s'agit de ce que l'on appelle le « principe d'acceptation par défaut » qui laisse aux patients la possibilité de refuser de participer : ce principe

est en vigueur dans un certain nombre de pays et, si nécessaire, se montre bien plus pratique que l'obtention de consentements éclairés individuels.

Cette approche a été avalisée par les autorités compétentes au niveau international.¹

3. Structure

3.1 Centre de pharmacovigilance (CPv)

La création d'un CPv et son interaction avec les programmes de santé publique sont abordées de manière exhaustive dans d'autres publications de l'OMS – *Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance*. OMS, 2000 et *The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool*. WHO, 2006 (en anglais) (voir Annexe 1).

3.2 Personnel du centre de CEM

Il est indispensable que le CPv dispose de moyens d'action supplémentaires suffisants pour mener à bien les études de CEM. Les rôles de chacun doivent être clairement définis en fonction des conditions locales. Pour mettre en œuvre deux études de CEM en parallèle (p. ex. une étude comparant deux médicaments ou schémas thérapeutiques), on suggère de disposer du personnel suivant :

Secrétaire/cadre administratif

Cette personne a la fonction d'administrateur (voir Section E.3). D'autres tâches administratives s'ajouteront à celles déjà décrites, parmi lesquelles l'impression, ainsi que l'approvisionnement et la distribution d'articles de papeterie.

Responsable/évaluateur médical

Un responsable médical à plein temps chargé de la surveillance, de l'évaluation et des activités en lien avec le centre de soins. Cette personne :

- évaluera les événements signalés sur les questionnaires et assurera l'évaluation du lien [entre médicament et événement], organisera le suivi des rapports, assurera la liaison avec l'administrateur du PNLT, demandera les analyses appropriées des données, fera régulièrement état de la situation au Groupe d'experts chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments en collaboration avec l'administrateur du programme de lutte contre la tuberculose et s'entretiendra avec eux à propos des problèmes apparaissant à la lumière des données, des rapports d'événements graves, des signaux de nouveaux effets indésirables et des problèmes de gestion des risques ;

¹ Conseil des organisations internationales des sciences médicales. *International ethical guidelines for epidemiological studies* (en anglais). Genève, CIOMS, 2009: pp. 37, 42–43.

- sera responsable de la communication en collaboration avec l'administrateur du PNLT, incluant les activités de promotion décrites dans la Section E.3 ;
- sera chargée de la formation du personnel du centre et du personnel extérieur.

Gestionnaire des données

Un gestionnaire des données, employé à temps plein, tiendra la base de données à jour, sera chargé de l'assurance de la qualité, veillera à la sécurité et à la confidentialité des données, sera responsable de la compilation des données à intervalles définis et de la production de rapports selon les besoins, assurera l'approvisionnement en questionnaires de tous les établissements de santé, formera et supervisera les personnes en charge du traitement des données et secondera de manière générale le responsable médical.

Personne(s) en charge du traitement des données

Une ou deux personne(s) chargée(s) du traitement des données (opérateurs) doivent être employées à temps plein pendant la durée du programme de surveillance. Elles seront responsables de l'entrée des données et de certaines autres missions sous la supervision du gestionnaire des données.

3.3 Personnel de terrain pour le CEM

Coordonnateur sur le terrain

Le personnel de terrain sera sous la supervision d'un coordonnateur sur le terrain qui sera lui-même sous l'autorité du responsable médical du programme de CEM et devra collaborer avec l'administrateur du programme de lutte contre la tuberculose.

Un agent de coordination du CEM

Chaque site de surveillance devra désigner un agent de coordination du CEM, lequel sera chargé des aspects suivants :

- veiller au recueil des données nécessaires pour le programme de CEM en ayant recours à la méthode, quelle qu'elle soit, qui a été convenue pour le centre de lutte antituberculeuse sur ce site (voir Section E.5) ;
- assurer la collecte et la transmission des questionnaires remplis ;
- tenir un registre local des patients inclus dans l'activité de CEM, noter les rendez-vous pris pour le suivi au centre de lutte antituberculeuse et, en association avec le personnel du centre, aider à assurer le suivi des patients qui ne se présentent pas à leur rendez-vous suivant ;
- tenir un registre de femmes enceintes prenant un traitement antituberculeux et consigner les dates de leurs rendez-vous ultérieurs ;

- assurer le suivi des femmes enceintes si elles ne se présentent pas à leur visite de suivi au centre de lutte antituberculeuse. L'agent de coordination devra également coopérer avec les services prénatals et les centres de naissance pour recueillir des données de suivi sur la grossesse et l'issue de l'accouchement ;
- assurer le suivi de l'ensemble des décès afin de déterminer la chronologie des événements ayant conduit au décès, la cause du décès et la date du décès.

Responsable du recueil des données

Les sites de surveillance devront désigner une personne chargée du recueil des données si le personnel clinique ne peut pas se charger de ce travail. Le responsable du recueil des données sera sous l'autorité de l'agent de coordination du CEM et utilisera la méthodologie qui a été convenue pour remplir les questionnaires.

Assistance

Le coordonnateur sur le terrain sera à même de faciliter le travail de l'agent de coordination du CEM et du responsable du recueil des données au niveau des sites de surveillance. Cela peut inclure le fait de demander l'aide et la coordination du personnel du CPv, du personnel du programme de lutte contre la tuberculose et du personnel des services prénatals, pédiatriques et maternité.

4. Communication¹

Tout au long de ce manuel, il a été souligné qu'une communication efficace faisait partie intégrante d'une bonne pharmacovigilance. Cette courte section donne un aperçu de quelques-unes des plus importantes connaissances et compétences en communication sans lesquelles même le meilleur système ne pourrait pas tenir toutes ses promesses. En matière de communication professionnelle, la façon de procéder et la qualité sont aussi importantes que le message lui-même.

Les stratégies doivent être adaptées à l'audience ciblée et peuvent inclure : des rencontres individuelles avec des personnes influentes au sein du gouvernement et du ministère de la santé, des autorités de réglementation, des établissements universitaires, des hôpitaux, des programmes de santé publique, des bureaux de l'OMS, des associations professionnelles, de l'industrie pharmaceutique, et avec le commissaire à la protection de la vie privée, la communauté et les médias ; des présentations lors de réunions entre professionnels, p. ex. entre médecins hospitaliers, infirmiers et pharmaciens (le mieux est d'intervenir lors de l'une de leurs réunions ordinaires) ; la création et la distribution de brochures pour les professionnels de la santé et les patients ; la création d'affiches destinées aux patients et à la communauté, et leur distribution dans les pharmacies, les hôpitaux et les dispensaires ; l'entretien de bonnes relations avec les journalistes des journaux, des magazines, de la radio et

¹ Section rédigée avec la participation de Bruce Hugman : mail@brucehugman.net

de la télévision occupant une position essentielle ; la promotion du CEM en tant qu'activité d'importance majeure qui fera naître un comportement en matière de bon usage des médicaments dans la société civile ; le fait de susciter un sentiment de collégialité et de collaboration parmi les professionnels de la santé dans l'intérêt de la santé de la communauté, au lieu d'opter pour une approche autoritaire ; et le fait de définir, en détail et en concertation avec les agents de santé travaillant dans les hôpitaux et les dispensaires, la manière dont la méthodologie du CEM sera appliquée.

4.1 Connaître son public

Il est essentiel que l'ensemble de vos outils d'information et de vos activités soit parfaitement adaptés aux capacités et aux préférences de vos divers publics. De nos jours, même les personnes très sérieuses disposent de peu de temps ou de durées d'attention courtes, pour les documents imprimés notamment, et tout doit être aussi clair, concis et convaincant que possible. Tout le monde ne partagera pas vos priorités et vos valeurs, ne les comprendra pas ou ne s'y intéressera pas. Il est donc important que vous connaissiez l'état d'esprit des gens à qui vous vous adressez pour délivrer votre message de manière à ce qu'ils se sentent impliqués. Souvenez-vous qu'au sein d'un seul public (de pharmaciens, par exemple), il existe une très grande diversité d'aptitudes, de connaissances, de motivation, etc. Apprenez à connaître les publics que vous ciblez en engageant directement le dialogue avec eux et en échangeant : ces connaissances porteront leurs fruits. Un message présenté sous une seule forme ne sera jamais adapté à l'ensemble de vos publics.

4.2 Recueillir les réactions

L'une des meilleures manières de comprendre vos publics consiste à leur demander comment ils perçoivent votre documentation et ce que vous faites. Testez toujours un projet tel que la création d'un formulaire de notification ou d'une nouvelle brochure d'information : à partir des commentaires d'un certain nombre de personnes appartenant au public que vous visez, améliorez le contenu et l'approche. Bien souvent, ceux d'entre nous qui travaillent dans des bureaux, loin du terrain, se méprennent sur l'état d'esprit des personnes visées et nos messages n'obtiennent donc pas l'attention qu'ils méritent ou l'effet que nous espérons. Sollicitez les personnes que vous visez et demandez-leur sans cesse leur avis.

4.3 Donner un retour et apporter des gratifications

Pour encourager les collaborations et motiver ses partenaires, il faut que l'effort fait pour transmettre les rapports de sécurité de cas individuels ou participer à la surveillance des programmes de santé publique ou à toute autre activité soit associé à une certaine dose de retombées concrètes. Au niveau le plus modeste, l'appréciation (donner une « tape dans le dos », faire des compliments) est une source de motivation efficace et indispensable, mais un retour sur la manière dont les informations fournies ont aidé à améliorer la sécurité des patients ou un bulletin d'informations

destiné aux déclarants et aux collaborateurs, ou tout autre encouragement approprié, aura des effets positifs. Dans beaucoup trop de systèmes, on attend encore des médecins, des infirmiers et des pharmaciens qu'ils contribuent aux activités, sans même les remercier, les complimenter ou leur apporter un retour. Nous ne pouvons tout simplement pas espérer que les gens nous aident sans les soutenir activement.

4.4 Faire en sorte que vos communications se démarquent

À tout moment de la journée, l'attention de tous est sans cesse sollicitée, et les professionnels de la santé du monde entier sont noyés dans des documents imprimés de toutes sortes — nombre d'entre eux sont attirants, convaincants et importants, mais beaucoup sont tout de même mis à la poubelle sans même qu'un regard leur soit jeté.

Nous devons nous assurer que notre documentation est alléchante, professionnelle et, autant que faire se peut, irrésistible ! Les formulaires de notification doivent être agréables et attrayants, et ne pas avoir l'air d'avoir été élaborés avec amateurisme sur un logiciel de traitement de texte en noir et en blanc. Faire appel à un graphiste sera décisif en ce qui concerne la qualité (et le succès) des formulaires et de tout autre document imprimé ou électronique. Cela peut engendrer quelques frais au début, mais ils seront amortis par la réduction du nombre de formulaires jetés à la poubelle, et l'intérêt et la participation accrus qu'ils susciteront. Nous sommes *en compétition* pour obtenir l'attention des gens, et devons considérer cet aspect avec sérieux. (Il suffit de regarder un magazine digne de ce nom et de voir avec quelle élégance et efficacité, les messages commerciaux sont promus. Notez l'importance des images et de la qualité visuelle dans la réussite de la communication.)

4.5 Style rédactionnel

La rédaction fait partie des compétences spécialisées dont tout professionnel de la pharmacovigilance est censé être doté naturellement. Bien écrire est une tâche difficile, mais essentielle pour une communication efficace. Essayez de travailler avec des personnes dont les capacités rédactionnelles sont déjà élevées. Dans le cas contraire, suivez ces consignes :

- utilisez le langage le plus simple et le plus clair qui soit adapté à la situation ;
- faites passer vos messages principaux dès le début, et répétez-les à la fin ;
- faites des phrases et des paragraphes courts ;
- utilisez autant de sous-titres et de listes à puces que possible ;
- lorsqu'il existe beaucoup d'informations complémentaires ou de documentation justifiant vos allégations, essayez de les séparer de votre message principal et de les ajouter à la fin ;
- lisez ce que vous avez écrit à haute voix pour voir ce que cela donne – c'est l'un des meilleurs tests possibles ;

- demandez à quelques personnes du public que vous visez de lire ce que vous avez écrit et de vous donner leur avis ;
- essayez d'utiliser des images et des graphiques simples pour étayer vos propos.

4.6 Répéter le message

Gardez en tête que dans le tourbillon de la vie de tous les jours, bien des personnes ne saisiront pas un message qu'ils ne reçoivent qu'une seule fois. *Une communication, ce n'est pas communiquer.* Répétez votre message encore et encore, sous différentes formes et par différents canaux, jusqu'à ce que vous soyez certain que les gens l'aient reçu et en tiennent compte – et cela peut prendre plus que des mois, des années même. Après quoi, continuez : si on ne rappelle pas les choses aux gens, ils oublient. Faire évoluer les attitudes, les valeurs et le comportement des gens prend beaucoup de temps et demande un effort considérable.

4.7 Privilégier une communication individuelle

Plus vos communications auront lieu en privé, en face-à-face, plus elles seront efficaces. L'envoi de milliers de brochure aura beaucoup moins d'impact que dix envois de dix brochures ciblées avec soin. Et il va de soi que procéder à des envois aura beaucoup moins d'impact que rencontrer les gens par petits groupes ou individuellement. Dans les limites de votre budget et de vos moyens, soyez aussi proches que possible des personnes que vous souhaitez atteindre.

4.8 Journalistes

Les médias, sous toutes leurs formes, peuvent devenir de puissants alliés en ce qui concerne la qualité des soins de santé et la sécurité des patients, si les relations que l'on entretient avec les journalistes sont à la fois personnalisées et professionnelles. Le plus souvent, les journalistes qui font mauvaise presse sont des journalistes qui ne sont pas au fait des subtilités de la médecine parce qu'ils n'ont jamais été contactés, informés ou sensibilisés. Formez-vous aux relations avec les médias ; rencontrez quelques éditeurs et journalistes spécialistes de la santé locaux ; voyez ce que vous pouvez faire ensemble. La méfiance et l'évitement ne font que générer plus de méfiance et d'hostilité. (La publication *Dialogue in Pharmacovigilance* de l'UMC contient des conseils sur les relations avec les médias, et il existe de nombreux livres et sites web utiles sur le sujet.) Et... ne dites jamais « Sans commentaires ».

4.9 Réunions

Les réunions représentent la forme de communication de groupe qui provoque certainement le plus d'angoisse et de frustration, et qui fait perdre plus de temps que n'importe quelle autre activité. S'il est vrai qu'elles sont parfois productives, elles sont souvent déprimantes et démoralisantes. Toutefois, les réunions peuvent être bien menées, courtes, efficaces et stimulantes. Organiser des réunions efficaces nécessite un ensemble de connaissances et de compétences bien spécifiques que

toute personne désireuse de réduire le temps perdu à rester assis inutilement dans des salles de réunions peut apprendre. À nouveau, il existe de nombreux livres et sites web de bonne facture décrivant comment les réunions du personnel, les séminaires, les conférences et les entretiens peuvent être menés de manière à être stimulants et productifs. Au début d'une réunion, posez-vous toujours ces deux questions :

- Que souhaitons-nous accomplir ?
- Combien de temps durera cette réunion ?

4.10 Le message

De par le monde, la sécurité des patients est assurée par des professionnels qui accomplissent leur travail avec dévouement, mais il ne sera jamais possible d'atteindre tout ce que l'on peut attendre de ce travail sans l'associer à une excellente communication. Une bonne communication nécessite une certaine expérience, de la créativité et des compétences que tous les fonctionnaires et tous les scientifiques ne possèdent pas systématiquement. Dans toutes les organisations, il existe probablement des personnes qui possèdent des talents de communicant : à vous de les trouver et d'en tirer profit. À défaut, faites figurer la communication parmi les priorités et accordez aux activités de communication autant d'attention qu'au message que vous souhaitez partager. Un certain nombre des incidents les plus importants en rapport avec les soins de santé et leur réglementation résident dans le manque d'attention prêtée à la complexité et aux exigences d'une communication efficace.

Annexes

Annexe 1. Sites Web utiles et autres sources d'information

1. Organisation mondiale de la Santé

De nombreuses informations sont disponibles sur les sites suivants, comprenant notamment l'accès aux publications de l'OMS.

1.1 <http://www.who.int/fr/>

1.2 [http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/\(en anglais\)](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/(en_anglais))

1.3 Programme de lutte contre la tuberculose

<http://www.who.int/tb/fr/>

<http://www.who.int/tb/challenges/pharmacovigilance/fr/>

2. Centre collaborateur OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala (UMC) (<http://www.who-umc.org>)

Ce site donne des informations très utiles en ce qui concerne les aspects pratiques de la pharmacovigilance, y compris des définitions, des conseils sur la politique en matière de pharmacovigilance et l'accès à divers outils en ligne, dont certains sont indiqués ci-après. La section « Liens » donne les liens vers les sites Web de la plupart de centres nationaux de pharmacovigilance existants.

VigiFlow™

Il s'agit d'un outil en ligne tenu à jour par l'UMC pour la gestion de la base de données relatives aux rapports de sécurité de cas individuels (notification spontanée). Il permet d'entrer des données sous un format standardisé au niveau international.

Y avoir accès nécessite un accord avec l'UMC et un enregistrement.

Contact : info@who-umc.org

VigiLyze

Il s'agit d'un outil donnant accès à la base de données mondiale de l'OMS sur les effets indésirables des médicaments (rapports de sécurité de cas individuels), à Vigibase et aux dictionnaires qui y sont associés (le dictionnaire des médicaments de l'OMS, la terminologie de l'OMS relative aux effets indésirables et MedDRA), et permettant d'effectuer des analyses. Y avoir accès nécessite un accord avec l'UMC.

Contact : info@who-umc.org

3. Centre collaborateur de l'OMS pour la sensibilisation et la formation à la pharmacovigilance

Ce centre a vocation à promouvoir et à soutenir la pharmacovigilance en Afrique et ailleurs dans le monde. Parmi les ressources proposées par ce site (UMC-Africa), les pays pourront trouver une panoplie d'outils dédiés à la pharmacovigilance.

<http://www.pvafrika.org>

<http://www.pytoolkit.org> (en anglais)

4. Agence européenne des médicaments

Il s'agit d'une ressource utile donnant des informations sur les produits, les problèmes actuels et les mesures réglementaires.

www.ema.europa.eu/ (en anglais)

5. Administration des États-Unis d'Amérique chargée des aliments et des médicaments (FDA, *Food and Drug Administration*)

Il s'agit d'une ressource utile donnant des informations sur les produits, les problèmes actuels et les mesures réglementaires.

<http://www.fda.gov/> (en anglais)

6. Centres de lutte contre les maladies (*Centers for Disease Control and Prevention*), États-Unis d'Amérique

Ce site contient un grand nombre d'informations et de statistiques sur les maladies transmissibles et les médicaments utilisés pour les traiter.

<http://www.cdc.gov/> (en anglais)

7. Site Web sur la réglementation en Nouvelle Zélande

Il s'agit d'une très bonne source d'information en ce qui concerne les fiches d'information et les notices des médicaments. Il comprend également des articles dans la section *Prescriber Update*, nombre d'entre eux provenant du centre national de pharmacovigilance.

<http://www.medsafe.govt.nz/> (en anglais)

8. Natural Standard

Le meilleur et le plus fiable site Web disponible sur les médicaments à base de plantes. Les utilisateurs doivent s'enregistrer et payer une cotisation.

<http://www.naturalstandard.com/> (en anglais)

9. British National Formulary

Une source d'information sur les médicaments bien conçue et fiable.

<http://bnf.org/bnf/> (en anglais)

10. La littérature à coût modique

L'InterRéseau-Santé-Initiative d'accès aux recherches (HINARI) de l'OMS donne un accès en ligne gratuit ou à coût très réduit aux principales revues de sciences biomédicales ou sociales apparentées aux institutions locales à but non lucratif dans les pays en voie de développement.

<http://www.who.int/hinari/about/fr/>

11. Micromedex/Drugdex/Martindale

Il s'agit probablement de la source d'information sur les médicaments la plus pratique et la plus exhaustive. Les utilisateurs doivent s'enregistrer et payer une cotisation. Les trois sont accessibles à partir du site Web suivant :

<http://truvenhealth.com/your-healthcare-focus/life-sciences/consolidated-pharmaceutical> (en anglais).

12. PubMed

Il s'agit d'une source de documentation de qualité. Les résumés des articles sont disponibles gratuitement.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed> (en anglais)

13. Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) et codes correspondants

Le système de classification ATC des médicaments est tenu à jour par le centre collaborateur OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques.

<http://www.whocc.no/atcddd/> (en anglais)

14. Dose journalière définie (DDD)

Il s'agit d'une méthode statistique de l'OMS permettant d'estimer la consommation médicamenteuse des patients que le centre collaborateur OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques tient à jour. Elle peut s'avérer utile pour estimer les dénominateurs dans le cadre de la notification spontanée.

<http://www.whocc.no/atcddd/> (en anglais)

15. International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

Il s'agit d'une société internationale d'importance. Sur son site Web, vous trouverez des informations sur les réunions et les cours de formation.

www.isoponline.org (en anglais)

16. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)

Ce site est une source utile d'information sur les activités de la société. Il contient également des recommandations relatives à la gestion des risques et des liens vers des informations pertinentes.

www.pharmacoepi.org (en anglais)

17. Consignes internationales pour la soumission de manuscrits à des revues biomédicales

Ce site, source d'information indispensable lors de la rédaction d'articles, donne des recommandations sur la structure des articles et les formats des références bibliographiques.

<http://www.icmje.org/> (en anglais)

18. Reactions Weekly

<http://journaltank.org/journal/reactions-weekly> (en anglais)

19. Pharmacoepidemiology and Drug Safety

<http://www.interscience.wiley.com/journals/pds> (en anglais)

20. Drug Safety

<http://www.springer.com/adis/journal/40264> (en anglais)

21. International Journal of Risk & Safety in Medicine

<http://www.iospress.nl/journal/the-international-journal-of-risk-safety-in-medicine/> (en anglais)

22. British Medical Journal (BMJ)

L'accès à certains articles est gratuit et il est possible de consulter la table des matières de chaque numéro.

<http://bmj.bmjournals.com> (en anglais)

23. Medline

Ce site donne accès à une liste de revues qu'il est possible de rechercher par leur sigle. Il s'agit d'une ressource indispensable pour établir la bibliographie et examiner les informations détaillées relatives aux revues citées dans les articles.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Journals&itool=toolbar> (en anglais)

24. Enzymes du cytochrome P450

Ce site contient une liste des enzymes et des médicaments avec lesquels un effet a été décrit. Il s'agit d'une source d'information utile lorsque l'on cherche des interactions potentielles.

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> (en anglais)

25. Classification internationale des maladies (CIM-10)

Une version électronique de la CIM-10 dans laquelle il est possible de faire des recherches est disponible sur ce site Web.

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr/#/>

Publications

1. Organisation mondiale de la Santé

Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments : Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. Uppsala, Suède, centre de surveillance d'Uppsala, 2000.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>

Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, World Health Organization, 2002.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/#Jh2992e> (en anglais)

The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva, World Health Organization, 2002. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/#Js4893e> (en anglais)

The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Geneva, World Health Organization, 2006.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14085e/s14085e.pdf> (en anglais)

A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. Geneva, World Health Organization, 2008. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16881e/> (en anglais)

A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines. Geneva, World Health Organization, 2009. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16882e/> (en anglais)

Treatment of tuberculosis guidelines 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010.

http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/ (en anglais)

Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf

Management of MDR-TB: a field guide – a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402a).

http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547765_eng.pdf

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf (en anglais)

2. Autres

Coulter DM. The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in proactive safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2000, 9: 273–280.

Harrison-Woolrych M, Coulter DM. PEM in New Zealand. In: Mann R, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007: 317–332.

Shakir Saad AW. PEM in the UK. In: Mann R, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007.

Coulter DM. Signal generation in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *Drug Safety*, 2002, 25: 433–439.

Coulter DM. Privacy issues and the monitoring of sumatriptan in the NZ IMMP. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10: 663–667.

Hugman Bruce. Healthcare communication. *Pharmaceutical Press*, London, 2009. www.pharmp

Reporting adverse drug reactions: Definitions of terms and criteria for their use. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999.

Contacts pour les activités de pharmacovigilance et de lutte contre la tuberculose

1. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Assurance de la qualité et innocuité des médicaments

Dr Shanthi Pal,

Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques

Courriel : pals@who.int

Programme mondial de lutte contre la tuberculose (GTB)

Dr Dennis Falzon,

Courriel : falzond@who.int

2. Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala, Suède

Dr Marie Lindquist

Courriel : info@who-umc.org

Mr Sten Olsson

Courriel : sten.olsson@who-umc.org

Mr Magnus Wallberg

Courriel : Magnus.Wallberg@who-umc.org

3. Centre collaborateur de l'OMS pour la sensibilisation et la formation à la pharmacovigilance, Ghana

Dr Alex Dodoo

University of Ghana Medical School

PO Box GP4236, Accra, Ghana

Site Web : www.pvafrica.org

Courriel : alex.dodoo@who-umc.org

4. Suivi des événements au sein de cohortes

Professeur associé David Coulter

264 Highgate

Dunedin 9010

Nouvelle Zélande

Courriel : dmcoulter@xtra.co.nz

Annexe 2. Formulaire pour la notification spontanée des suspicions d'effets indésirables médicamenteux (Ghana)

INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom :	Autre(s) nom(s) :	Titre :	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Adresse :	Ville :	Région :	
Date de naissance :/...../.....	Âge : années mois	Poids (kg) :	Taille (m) :

MÉDICAMENTS(S) SUSPECTÉ(S) Veuillez ajouter d'autres médicaments suspectés sur une feuille distincte si besoin

Nom de marque :	Dose & Fréquence	Date	Provenance du médicament
Nom générique :	Nbre total de comprimés ou de doses prise(s) :	Début :	<input type="checkbox"/> Pharmacie d'hôpital <input type="checkbox"/> Pharmacie communautaire <input type="checkbox"/> Magasin de produits chimiques <input type="checkbox"/> Herboriste/vendeur de rue <input type="checkbox"/> Ami(e)/connaissance <input type="checkbox"/> Autre, veuillez préciser : Le médicament a-t-il fait l'objet d'une prescription ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
No du lot (si connu) :	Dosage du comprimé ou dose (mg) :	Fin :	
Indication thérapeutique :			

INFORMATIONS SUR L'ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE Veuillez utiliser une autre feuille si besoin

Date de début de l'évènement :/...../..... Date de fin de l'évènement :/...../.....

Description de l'évènement :
.....

Traitement pris ou mesure instaurée :
.....

Issue (veuillez cocher toutes les cases appropriées) : <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles (Veuillez décrire les séquelles) <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelles <input type="checkbox"/> Autre	Estimez-vous que la réaction est grave ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, veuillez indiquer pourquoi la réaction est grave en cochant l'une des cases ci-dessous : <input type="checkbox"/> Décès du patient en lien avec la réaction <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> Incapacité permanente <input type="checkbox"/> Hospitalisation/Prolongation de l'hospitalisation Date de l'admission :/...../..... Date de la sortie :/...../..... <input type="checkbox"/> Autre issue (Veuillez préciser)
---	---

Le patient a-t-il déjà pris le médicament suspecté avant ? Oui Non Ne sait pas
 Si oui, cet évènement avait-il été observé ? Oui Non Ne sait pas

LISTE DE TOUS LES AUTRES MÉDICAMENTS PRIS AU COURS DES 3 DERNIERS MOIS PAS D'AUTRES MÉDICAMENTS

Veuillez inclure les médicaments non prescrits par un médecin et les médicaments à base de plantes ou naturels. Veuillez utiliser une autre feuille si besoin.

Nom du médicament	Indication (pourquoi le médicament a-t-il été pris ?)	Dose & Fréquence	Date de début	Date de fin	Le médicament avait-il été prescrit ?
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

AUTRE INFORMATION PERTINENTE

(P. ex. résultats de tests de laboratoire, allergies ou autres antécédents médicaux). Utilisez une autre feuille si besoin

DÉCLARANT Médecin Pharmacien Infirmier Autre (Veuillez préciser)

Nom :	Autre(s) nom(s) :	Titre :
Adresse :	Ville :	
No de téléphone :	Télécopie :	Courriel :
Signature	Date :	

Veuillez renvoyer ce formulaire au centre national de pharmacovigilance : CCPT, University of Ghana Medical School, 2nd Floor Medical Block Building, Korle-Bu Teaching Hospital, Box 4236, Accra, Ghana. Tél. : 021-675885 ; Télécopie : 021-668219

Annexe 3. Lien entre la taille de l'échantillon et la probabilité d'observer un évènement indésirable (EI)

Probabilité (exprimée en pourcentage) d'observer au moins un EI dans l'échantillon en fonction de l'incidence attendue de l'EI

Taille de l'échantillon	Incidence attendue de l'EI : 1 évènement pour ... patients						
	100	200	500	1 000	2 000	5 000	10 000
200	86,47	63,21	32,97	18,13	9,52	3,92	1,98
300	95,02	77,69	45,12	25,92	13,93	5,82	2,96
500	99,33	91,79	63,21	39,35	22,12	9,52	4,88
700	99,91	96,98	75,34	50,34	29,53	13,06	6,76
1 000	100,00	99,33	86,47	63,21	39,35	18,13	9,52
1 500	100,00	99,94	95,02	77,69	52,76	25,92	13,93
2 000	100,00	100,00	98,17	86,47	63,21	32,97	18,13
3 000	100,00	100,00	99,75	95,02	77,69	45,12	25,92
5 000	100,00	100,00	100,00	99,33	91,79	63,21	39,35
7 000	100,00	100,00	100,00	99,91	96,98	75,34	50,34
10 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,33	86,47	63,21
12 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,75	90,93	69,88
15 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,94	95,02	77,69
20 000	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,17	86,47
20 000 ^a	100,00	100,00	100,00	100,00	99,72	76,19	32,33

^a Probabilité (exprimée en pourcentage) d'observer au moins 3 EI dans l'échantillon en fonction de l'incidence attendue de l'EI

Remarque : les probabilités d'observer au moins 1 et 3 EI ont été calculées selon une distribution binomiale.

Annexe 4. Sigles utilisés pour les médicaments et les schémas thérapeutiques antituberculeux

TABLEAU 4.1

Médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose

Am	amikacine	Lfx	lévofloxacine
Amx/Clv	amoxicilline/clavulanate	Lzd	linézolide
Cm	capréomycine	Mfx	moxifloxacine
Cfx	ciprofloxacine	Ofx	ofloxacine
Clr	clarithromycine	PAS	acide para-aminosalicylique
Cfz	clofazimine	Pto	prothionamide
Cs	cyclosérine	Z	pyrazinamide
E	éthambutol	Rfb	rifabutine
Eto	éthionamide	R	rifampicine
Gfx	gatifloxacine	S	streptomycine
lpm	imipénem	Trd	térazidone
H	isoniazide	Thz	thioacétazone
Km	kanamycine		

TABLEAU 4.2

Associations courantes de médicaments antituberculeux

HRZE	isoniazide-rifampicine-pyrazinamide-éthambutol
HR	isoniazide-rifampicine
HRE	isoniazide-rifampicine-éthambutol
HRZES	isoniazide-rifampicine-pyrazinamide-éthambutol-streptomycine
SHRE	streptomycine-isoniazide-rifampicine-éthambutol

Associations à dose fixe

EHRZ	éthambutol 275 mg + isoniazide 75 mg + pyrazinamide 400 mg + rifampicine 150 mg
EHR	éthambutol 275 mg + isoniazide 75 mg + rifampicine 150 mg
HZR 75/400/150	isoniazide 75 mg + pyrazinamide 400 mg + rifampicine 150 mg
HZR 150/500/150	isoniazide 150 mg + pyrazinamide 500 mg + rifampicine 150 mg
HR 75/150	isoniazide 75 mg + rifampicine 150 mg
HR 150/300	isoniazide 150 mg + rifampicine 300 mg
HR 60/60	isoniazide 60 mg + rifampicine 60 mg
HR 150/150	isoniazide 150 mg + rifampicine 150 mg

Annexe 5. Liste des effets indésirables des médicaments fréquemment associés au traitement antituberculeux

Médicaments de première intention ^a	Médicaments de deuxième intention ^b
Hépatite	Nausées, vomissements
Nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux	Diarrhée
Éruption	Arthralgie
Faiblesse, fatigue	Étourdissements, vertige
Arthralgie	Troubles auditifs
Fièvre	Céphalées
Prurit	Troubles du sommeil
Céphalées	Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique
Vertige, acouphènes	Douleurs abdominales
Troubles visuels	Anorexie
Paresthésie	Gastrite
Anorexie, perte de poids	Neuropathie périphérique
Douleurs abdominales	Dépression
Tuméfaction	Acouphènes
Palpitations	Réaction allergique
Dyspnée	Éruption
Convulsions	Troubles visuels
Neutrophilie	Convulsions
	Hypothyroïdie
	Psychose
	Hépatite
	Insuffisance rénale, néphrotoxicité

^a Classés par fréquence de survenue dans une série de cas publiée : Marra *F et al.* Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2007, 11: 868–875.

^b Classés par fréquence de survenue dans une série de cas publiée : Nathanson E *et al.* Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8: 1382–1384.

Annexe 6. Formulaire de début de traitement

LOGO

Suivi des évènements au sein de cohortes dans le cadre d'un traitement antituberculeux Début du traitement

ID Patient :
Date de l'entretien : jj/mm/aa

Informations sur le patient

Initiales du patient : Date de naissance : jj/mm/aa Âge : Sexe à la naissance : M F

Prestataire de soins

District : _____ Unité de soins : _____
Clinicien/ Équipe : _____ Numéro de dossier du patient : _____
Lieu de l'entretien : Centre de santé Hôpital/Dispensaire Entretien téléphonique Visite à domicile Autre

Informations médicales

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____
Indication du traitement anti-TB : TB pulmonaire TB extra-pulmonaire TB-MR Prophylaxie
Exposition préalable à des médicaments antituberculeux : Non Oui
Grossesse : Oui Date des dernières règles : jj/mm/aa ou Âge estimé de la grossesse (semaines) : _____
Incertain Si Grossesse ou Incertain, enregistrer les informations sur la patiente dans le Registre des grossesses pour un suivi
Non
Allaitement d'un nourrisson : Non Oui

PATHOLOGIES ACTUELLES ET ANTÉRIEURES	Date d'apparition	Date de guérison	En cours	Apparition au cours des 30 derniers jours
Antécédents d'infection TB <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIH/sida <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcoolisme <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toxicomanie <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anémie <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malnutrition <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabète sucré <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nouveaux événements pendant les 30 derniers jours	Indiquer tout nouvel événement, ou toute évolution d'une pathologie antérieure, qui ont commencé au cours des 30 derniers jours			
Date d'apparition	Date de guérison	Issue*	Sévérité†	Gravité ‡

ISSUE*

R1 Guéri/résolu
R2 En cours de guérison/résolution
S Guéri avec séquelles
N Non guéri/non résolu
W Aggravation
D Décès
U Inconnu

SÉVÉRITÉ†

1 Non sévère
2 Légère
3 Modérée
4 Sévère

GRAVITÉ ‡

N Non grave
H Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
P Incapacité permanente
C Anomalie congénitale
L Engageant le pronostic vital
D Décès

Tests de laboratoire : Indiquer tous les tests effectués au cours des 30 derniers jours

Test	Date	Résultat (unités)	Test	Date	Résultat (unités)
Frottis d'expectoration			VS		
Culture d'expectoration			Numération leucocytaire		
Pharmacosensibilité			Hémoglobine		
Hybridation inverse sur bandelette			ALAT (SGPT)		
Amplifications des ac. nucléiques			ASAT (SGOT)		
Test à la tuberculine			Créatinine		
Sérologie VIH			Clairance de la créatinine		
Numération CD4			Glucose		
Autre			Autre		

Médicaments : Indiquer tous les médicaments pris au cours des 30 derniers jours

Médicaments & remèdes traditionnels	Indication	Dose	Fréquence	Voie	Date début	Date fin	En cours
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>
							<input type="checkbox"/>

Consignes pour remplir le FORMULAIRE DE DÉBUT DE TRAITEMENT

Quand remplir ce formulaire ? Ce formulaire doit être rempli lors de l'instauration du traitement.

Participation des patients

Les patients peuvent être recrutés s'ils débutent un traitement pour la première fois avec le(s) médicament(s) surveillé(s), ou si l'on modifie leur traitement antituberculeux. Dans tous les cas, il est important que la surveillance commence au début du traitement.

ID patient

Identifiant unique pour ce patient (type d'identifiant à sélectionner selon le pays).

Cases à cocher (☐)

Lorsqu'il y a des cases à cocher, veuillez répondre en apposant une *coche* ✓ dans la case appropriée.

Informations sur le patient

Initiales du patient

Veuillez inscrire la première lettre du (des) prénom(s) et du nom de famille qui ont été donnés.

Date de naissance

Si la date de naissance n'est pas connue, indiquez l'âge du patient (ou une estimation de son âge si son âge réel n'est pas connu non plus).

Prestataire de soins

Numéro de dossier du patient

Indiquez le numéro de dossier utilisé dans votre établissement pour identifier ce patient.

Informations médicales

Poids et taille

Indiquez le poids et la taille actuels du patient.

Indication du traitement anti-TB

Veuillez sélectionner l'option appropriée ; pour information, il est possible de choisir plusieurs options.

Grossesse

Si la patiente est enceinte ou que l'on ne sait pas si elle est enceinte (incertain), veuillez enregistrer les données la concernant dans un registre des grossesses afin d'assurer un suivi ultérieur.

Pathologies actuelles et antérieures

Cochez la case située à côté de toutes les pathologies indiquées qui concernent le patient et ajoutez toute pathologie, actuelle ou passée, supplémentaire dans l'espace fourni à cet effet. Indiquez la date d'apparition et la date à laquelle la pathologie a disparu, ou, si elle n'est pas résolue, *cochez* la case dans la colonne « **En cours** ». Si la pathologie a débuté au cours des 30 derniers jours, veuillez également *cocher* la case dans la colonne « **Apparition au cours des 30 derniers jours** ».

Tests de laboratoire

Indiquez les résultats (y compris les **unités**) de tous les tests de laboratoires effectués au cours des **30 derniers jours**. Une liste des tests couramment réalisés est indiquée ; tout test supplémentaire peut être ajouté au niveau des lignes « *Autre* ».

Médicaments

Médicaments et remèdes traditionnels

Indiquez les informations relatives à tous les médicaments, soumis à prescription ou délivrés sans ordonnance, et à tous les remèdes traditionnels, remèdes à base de plantes ou compléments alimentaires pris au cours des **30 derniers jours**. Indiquez les **unités** dans la colonne Dose. Si un médicament est administré sous forme d'association à dose fixe (en co-formulation ou en co-blister), indiquez le nombre de formes pharmaceutiques administrées.

Médicaments antituberculeux prescrits lors de cette visite

Un espace permet d'indiquer le nom (ou le sigle) des médicaments antituberculeux prescrits lors de cette visite. Les informations relatives à ces médicaments seront enregistrées dans le *Formulaire d'évaluation du traitement* lors de la prochaine consultation, lorsque le patient les aura pris.

Médicaments antituberculeux prescrits lors de cette visite	Dose	Fréquence	Date de début	Date de fin	Date prévue de fin de traitement	Code observance

RAISON DE L'ARRÊT

- 1 Évènement indésirable
- 2 Mauvaise observance
- 3 Fin du traitement
- 4 Interruption prévue
- 5 Changement de médicament prévu
- 6 Fin de la prophylaxie
- 7 Devenu non nécessaire
- 8 Échec du traitement
- 9 Grossesse
- 10 Médicament en rupture de stock
- 11 Coût
- 12 Décision du patient
- 13 Stigmatisation/ confidentialité
- 14 Charge médicamenteuse
- 15 Décès
- 16 Perdu de vue
- 17 Autre

OBSERVANCE

- A > 80 % des doses prises
- P ≤ 80 % des doses prises

Veillez transmettre ce formulaire à l'agent de coordination du CEM

Agent de coordination : Tél. :

Date du prochain rendez-vous : jj / mm / aa

Consignes pour remplir le **FORMULAIRE D'ÉVALUATION DU TRAITEMENT**

Quand remplir ce formulaire ? Ce formulaire doit être rempli chaque fois que le patient vient en consultation après l'instauration d'un traitement avec le(s) médicament(s) surveillé(s).

Ce formulaire doit également être utilisé pour suivre les **NOURRISSONS** qui ont été exposés au(x) médicament(s) surveillé(s) *in utero*.

ID patient

Identifiant unique pour ce patient (type d'identifiant à sélectionner selon le pays).

ID mère (pour les NOURRISSONS)

Si vous remplissez un *Formulaire d'évaluation du traitement* pour un nourrisson qui a été exposé au(x) médicament(s) surveillé(s) *in utero*, veuillez vous assurer que le numéro d'identification (ID) de la mère et du nourrisson sont tous les deux indiqués dans le formulaire

Cases à cocher (☐)

Veuillez répondre en apposant une coche ✓ dans la ou les case(s) appropriée(s).

Informations sur le patient

Initiales du patient

Veuillez inscrire la première lettre du (des) prénom(s) et du nom de famille qui ont été donnés.

Date de naissance

Si la date de naissance n'est pas connue, indiquez l'âge du patient (ou une estimation de son âge si son âge réel n'est pas connu non plus).

Prestataire de soins

Numéro de dossier du patient

Indiquez le numéro de dossier utilisé dans votre établissement pour identifier ce patient.

Informations médicales

Poids et taille

Indiquez le poids actuel du patient. Lors de l'évaluation du traitement, la taille doit être indiquée pour les enfants, mais pas pour les adultes.

Grossesse

Si la patiente est enceinte ou que l'on ne sait pas si elle est enceinte (incertain), veuillez enregistrer les données la concernant dans un registre des grossesses afin d'assurer un suivi ultérieur.

Allaitement d'un nourrisson

Veuillez indiquer si la patiente allaite actuellement un nourrisson.

ÉVÈNEMENTS

Comprendre les éléments suivants :

- Tous les nouveaux évènements sanitaires survenus depuis que le patient a commencé le médicament surveillé ;
- toute **aggravation ou amélioration d'affections préexistantes** (ou d'évènements précédemment enregistrés) ;
- le **décès** (indiquer la cause du décès, si elle est connue) ;
- les **affections liées à la grossesse**, incluant :
 - les **complications** (p. ex. risque d'avortement spontané, diabète gestationnel, pré-éclampsie),
 - le **type d'accouchement** (p. ex. normal, césarienne),
 - l'**issue de la grossesse** (p. ex. avortement spontané, avortement, enfant mort-né, nourrisson vivant, naissance multiple).
- **Pour les NOURRISSONS exposés à des médicaments antituberculeux *in utero***, veuillez indiquer les ÉVÈNEMENTS suivants, le cas échéant :
 - **malformation congénitale** (à décrire) ;
 - **affection à la naissance** (p. ex. faible poids de naissance) ;
 - tous les **nouveaux évènements sanitaires** ;
 - le **décès** (indiquer la cause du décès, si elle est connue).
- Sélectionnez les codes décrivant l'*Issue*, la **Sévérité**, la **Gravité** et la **Réexposition** à partir de la LISTE DES CODES.

Tests de laboratoire

Indiquez les résultats (y compris les unités) de tous les tests de laboratoires effectués depuis que le patient a été vu. Une liste des tests couramment réalisés a été dressée ; d'autres tests peuvent être ajoutés dans l'espace prévu à cet effet.

Médicaments

Médicaments antituberculeux

Il est possible d'utiliser les sigles standards. Incluez les dates de début et de fin pour les médicaments qui ont été commencés ou arrêtés entre la dernière consultation du patient et le présent entretien, et indiquez les médicaments que le patient continue à prendre en apposant une coche ✓ dans la colonne **En cours**. Sélectionnez le **Code arrêt** (pour décrire la principale raison pour laquelle le patient a arrêté le médicament) et le **Code observance** à partir de la LISTE DES CODES. Si un médicament a été arrêté, puis repris par la suite, faites des entrées distinctes pour chaque traitement. Si la dose a été modifiée, indiquez le médicament à nouveau sur une nouvelle ligne, avec la nouvelle dose et les dates.

Médicaments et remèdes traditionnels

Indiquez les informations relatives aux médicaments, soumis à prescription ou délivrés sans ordonnance, et aux remèdes traditionnels, remèdes à base de plantes ou compléments alimentaires pris depuis le dernier entretien avec le patient.

Médicaments antituberculeux prescrits lors de cette visite

Un espace permet d'indiquer le nom (ou le sigle) des médicaments antituberculeux prescrits lors de cette visite.

Annexe 8. Carte d'identité du patient tuberculeux

Carte d'identité du patient tuberculeux

Nom : _____ N° dans le registre de l'UGB : _____
 Adresse : _____ Date d'enregistrement : _____
 Sexe : M F Âge : _____ Date de début du traitement : _____
 Centre de soins : _____
 Accompagnateur (nom et adresse) : _____

Dates des rendez-vous : _____

Frottis d'expectoration			Poids (kg)
Mois	Date	No du labo	
0			

Forme de la maladie (cocher une case)

Pulmonaire Extrapulmonaire : _____

Type de patient (cocher une case)

Nouveau Traitement après interruption

Rechute Traitement après échec

Transfert entrant Autre : _____

I. PHASE INITIALE

CAT (I, II) :

Médicaments et posologie :

(RHZE)	S	Autres
--------	---	--------

II. PHASE D'ENTRETIEN

Médicaments et posologie :

(RH)	(RHE)	Autres
------	-------	--------

À RETENIR

D'après : Formulaires et registres d'enregistrement et de notification des cas de tuberculose : version conforme à la stratégie Halte à la tuberculose – 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373).

Annexe 9. Feuille de codage manuel

Feuille de codage pour l'évaluation des évènements avant la saisie des données

TYPE D'ÉVÈNEMENTS

Évènements pendant la période témoin Évènements pendant le traitement

Pour les évènements ayant eu lieu pendant la période témoin, il convient de déterminer les termes descriptifs, mais aucune autre évaluation ne sera entreprise.

ID RAPPORT

Initiales du patient No unique No du rapport

(C'est le CPv qui attribue le no du rapport pour les évènements se produisant sous traitement)

MÉDICAMENTS SURVEILLÉS

Indiquer les médicaments ou le schéma thérapeutique antituberculeux

1.
2.
3.

EVALUATION D'ÉVÈNEMENTS PARTICULIERS

L'évaluateur médical sélectionne les termes descriptifs des évènements à partir du dictionnaire des évènements

Informations relatives au déchallenge et à la réexposition

Cette évaluation sera faite pour le(s) médicament(s) ou schéma(s) thérapeutique(s) surveillé(s) uniquement

Évènements	Issue ¹	Réexposition ²	Décès ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Le codage des éléments ci-dessus s'effectue comme suit :

1. R1, guéri/résolu ; R2, en cours de guérison/résolution ; S, guéri avec séquelles ; N, non guéri/non résolu ; D, décès ; U, inconnu
2. N, pas de réexposition ; +ve, réapparition ; -ve, pas de réapparition ; U, résultat inconnu
3. Décès : DR, dû à l'effet indésirable ; DC, le médicament a peut-être joué un rôle ; UN, sans lien avec le médicament ; DU, de cause inconnue

Évaluation qualitative et évaluation du lien

Cette évaluation sera faite pour le médicament ou schéma thérapeutique surveillé uniquement. Pour les événements ayant eu lieu lors de la période témoin, il n'y aura pas d'évaluation – juste une liste.

Évènements	Sévérité ^a	Gravité ^b	Délai ^c	Lien ^d
1				
2				
3				
4				
5				

Le codage des éléments ci-dessus s'effectue comme suit :

- Sévérité : 1. légère ; 2. modérée ; 3. sévère.
- Gravité : N, non grave ; H, hospitalisation (nouvelle ou prolongation) ; P, incapacité permanente ; C, anomalie congénitale ; L, engageant le pronostic vital ; D, décès.
- Délai d'apparition : nombre de jours entre le début de la prise du médicament et l'apparition de l'évènement
- Lien : 1, certain ; 2, probable ; 3, possible ; 4, improbable ; 5, non classé ; 6, non évaluable

Groupe clinique pour chaque évènement

Indiquer le groupe clinique auquel appartient chaque évènement : il est possible d'abrégier l'entrée et d'utiliser les 3 premières lettres du groupe concerné.

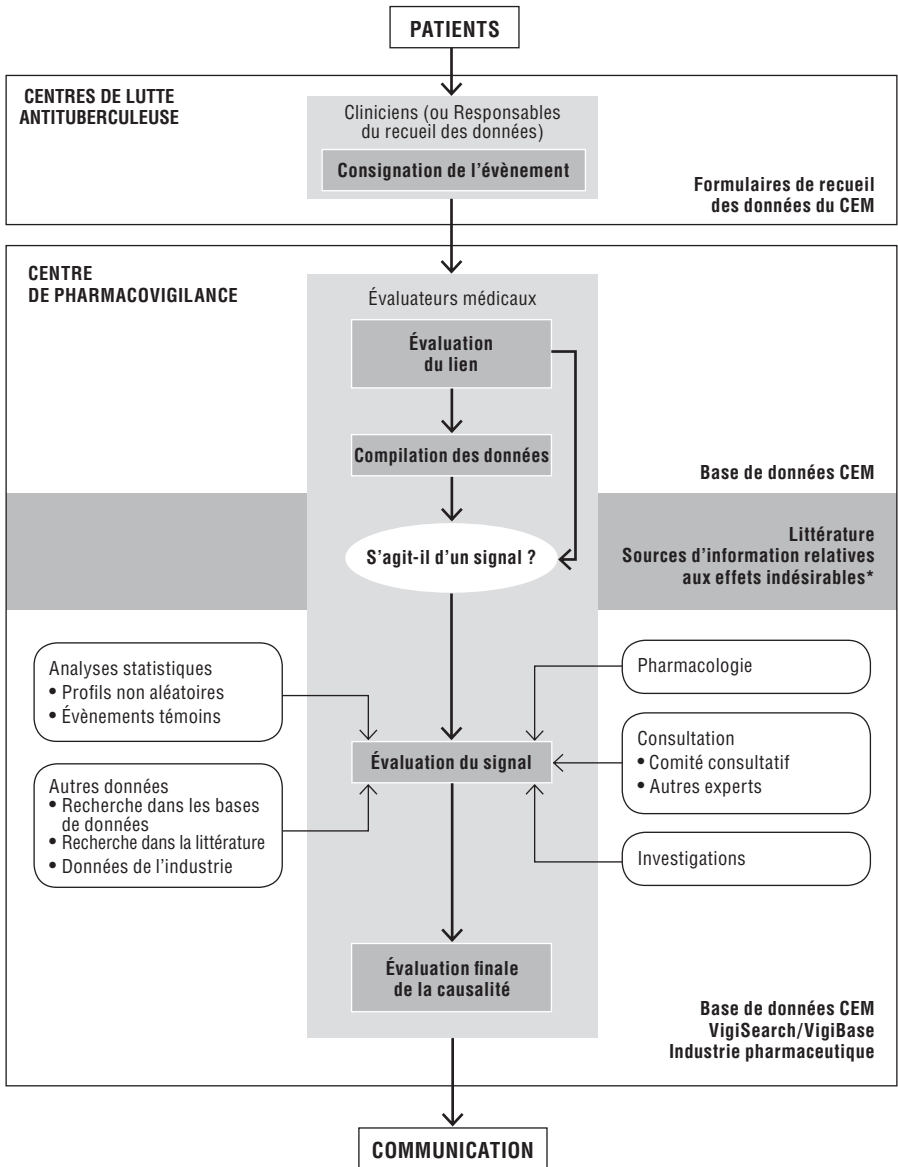
Groupe clinique	1	2	3	4	5	6
-----------------	---	---	---	---	---	---

Date à laquelle ce formulaire a été rempli/...../..... Évaluateur médical

Annexe 10. Principales catégories cliniques dans le dictionnaire des évènements

1. Accidents
2. Système digestif
3. Associations (de médicaments concomitants et d'évènements)
4. Système nerveux autonome
5. Appareil circulatoire
6. Décédé
7. Dispositifs
8. Endocrinologie/métabolisme
9. Otorhinolaryngologie
10. Vision
11. Hématologie
12. Système hépatobiliaire
13. Immunologie
14. Infections
15. Exposition durant l'allaitement
16. Appareil locomoteur
17. Tumeurs
18. Neurologie
19. Intoxications
20. Registre des grossesses
21. Troubles mentaux
22. Organes de reproduction
23. Appareil respiratoire
24. Peau
25. Chirurgie
26. Non classé
27. Appareil urinaire

Annexe 11. Arbre décisionnel pour le CEM



* Martindale: The Complete Drug Reference, Micromedex®, Physicians Desk Reference (PDR®).

Glossaire

Les définitions données ci-dessous concernent les termes utilisés dans ce guide. Les mêmes termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Carnet (patient) Document dans lequel le patient répertorie les événements relatifs à sa santé avec leur date de survenue.

Cas indicateur L'une des meilleures descriptions de l'effet indésirable donné d'un médicament.

Composante information (IC, pour *information component en anglais*) Mesure de la disproportion de la notification d'un duo médicament-effet indésirable dans une base de données de rapports de sécurité de cas individuels par rapport au taux de notification attendu d'après la notification globale du médicament et de l'effet indésirable. Des valeurs d'IC positives indiquent une notification supérieure à ce qui est attendu.

Couplage des dossiers Méthode permettant de compiler les informations contenues dans au moins deux registres, p. ex. dans différentes séries de dossiers médicaux et dans les registres d'état civil (certificats de naissance et de décès p. ex.). Cela permet d'établir un lien entre des événements sanitaires importants qui sont éloignés l'un de l'autre au niveau temporel et spatial.

Déchallenge L'arrêt d'un médicament par un patient, permettant d'observer la poursuite, l'atténuation ou la disparition d'effets indésirables.

Déclaration spontanée ciblée Méthode permettant de surveiller et d'enregistrer l'ensemble, ou une partie bien définie, des problèmes de sécurité dans une population donnée de patients traités, p. ex. des patients atteints de tuberculose résistante sous traitement.

Dictionnaire des événements Liste de termes normalisés décrivant les événements relatifs à la santé destinée à la surveillance des événements.

Dictionnaire médical des affaires réglementaires en matière de médicaments (MedDRA, pour *Medical Dictionary for Regulatory Activities en anglais*) Terminologie médicale définie par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), qui accorde une attention particulière à la facilité d'utilisation en ce qui concerne l'entrée, l'extraction, l'analyse et l'affichage des données.

Effet indésirable médicamenteux (EIM) Réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme. Également appelée « Réaction indésirable (au médicament) ».

Erreur médicamenteuse Erreur se produisant au cours de la prescription, de la délivrance et/ou de la prise d'un médicament.

Évaluation de la causalité Détermination de la probabilité qu'un médicament soit l'agent responsable d'un effet indésirable observé.

Évaluation du lien Évaluation objective du lien entre l'administration d'un médicament et un événement de santé qui prend en compte la durée du traitement avant l'apparition de l'évènement, la réponse au déchallenge et à la réexposition (le cas échéant), et la présence d'autres maladies ou médicaments susceptibles d'avoir pu provoquer l'évènement. Ce processus ne va pas jusqu'à tenter de déterminer une relation de cause à effet, mais il s'agit d'une étape préalable indispensable.

Évènement indésirable Toute manifestation médicale nocive pouvant survenir au cours d'un traitement avec un produit pharmaceutique, mais qui ne présente pas nécessairement de lien de cause à effet avec ce traitement.

Exploration des données Terme général décrivant une recherche informatisée reposant souvent sur des algorithmes statistiques et permettant d'extraire des profils potentiellement intéressants à partir de grands ensembles de données.

Facteur de risque Caractéristique associée à une augmentation de la probabilité qu'un évènement se produise. En présence d'un facteur de risque, un patient est plus susceptible de développer un effet indésirable.

Incident Évènement relatif à la santé que l'on pense être fortuit par rapport à la prise d'un médicament donné.

Lien de cause à effet Lien entre un phénomène ou évènement (A) et un autre (B) dans lequel A précède et provoque B. En pharmacovigilance : un médicament provoquant un effet indésirable.

Médicament contrefait Médicament délibérément et frauduleusement étiqueté pour tromper sur son identité et/ou son origine.

Notification spontanée Information que des professionnels de la santé ou des consommateurs communiquent sans avoir été sollicités et qui décrit au moins un effet indésirable suspecté chez un patient qui a reçu un ou plusieurs médicament(s), cette information n'émanant pas d'une étude ou d'un système de collecte de données structuré.

Observance Participation active, librement consentie et collaborative du patient à son traitement grâce à un comportement acceptable pour les deux parties (incluant la prise d'un médicament donné à la dose prescrite et au moment indiqué) dans le but de donner les résultats thérapeutiques souhaités.

Pharmacovigilance La science et les activités se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

Rapport Description, transmise à une autorité de surveillance, d'un événement relatif à la santé survenu après la prise d'un médicament.

Rapport de sécurité de cas individuel Rapport qui contient des informations décrivant un effet indésirable suspecté ayant trait à l'administration d'au moins un médicament à un patient donné.

Effet [indésirable] grave Effet indésirable médicamenteux qui provoque le décès ou engage le pronostic vital, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, entraîne une incapacité importante durable, ou est à l'origine d'une anomalie congénitale ou considéré grave par le clinicien

Réaction indésirable (au médicament) Voir *Effet indésirable médicamenteux*.

Réexposition Ré-administration, délibérée ou accidentelle, d'un médicament suspecté de provoquer un effet indésirable. (Il s'agit du moment auquel un patient reçoit à nouveau un médicament après l'avoir précédemment arrêté – voir également Déchallenge.)

Signal Information notifiée concernant une relation de cause à effet possible entre un événement indésirable et un médicament, relation qui était auparavant inconnue ou pas complètement documentée. En règle générale, il faut plus d'une seule notification pour donner lieu à un signal, selon la gravité de l'évènement et la qualité de l'information.

Suivi des événements au sein de cohortes Étude observationnelle prospective des événements indésirables associés à un, ou plusieurs, médicament(s).

Terminologie de l'OMS en matière d'effets indésirables (WHO-ART) Terminologie définie par l'OMS pour coder les données cliniques ayant un lien avec les traitements médicamenteux.

Les effets indésirables des médicaments peuvent être à l'origine de l'interruption du traitement antituberculeux et contribuer à l'échec du traitement, à la morbidité, à une dégradation de la qualité de vie ou au décès. Les effets indésirables des médicaments antituberculeux sont bien connus. En revanche, le rôle global des médicaments antituberculeux dans la charge de morbidité et dans la mortalité des patients n'a été que peu étudiée. S'il est vrai que nombre de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose surveillent depuis longtemps les soins prodigués aux patients, la surveillance des problèmes associés aux médicaments, ou pharmacovigilance, n'a pas été systématique. Pourquoi les programmes de lutte contre la tuberculose devraient-ils à présent envisager d'intensifier les activités de pharmacovigilance ? La pharmacovigilance se justifie encore davantage par le recours grandissant à des schémas thérapeutiques complexes pour traiter la tuberculose résistante dans le monde, par l'utilisation concomitante d'une thérapie antirétrovirale chez les patients souffrant de tuberculose associée au VIH et par la prochaine mise sur le marché de nouvelles classes de médicaments pour traiter la tuberculose. Ce manuel, destiné aux médecins, décrit étape par étape les différentes méthodologies disponibles afin que les activités de pharmacovigilance fassent partie intégrante des soins dispensés aux patients tuberculeux et représentent un gage de leur qualité.

ISBN 978 92 4 250349 4



9 789242 503494