

## Pharmacovigilance et antipaludiques : le rôle du pharmacien ?

publié dans la revue ReMeD n°39, janvier 2009

Pr Philippe Brasseur, IRD, Sénégal (a)

L'extension de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine depuis plusieurs décennies dans la plupart des régions endémiques de paludisme a provoqué une augmentation de la morbidité et un accroissement du nombre de cas enregistrés. Actuellement, plus de 300 millions de cas cliniques et plus d'un million de décès sont signalés chaque année dans le monde.

Depuis 1998, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation des ACT (*Artemisine Combination Therapy*) pour le traitement des accès non compliqués de paludisme à *Plasmodium falciparum*. L'utilisation des ACT est aujourd'hui recommandée en traitement de première intention dans 69 pays endémiques. Un système de pharmacovigilance devient indispensable pour contrôler ces nouveaux traitements et détecter les **effets indésirables** (EI) ou les **effets indésirables graves** (EIG) qu'ils induisent pour permettre ainsi d'identifier les facteurs de risque de ces combinaisons qui sont proposées sur le marché pharmaceutique. Le défi est important, car la pharmacovigilance est déjà difficile à mettre en œuvre dans les pays développés, elle l'est d'autant plus dans les pays à ressources limitées (1).

### *Effets indésirables des ACT : peu de données*

Par définition un EI est une réponse nuisible et inattendue à un médicament utilisé à des doses normales chez l'homme et un EIG est défini comme tout effet médical défavorable d'un médicament pouvant provoquer le décès, mettre la vie en danger, exiger ou prolonger une hospitalisation, un handicap/incapacité, une anomalie congénitale ou une malformation à la naissance (2).

Bien que les ACT apparaissent actifs, bien tolérés et sans danger pour les patients, il existe encore peu de données disponibles actuellement sur ces combinaisons. Des systèmes de pharmacovigilance sont indispensables pour la surveillance des ACT. Ils commencent seulement à se mettre en place dans quelques pays africains alors que les ACT sont de plus en plus utilisés et pas uniquement pour traiter des cas de paludisme confirmés. Dans de nombreuses régions hyper-endémiques d'Afrique, ces traitements peuvent être donnés de façon répétitive pour traiter des fièvres considérées comme des accès de paludisme sans confirmation par une goutte épaisse ou un test de diagnostic rapide. Les ACT sont de plus en plus utilisés en routine, délivrés par les dispensaires, les centres de santé publics et les pharmacies d'officine du secteur privé. En outre, dans nombre de pays africains ils sont vendus sur le marché informel, ce qui accroît encore le risque de traitements inappropriés, incomplets ou pris à des doses incorrectes. Dans ces conditions, la détection des EI et en particulier des effets indésirables graves (EIG) pouvant être liés à la prise d'un ACT devient indispensable. Ceci est d'autant plus important que des EIG avec certains composants de ces combinaisons sont connus en particulier avec la sulfadoxine-pyriméthamine (3) ou l'amodiaquine utilisée en prophylaxie (4). Bien qu'il n'existe pas de contre-indication pour l'utilisation de l'artesunate et de l'amodiaquine pour traiter le paludisme pendant les deux derniers trimestres de la grossesse, on ne possède pas de données sur les EI ou les EIG qui peuvent éventuellement survenir.

### *Pour un système de pharmacovigilance efficace*

Un système de pharmacovigilance doit être capable de détecter les EI et EIG en temps réel de la consommation des ACT par une population importante et qui n'ont pas été détectés au cours des études pré-cliniques ou cliniques effectuées sur un nombre limité d'individus. L'objectif principal est de les détecter et de transmettre rapidement ces informations aux autorités sanitaires pour déterminer leur relation avec le médicament administré et évaluer leur fréquence et les risques pour les malades.

La capacité d'un tel système est étroitement liée au recueil des EI et des EIG qui doit être effectué par toutes les catégories de personnels de santé du secteur public et du secteur privé et en particulier par les pharmaciens qui délivrent ces médicaments.

En pratique, la principale source d'information est la déclaration spontanée des malades aux professionnels de santé. Ces déclarations spontanées ne doivent pas être sollicitées auprès des patients mais simplement recueillies spontanément et directement. C'est la méthode la plus simple et la moins onéreuse, malheureusement elle est peu productive et fournit des informations souvent incomplètes. Ce type d'évaluation ne permet pas non plus de disposer d'un dénominateur pour une quantification précise du risque. Elle permet cependant de déterminer le profil des EI et EIG de chaque association et de détecter une augmentation dans certains groupes de population.

D'autres méthodes telles que les études de cohorte recueillent des données plus précises permettant non seulement une évaluation de la fréquence et des risques mais également une étude comparative avec d'autres antipaludiques ou d'autres ACT. Dans les études de cohorte tous les malades sont inclus quelque soit leur âge, l'existence d'une autre maladie ou d'autres traitements associés. Les traitements reçus sont supervisés, et l'on peut inclure un nombre de malades important. L'étude de cohorte permet aussi de relever une erreur de diagnostic, une résistance ou une activité diminuée aux ACT et un traitement par un faux médicament. Les interactions avec des aliments ou d'autres médicaments peuvent aussi augmenter le risque des EI et EIG. Elles sont souvent difficiles à mettre en évidence, de même que l'augmentation des risques chez les femmes enceintes, allaitantes ou les jeunes enfants.

Une autre difficulté de la pharmacovigilance reste de déterminer s'il existe un lien de causalité entre les effets observés et la prise d'ACT et de pouvoir ainsi établir une classification selon les six catégories définies par l'OMS : certaine, probable, possible, improbable, non classifiée ou non classifiable (5). Au niveau du recueil des données au dispensaire ou à l'hôpital, l'infirmier ou le médecin par l'interrogatoire du patient doit aussi rechercher si les EI ou EIG apparus au cours ou à la suite du traitement avaient été déjà observés auparavant et prendre en compte d'autres maladies existantes chez le malade en particulier liées au VIH/sida, à la tuberculose ou à la malnutrition.

### **Le pharmacien : un acteur incontournable de la pharmacovigilance**

Il existe plusieurs manières pour les pharmaciens de contribuer à la sécurité d'emploi des médicaments. En plus de leurs responsabilités sur la délivrance et le bon usage des médicaments, de conseillers thérapeutiques, d'éducateurs sanitaires, les pharmaciens qu'ils soient hospitaliers ou exerçant en officine ont un rôle important à jouer en pharmacovigilance. Plusieurs études récentes en Europe dénoncent cependant le peu de cas d'EI rapportés par les pharmaciens. Les raisons les plus souvent invoquées par eux sont que les EI constatées ne sont pas graves, qu'ils sont déjà connus, qu'ils ne sont pas certains de la relation entre la prise du médicament et les EI observés, enfin d'autres avouent qu'ils ont oublié de les rapporter ou qu'ils n'ont pas eu le temps pour le faire (6-7). Ce sont par les pharmaciens hospitaliers que les EI sont le plus souvent rapportés, en particulier les EIG, mais c'est aussi là que ces derniers ont le plus de chance d'être observés et le nombre d'hospitalisations consécutives à des EIG est loin d'être négligeable.

Devant le développement important des traitements par les nouveaux ACT dans les pays d'Afrique subsaharienne où les antipaludiques sont très largement distribués, les pharmaciens, par leurs compétences sur le médicament, se doivent d'être des acteurs privilégiés et incontournables pour exercer la pharmacovigilance.

Certains effets indésirables attribués aux ACT sont le plus souvent fondés sur des rumeurs plus que sur des rapports aux centres de pharmacovigilance permettant une véritable évaluation. Dans ces conditions on ne peut qu'encourager les pharmaciens africains à contribuer à la sécurité d'emploi des antipaludiques et en particulier des ACT par des déclarations spontanées, bien documentées auprès des autorités sanitaires qui se chargeront ensuite de les rassembler et de les analyser pour surveiller les risques et établir des recommandations.

En Afrique les pharmaciens (et les infirmiers des dispensaires) sont aux premières loges pour dépister les EI non graves ■

.....

a- UMR 198, Institut de Recherche pour le Développement, Dakar, Sénégal

1- "Safety monitoring of medical products. The importance of pharmacovigilance", WHO, Geneva 2002

2- Talisuna A.O., Staedke S.G., D'Alessandro U., "Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Africa: is it possible?" *Malar. J.*, 2006, **5** (50)

3- Steffen R., Somaini B., "Severe cutaneous adverse reactions to sulphadoxine-pyrimethamine in Switzerland" *Lancet*, 1986, **I** : 610

4- Phillips-Howard P.A., West L.J., "Serious adverse reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone

and to amodiaquine in Britain' *J. Roy. Soc. Med.*, 1990, **83** : 82-85

5- "A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines", WHO, Geneva 2008

6- Irujo M ., Beitia G., Bes-Rastrollo M., Figueiras A., Hernandez-Dias, Lasheras B., "Factors that influence under-reporting adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region" *Drug Saf.*, 2007, **30** : 1073-1082

7- Lopez-Gonzales E., Herdeiro M.T., Figueiras A., "Determination of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review" *Drug Saf.*, 2009, **32** : 19-31