



MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
SECRETARIAT GENERAL  
AGENCE DU MEDICAMENT DE  
MADAGASCAR

# GUIDE MANUEL DE PHARMACOVIGILANCE

Version Août 2017



# SOMMAIRE

<b>GLOSSAIRE</b> .....	6
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>PREFACE</b> .....	8
<b>I.CONTEXTE ET JUSTIFICATION</b> .....	9
<b>II.GENERALITE</b> .....	9
<b>II.1 Médicament</b> .....	9
II.1.1 Définition d'un médicament.....	9
II.1.2 Intérêt de la connaissance des caractéristiques des médicaments .....	10
<b>II.2 Effets Indésirables Médicamenteux</b> .....	10
II.2.1 Définition d'un Effet Indésirable Médicamenteux.....	10
Un évènement indésirable est toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament (4). ....	10
II.2.2 Différentes situations pouvant entrainer des EIM.....	10
II.2.3 Facteurs de risque favorisant la survenue des EIM .....	11
<b>II.3. Produits de santé</b> .....	11
<b>II.4. Pharmacovigilance</b> .....	12
II.4.1 Définition de la pharmacovigilance .....	12
II.4.2 Intérêts de la pharmacovigilance .....	12
II.4.3 Méthodologie de travail du CNPV .....	12
<b>II.5. Fiche de notification</b> .....	13
<b>TECHNIQUE DE REMPLISSAGE</b> .....	14
1) <b>Version papier</b> .....	14
<b>Stade1. Informations sur la formation sanitaire</b> .....	14
<b>Stade 2. Informations sur le patient</b> .....	15
<b>Stade 3. Description de l'effet indésirable</b> .....	15
<b>Stade 4. Les médicaments et autres produits de santé suspectés et associés et les vaccins reçus</b> .....	16
a. <b>Les médicaments suspectés et associés</b> .....	16
b. <b>Vaccins reçus</b> .....	17
<b>Stade 5. L'évolution de l'effet indésirable/ la gravité de l'effet indésirable</b> .....	17
a. <b>L'évolution de l'effet indésirable</b> .....	17
b. <b>La gravité de l'effet indésirable</b> .....	17
<b>Stade 6. Facteurs de risque associés et antécédents médicaux</b> .....	18
<b>Stade 7. Informations sur le Notificateur</b> .....	18

2) Version en ligne .....	18
<b>COMMUNICATION</b> .....	20
<b>Communication en interne entre le notificateur et le Centre National de Pharmacovigilance</b> .....	20
<b>Communication en externe incluant le circuit d’alertes de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique</b> .....	20
<b>FICHE DE NOTIFICATION</b> .....	21
<b>III. PROFILS D’EFFETS INDESIRABLES DE MEDICAMENTS ET VACCINS</b> .....	23
<b>III.1 Profils d’effets indésirables de médicaments les plus utilisés dans les CSB</b> .....	23
III.1.1 AMOXICILLINE .....	23
<b>III.1.2. CHLORPHENIRAMINE</b> .....	23
III.1.3 COTRIMOXAZOLE .....	24
III.1.4 IBUPROFENE .....	24
III.1.5 PARACETAMOL.....	25
<b>III.2 Profils d’effets indésirables de médicaments les plus pourvoyeurs d’EIM dans la base de données du CNPV</b> .....	25
III.2.1 BENZYL PENICILLINE .....	25
III.2.2 CAPTOPRIL.....	25
III.2.3 CARBAMAZEPINE.....	26
III.2.4 DICLOFENAC .....	27
III.2.5. PHENOBARBITAL .....	27
<b>III.3 Profils d’effets indésirables des médicaments /vaccins des programmes sanitaires</b> .....	28
<b>III.3.1 Médicaments antipaludiques</b> .....	28
III.3.1.1 ARTESUNATE + AMODIAQUINE (ACT).....	28
III.3.1.2 SULFADOXINE- PYRIMETHAMINE.....	29
III.3.1.3 QUININE.....	29
III.3.1.4 ARTEMETHER+LUMEFANTRINE .....	29
<b>III.3.2 Médicaments antituberculeux</b> .....	30
III.3.2.1 STREPTOMYCINE .....	30
III.3.2.2 ETHAMBUTOL .....	30
III.3.2.3 RIFAMPICINE .....	30
III.3.2.4 ISONIAZIDE.....	31
III.3.2.5 PYRAZINAMIDE .....	31
<b>III. 3.3 Produits contraceptifs</b> .....	31
III.3.3.1 CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES.....	31
III.3.3.2 CONTRACEPTIFS ORAUX PROGESTATIFS .....	32
III.3.3.3 CONTRACEPTIFS INJECTABLES.....	32

III.3.3.4 CONTRACEPTIF IMPLANTS .....	33
III.3.3.5 DISPOSITIFS INTRA UTERINS .....	34
III.3.3.6 SPERMICIDES VAGINAUX (sous forme de comprimé gynécologique) .....	34
III.3.3.7 PRESERVATIFS .....	35
<b>III.3.4 Médicaments antiparasitaires de traitement de masse.....</b>	<b>35</b>
III.3.4.1 ALBENDAZOLE .....	35
III.3.4.2 DIETHYLCARBAMAZINE (NOTEZINE) en fonction de la parasitose .....	35
III.3.4.3 PRAZIQUANTEL en fonction dose et durée du traitement et en fonction de la parasitose.....	36
III.3.4.4 MEBENDAZOLE.....	36
<b>III.3.5 Médicaments IST/SIDA.....</b>	<b>37</b>
III.3.5.1 Médicaments IST .....	37
III.3.5.1.1 CEFTRIAXONE.....	37
III.3.5.1.2 CEFIXIME.....	37
III.3.5.1.3 SPECTINOMYCINE.....	38
III.3.5.1.4 DOXYCYCLINE.....	38
III.3.5.1.5 ERYTHROMYCINE .....	38
III.3.5.1.6 METRONIDAZOLE .....	39
III.3.5.1.7 BENZATHINE PENICILLINE.....	39
III.3.5.1.8 CIPROFLOXACINE .....	39
III.3.5.1.9 AZITHROMYCINE .....	41
III.3.5.1.10 OFLOXACINE .....	42
III.3.5.1.11. ACICLOVIR.....	43
III.3.5.2 Médicaments de l'infection à VIH.....	43
III.3.5.2.1 INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE ..	43
III.3.5.2.1.1 ABACAVIR (ABC).....	43
III.3.5.2.1.2 LAMIVUDINE (3TC) .....	44
III.3.5.2.1.3 EMTRICITABINE (FTC) .....	45
III.3.5.2.1.4 ZIDOVUDINE (ZDV ou AZT).....	45
III.3.5.2.2 INHIBITEURS NUCLEOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE TENOFVIR (TDF).....	46
III.3.5.2.3 INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE.....	46
III.3.5.2.3.1. EFAVIRENZ (EFV ou EFZ) .....	46
III.3.5.2.3 .2 NEVIRAPINE (NVP).....	47
III.3.5.2.4 INHIBITEURS DES PROTEASES .....	48
III.3.5.2.4.1 LOPINAVIR+RITONAVIR (LPV/r) (KALETRA <sup>R</sup> ).....	48

III.3.5.2.4.2 ATAZANAVIR et RITONAVIR.....	49
III.3.5.2.4 .2.1 ATAZANAVIR (REYATAZ <sup>R</sup> ) .....	49
III.3.5.2.4.2.2 RITONAVIR (NORVIR <sup>R</sup> ).....	50
<b>III.3.6 Vaccins</b> .....	<b>51</b>
<b>III.3.6.1 BCG</b> .....	<b>51</b>
<b>III.3.6.2 VPO</b> .....	<b>51</b>
<b>III.3.6.3 VPI</b> .....	<b>52</b>
<b>III.3.6.4 DTC-HépB+Hib</b> .....	<b>52</b>
<b>III.3.6.5 VAR</b> .....	<b>52</b>
<b>III.3.6.6 VAT</b> .....	<b>53</b>
<b>III.3.6.7 PCV-10</b> .....	<b>53</b>
<b>III.3.6.8 ROTAVIRUS</b> .....	<b>53</b>
<b>III.3.6.9 HPV</b> .....	<b>54</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>55</b>

## GLOSSAIRE

Cosmétovigilance	Activité qui consiste à surveiller de manière systématique les éventuels effets indésirables des produits cosmétiques en termes de santé humaine.
Effet adverse	Synonyme d'effet indésirable
Effet latéral	Synonyme d'effet indésirable
Effet nocif	Synonyme d'effet indésirable
Effet secondaire	C'est un effet d'un médicament en rapport avec l'une des propriétés pharmacologiques annexes donc connues et peut avoir une conséquence nocive ou non. Exemple : sécheresse de la bouche sous antihistaminique. Ce terme est à proscrire pour définir l'effet indésirable est n'est plus mentionné dans les documents de référence.
Hémovigilance	C'est un élément de la sécurité transfusionnelle et a pour objet la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles.
Iatrogénie médicamenteuse ou iatrogénèse médicamenteuse	Tout médicament a des effets bénéfiques, mais aussi des effets indésirables. Ils peuvent provenir du médicament lui-même, de son association avec un autre médicament, de son incompatibilité avec le malade ou d'une erreur de prise. C'est ce qu'on appelle l'iatrogénèse (auparavant nommée iatrogénie) médicamenteuse
Idiosyncrasie	Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance.
Intoxication médicamenteuse ou toxicité médicamenteuse	Une intoxication causée par un ou plusieurs médicaments. Elle peut être volontaire, dans le cadre d'une tentative de suicide, ou accidentelle.
Phénomène immuno-allergique ou Hypersensibilité allergique	Une réponse immunitaire disproportionnée par rapport à la dangerosité de l'intrus qui peut notamment être une bactérie, un virus, une toxine, une endotoxine ou un allergène. En effet, un allergène est une substance, une particule, un corps organique (atome, molécule, protéine) capable de provoquer une réaction allergique chez un sujet préalablement sensibilisé lorsqu'il est à son contact (le plus souvent par contact avec la peau, inhalation, ou ingestion). La réaction d'hypersensibilité évolue en trois phases : une phase de sensibilisation (premier contact avec l'antigène), une phase de latence pendant laquelle se mettent en place les mécanismes immunologiques de la réaction, et enfin une phase lésionnelle lors d'un deuxième contact, déclenchant, avec l'antigène. Le phénomène immuno-allergique est classifié en 4 types (type I à IV) selon Gell et Coombs
Phytovigilance	C'est la pharmacovigilance des plantes médicinales ou des médicaments de phytothérapie et des drogues végétales.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT	Alanine Amino Transférase
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments
ASAT	Aspartate Amino Transférase
CH	Centre Hospitalier
CHRD	Centre Hospitalier de Référence de District
CHRD 1	Centre Hospitalier de Référence de District niveau 1
CHRD 2	Centre Hospitalier de Référence de District niveau 2
CHRR	Centre Hospitalier de Référence Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification Internationale de la Maladie
CNPV	Centre National de Pharmacovigilance
CSB	Centre de Santé de Base
CSB 1	Centre de Santé de Base niveau 1
CSB 2	Centre de Santé de Base niveau 2
DC	Dénomination Commerciale
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECG	Electrocardiogramme
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
FN	Fiche de Notification
Gamma GT	Gamma Glutamyl-Transférase
IM	Intra-Musculaire
INR	International Normalized Ratio
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IV	Intra-Veineuse
LDH	Lactate Déshydrogénase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEV	Programme Elargi de Vaccination
SDSP	Service de District de Santé de Santé Publique
UI	Unité International
UMC	Uppsala Monitoring Centre
TA	Tension artérielle
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
VPO	Vaccin Polio Oral
DTC Hép Hib	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, HépatiteB, Haemophilus Influenzae b
VAR	Vaccin Anti Rougeoleux
PCV 10	Pneumo Conjugate Vaccine 10
VAT	Vaccin Anti Tétanique
HPV	Human Papilloma Virus

## PREFACE

La vision du Ministère de la Santé Publique est « d'ici 2030, l'ensemble de la population Malagasy est en bonne santé dans un environnement sain, ayant une vie meilleure et productive ».

Un des axes stratégiques du Plan du Développement du Secteur Santé est l'amélioration de l'offre de services et de soins intégrés de qualité à tous les niveaux en assurant la disponibilité et l'accessibilité aux infrastructures sanitaires des équipements et intrants de santé améliorés. L'Agence du Médicament de Madagascar prend part à cette stratégie par la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le marché des médicaments importés à Madagascar et par le renforcement de la surveillance post marketing des produits. Parallèlement, les professionnels de santé participent pleinement à la surveillance de l'emploi et de la qualité des médicaments par le biais de la notification.

Le guide manuel de pharmacovigilance destiné aux professionnels de santé aussi bien du secteur public que privé est un outil de référence qui résume les profils d'effets indésirables de médicaments les plus utilisés dans les Centre de santé de base, des médicaments les plus pourvoyeurs d'Effets Indésirables Médicamenteux dans la base de données de la pharmacovigilance et des médicaments des programmes sanitaires. Le contenu du document est extrait du manuel de curriculum de formation en pharmacovigilance en 2007, des guides de référence des programmes sanitaires destinés à l'usage des prestataires de soins et des revues de littérature sur les médicaments. Ce guide n'est pas exhaustif.

L'objectif est de faire connaître et comprendre les effets indésirables d'un médicament afin de mieux prévoir les conséquences et mettre à l'abri les patients. De par sa consultation rapide, le guide manuel de pharmacovigilance facilite la notification des effets indésirables médicamenteux.

Puisse ce guide tirer profit aux utilisateurs par le renforcement de leur capacité et l'enrichissement de leur connaissance en matière d'utilisation de médicaments/ vaccins aboutissant à la culture de notification spontanée des effets indésirables de tous les produits de santé.

Antananarivo le,

04 SEP. 2018  
Le Ministre de la Santé Publique  
  
Pr. RANTOMALALA Harinirina YOH

## **I.CONTEXTE ET JUSTIFICATION**

Le Système National de Pharmacovigilance a été initié en 2006 avec l'appui des partenaires financiers. Les grandes réalisations de 2006 jusqu'à présent consistaient à la désignation du service pharmacovigilance en centre national de pharmacovigilance et à l'instauration de l'Unité d'Information sur les Médicaments et les Intoxications. Par ailleurs, en 2006, l'élaboration du Curriculum de formation en pharmacovigilance et de la fiche de notification (FN) ont permis d'imprégner les professionnels de santé en pharmacovigilance. En 2009, 43 000 fiches de notification ont été mises à disposition aux formations sanitaires publiques et privées. De 2010 à 2015, des séances de remise à niveau sur le remplissage de la fiche de notification et des missions de supervision ont été effectuées en collaboration avec la Direction de Lutte contre le Paludisme (DLP) pour promouvoir et pérenniser les activités de pharmacovigilance. En 2010 et 2012, la mise en place successive du Comité Technique de Pharmacovigilance et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance a permis d'apprécier les évaluations des données d'Evènements indésirables des produits de santé et de prendre les mesures de traitement/ prévention y afférentes. En outre en 2013, l'érection du Comité National de Validation de Protocole de prise en charge des Intoxications, a facilité la prise en charge des intoxications des médicaments les plus rencontrés au moyen de la diffusion des protocoles validés au niveau des formations sanitaires (CSB, CHRD, CHRR). Le cadre législatif et réglementaire est renforcé par la création d'un arrêté (arrêté N°31492/2013-MSANP du 23 octobre 2013) stipulant l'obligation de notifier tout effet indésirable médicamenteux/vaccin par tous les professionnels de santé et les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché. En 2015, la notification en ligne a été mis en service sur le site [www.agmed.mg](http://www.agmed.mg), en complément de la notification sur la fiche. Récemment en Mai 2017, la connaissance en pharmacovigilance est soutenue par la production sur you tube et sur site [www.agmed.mg](http://www.agmed.mg) du vidéo guide intitulé « Pharmacovigilance Mscar »

Au terme de cette décennie, malgré les multiples démarches entreprises, Madagascar est encore en phase de sous notification d'une moyenne 400 FN pour 27 millions d'habitants par an comparée à la référence de l'OMS qui est de 200 FN par million d'habitants par an (1)

Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine de cette sous notification, notamment la non disponibilité des documents de référence sur les médicaments aux formations sanitaires justifiant l'intérêt de l'élaboration de ce guide.

## **II.GENERALITE**

### **II.1 Médicament**

#### **II.1.1 Définition d'un médicament**

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS (WHO Drug Dictionary Enhanced), Un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de

restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament » (2).

### **II.1.2 Intérêt de la connaissance des caractéristiques des médicaments**

La connaissance des caractéristiques des médicaments est essentielle pour leur utilisation rationnelle et la sécurité de leur emploi. Dans cette optique, elle permettra d'éviter les prescriptions erronées et routinières des prestataires. Mais, bien qu'on reconnaisse la valeur thérapeutique des médicaments et des produits de santé, ils peuvent devenir un facteur de risque pour la santé individuelle et collective provoquant ainsi des préjudices sanitaires, économiques et sociaux.

### **II.2 Effets Indésirables Médicamenteux**

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec le bénéfice attendu. Un EIM peut être dépisté avant la mise sur le marché du produit et répertorié dans la monographie du médicament ou après la mise sur le marché faisant l'objet de la pharmacovigilance.

Les EIM sont classés selon leur mécanisme d'action (dose dépendante ou immuno-allergique), leur gravité (grave, sévère, modéré), leur fréquence et leur nature (signes d'atteinte d'organes ou signes cliniques) (3).

#### **II.2.1 Définition d'un Effet Indésirable Médicamenteux**

Un Effet Indésirable Médicamenteux ( EIM) est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé (3).

Un évènement indésirable est toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament (4).

#### **II.2.2 Différentes situations pouvant entraîner des EIM**

Plusieurs situations peuvent entraîner des EIM :

- Mésusage qui est une utilisation non-conforme au résumé des caractéristiques du produit qui se rapporte aux données de référence (3) ;
- Usage abusif qui est un usage excessif intentionnel (3) ;
- Pharmacodépendance qui est défini comme un état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une

substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments (5) ;

- Syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance (6) ;
- Erreur thérapeutique ou erreur médicamenteuse est « un événement iatrogène médicamenteux (EIM) évitable, résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. De tels événements peuvent s'avérer secondaires à plusieurs actions ou situations : prescription, communication des ordonnances, étiquetage des médicaments, emballage et dénomination, préparation, délivrance et dispensation, administration par un professionnel de santé, information et éducation du patient , suivi thérapeutique ainsi que les modalités d'utilisation (7) ;
- Inefficacité thérapeutique signifie que la maladie n'est pas guérie ou s'est aggravée ;
- Effets des médicaments sur les produits de conception ou effet tératogène ;
- Réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité .

### **II.2.3 Facteurs de risque favorisant la survenue des EIM**

Différents facteurs pourraient être impliqués dans la survenue des EIM (3) dont :

- Ages extrêmes de la vie (période périnatale, sujets âgés) ;
- Terrain atopique ;
- Pathologie associée (insuffisance hépatique et rénale) ;
- Facteurs génétiques ;
- Facteurs liés à l'environnement (exposition au soleil, produit toxique, alimentation) ;
- Interactions médicamenteuses où l'administration simultanée de deux médicaments ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets de ces médicaments pouvant entraîner des EIM ;
- Grossesse, allaitement...

### **II.3. Produits de santé**

Les produits de santé sont des produits pour les soins de santé (8). Ils comprennent :

- Médicaments
- Vaccins
- Produits contraceptifs
- Produits sanguins et dérivés
- Produits de diagnostic biologique et radiologique
- Produits diététiques et additifs alimentaires
- Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle, produits homéopathiques
- Produits cosmétiques
- Produits vétérinaires

## **II.4. Pharmacovigilance**

### **II.4.1 Définition de la pharmacovigilance**

Selon l’OMS, la pharmacovigilance est une science et des activités relatives à la détection, l’évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments ou produits de santé mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle s’attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux (3).

### **II.4.2 Intérêts de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance a deux intérêts, principal et spécifique (3).

#### **Intérêt principal**

- Amélioration de la sécurité du patient par la surveillance continue de l’impact sanitaire de l’utilisation des produits de santé et par l’évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits.

#### **Intérêts spécifiques**

- Détection précoce des EIM nouveaux ;
- Détection des augmentations de fréquence des EIM connus ;
- Identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer ces effets ;
- Evaluation du rapport bénéfice/risque ;
- Diffusion des informations nécessaires à l’amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.

### **II.4.3 Méthodologie de travail du CNPV**

Afin d’avoir des données sur les EIM et de fournir des informations et des conseils sur les médicaments/intoxication, différentes activités sont assurées par le CNPV/ UNIMINTOX :

- Collecte des FN
- Traitement des FN (réception, classement, enregistrement, investigation documentaire, préparation séance imputabilité, évaluation des EIM, enregistrement résultats dans la

base de données, élaboration de lettre rétro-information aux notificateurs, envoi des cas évalués par vigiflow, archivage des dossiers)

- Diffusion des alertes (LPS, RL...)
- Conseils sur l'orientation et la prise en charge en urgence des cas d'intoxications ainsi que réponse sur les demandes d'information sur les médicaments à partir d'appels téléphoniques des professionnels de santé/public

Pour cela, les outils de travail ci-après sont à la disposition du CNPV :

- Bulletins périodiques et lettres d'informations de l'Upsalla Monitoring Center/OMS (UMC/OMS) ;
- Site de l'Agence Nationale sur la Sécurité des Médicaments (ANSM) ;
- Lettres d'informations des laboratoires fabricants des médicaments ;
- Document de référence (dictionnaire Vidal, Dorosz, Myler's side effects of drugs, Martindale, toxicologie cliniques, toxicologie d'urgence, ....) ;
- Fiche de Notification qui devrait être disponible dans toutes les formations sanitaires.

Plusieurs intervenants participent à la réalisation des activités du CNPV :

- Professionnels de santé du secteur public et privé pour la notification des EIM
- Points focaux pharmacovigilance servant d'interface entre le CNPV et les CH, SDSP, CSB en assumant les tâches suivantes :
  - Gérer le stock de Fiches de Notification des Effets Indésirables des Médicaments/vaccins (FN) au niveau du SDSP, des CH ;
  - Faire des commandes des FN au Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) en cas de rupture ;
  - Collecter et envoyer au CNPV les FN remplies par les professionnels de santé lors des réunions périodiques ;
  - Superviser les activités de Pharmacovigilance avec les autres programmes ;
  - Sensibiliser les professionnels de santé sur la notification des EIM ;
  - Informer le CNPV par la voie la plus rapide des cas de Décès liés aux médicaments ou d'augmentation en nombre des EIM ;
  - Assurer la formation en pharmacovigilance des professionnels de santé;
  - Transmettre les informations de pharmacovigilance (LPS, RL...).

## **II.5. Fiche de notification**

Le modèle de la fiche de notification et le guide de remplissage seront détaillés ci-après.

**GUIDE POUR LE REMPLISSAGE DE LA FICHE  
DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES  
DES MEDICAMENTS/VACCINS**

La notification spontanée des Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) est la base de tout système de pharmacovigilance. Ainsi, le remplissage de la « Fiche de Notification » occupe une place primordiale et doit être effectué avec minutie. La notification peut s'effectuer sur version papier ou en ligne via site de l'Agence du Médicament de Madagascar : **www.agmed.mg**

La fiche préconisée pour être utilisée à Madagascar, est une fiche verte imprimée en recto verso.

La face recto comporte :

- Logo de l'Agence du Médicament de Madagascar suivi du titre « MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE » et « CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE »,
- Titre : « FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS/VACCINS ».
- Les 7 rubriques de la notification

La face verso relate :

- Conseils pour la notification volontaire
- Confidentialité : sur identité du notificateur et du patient
- Adresse du Centre National de Pharmacovigilance
- Cadre réservé au « timbre-poste » : graver l'écriteau :

**DISPENSE DE TIMBRAGE – Autorisation  
N°13/15PAOSITRA/DG/SDG/DEP/DCPA.1/AFF/DT/PAD]**

## **TECHNIQUE DE REMPLISSAGE**

### **1) Version papier**

La partie à remplir comporte sept (7) rubriques bien distinctes :

- Stade 1 : Informations sur la Formation sanitaire de provenance
- Stade 2 : Informations sur le patient
- Stade 3 : Description de l'effet indésirable
- Stade 4 : Médicaments et autres produits de santé suspectés et associés
- Stade 5 : Evolution et gravité de l'effet indésirable
- Stade 6 : Facteurs de risque et antécédents médicaux
- Stade 7 : Informations sur le notificateur

#### **Stade1. Informations sur la formation sanitaire**

Ecrire en dessous de :

- **Formation sanitaire** : la catégorie de votre centre de santé : CSB1 ou CSB2 ou CHD1 ou CHD2 ou CHRR ou CHU ou Centre Médical Privé
  - o Exemple : CSB 2 Vatambe

- **Lieu d'implantation** : le nom de la localité où est implanté votre centre
  - Exemple : Commune Rurale Ambositra
- **Service** : le nom du service où a été découvert le patient présentant un EIM. Il s'agit d'un service d'un centre hospitalier, par exemples : Service Hommes ou Femmes ou Maternité ou Chirurgie1...

**NOTA BENE** : Pour un CSB, l'équivalent du service correspond au nom du SDSP dont il relève.

### **Stade 2. Informations sur le patient**

Chaque case doit être correctement remplie :

- Nom et prénom(s) du malade
- Date de naissance à défaut âge (à mentionner dans la parenthèse) :
- Sexe : cocher F ou M
- Poids (en kg)
- Taille (en cm)
- Grossesse : cocher oui ou non ou pas connu. Si oui : marquer date des dernières règles
- Adresse (domicile) avec ville/village/ district

### **Stade 3. Description de l'effet indésirable**

- Décrire les signes ou symptômes rapportés par le malade et ceux observés par l'examineur.
- Continuer la description sur une feuille volante qui va ainsi être annexée à la fiche de notification en mentionnant un titre « effet indésirable (suite) » si nécessaire

Exemples de description d'effet indésirable :

Exemple 1 : urticaire généralisée avec lésion de grattage.

Exemple 2 : Douleur épigastrique intense accompagnée de vomissements et de selles noirâtres, hypotension. A l'examen : défense abdominale, pâleur des conjonctives, TA : 8/5

- **Etape 1 : Date d'apparition** correspond à la date du jour où sont apparus les premiers signes de l'EIM. Exemple : 17/09/2016
- **Etape 2 : Date de disparition (facultative)** correspond à la date du jour où les signes ou symptômes de l'EIM ont disparu ou sont guéris avec ou sans traitement correcteur.
- **Délai d'apparition** correspond au temps écoulé entre la première prise de(s) médicament(s) et l'apparition des premiers signes ou symptômes de l'EIM. Selon le cas, il peut être exprimé soit en secondes, soit en minutes, soit en heures, soit en jours, soit en mois ou soit en année. Le chiffre sera inscrit devant l'unité correspondante. Exemple : l'EIM est apparu une semaine après le début de la prise du médicament ; dans ce cas, il ne faut rien écrire devant heures ni devant mois et ans, mais mettre 07 devant jours.
- **Arrêt du médicament signifie soit :**
  - ✓ Le médicament est arrêté parce qu'il y a apparition d'EIM (médicament arrêté par un professionnel de santé ou par le patient lui-même)

✓ **La durée du traitement est écoulee et l'EIM est apparu**

Cocher la case oui ou non correspondante à « Arrêt du médicament ? ». Si « Oui » répondre à la suite concernant la disparition de l'effet indésirable.

- **Réadministration signifie** une ré-exposition involontaire retrouvée dans les antécédents du patient. Il n'est pas recommandé car il peut mettre en jeu la vie du patient.

Cocher la case oui ou non correspondante à « Ré-administration du médicament ? ». C'est seulement quand la réponse est « Oui » qu'il faut répondre à la suite concernant la « ré-apparition de l'EIM »

- **Traitement correcteur de l'EIM :** si la réponse est « Oui », écrire le(s) médicament(s) prescrit(s) après « lequel ? ». Sinon, cocher la case « Non » à l'autre extrémité de la fiche

**Stade 4. Les médicaments et autres produits de santé suspectés et associés et les vaccins reçus**

**a. Les médicaments suspectés et associés**

- **Ce sont les médicaments et autres produits de santé que le patient a pris** au cours de la même période même si vous n'en suspectez qu'un principalement.
- Mettre un astérisque (\*) à côté du médicament que vous suspectez. Il s'agit évidemment **des médicaments que le malade a pris avant l'apparition de l'EIM.**
- Pour chaque médicament, remplir autant que possible toutes les colonnes. Pour ce faire, il est nécessaire de faire apporter par le patient la boîte qui a contenu le médicament.

Dans ce qui suit, nous allons prendre comme exemple : EFFERALGAN\* 500mg comprimé.

- **Nom commercial/fabricant :** inscrire dans cette colonne le nom du produit ainsi que celui du laboratoire fabricant marqué sur la boîte ou la notice. Exemple : Efferalgan/ Bristol-Myers Squibb
- **D.C.I (Dénomination Commune Internationale) :** c'est le nom du principe actif sous son appellation internationale. Exemple : Paracétamol
- **Posologie et voie d'administration :** inscrire ici la dose prescrite et la voie d'administration. Exemple : 3 comp/jour – Voie orale
- **Date de la prise :** mettre dans les 2 sous-colonnes les dates correspondantes :
  - « Début » ; exemple : 10/09/2016
  - « Fin » ; exemple : 12/09/2016
- **Indication/motif de traitement :** mettre dans cette colonne la raison de la prescription du médicament. Il y a deux possibilités :
  - soit vous connaissez le traitement et vous mentionnez
  - soit vous ne le connaissez pas dans ce cas inscrire la classe thérapeutique du médicament ; exemple : « antipyrétique »
- **Date de péremption :** cette date est mentionnée sur le conditionnement du médicament (plaquette, flacon, boîte ou carton) et est, dans la majorité des cas, précédée de la mention : « A utiliser avant ». Parfois, cette mention est remplacée par « Date de péremption »

- **N° Lot** : c'est le numéro du lot inscrit également sur le conditionnement du médicament. Il est précédé de la mention « Lot n° » ou « Batch n° »

**b. Vaccins reçus**

Remplir les colonnes :

- **1<sup>ère</sup> colonne : Vaccin suspecté /date d'administration** : écrire dans cette colonne le nom du vaccin administré ainsi que la date de la vaccination et le laboratoire fabriquant
- **2<sup>ème</sup> colonne : N° Lot** à inscrire
- **3<sup>ème</sup> colonne : Voie d'administration** : à inscrire en abrégé soit **IM (Intra-musculaire)** ou **S/Cut (sous-cutanée)** ou **ID (intradermique ID)** ou **orale**
- **4<sup>ème</sup> colonne : Nombre de prise** : mettre ici le rang du vaccin reçu. Exemple : 3 ; équivaut à la 3<sup>ème</sup> administration du vaccin.
- **5<sup>ème</sup> colonne : Lieu de vaccination** : c'est la formation sanitaire où a été administré le vaccin. Cocher la colonne « Public » si la vaccination a été faite dans une formation sanitaire publique. C'est la colonne « Privé » qui sera cochée s'il s'agit d'un centre de santé privé

**Stade 5. L'évolution de l'effet indésirable/ la gravité de l'effet indésirable**

**a. L'évolution de l'effet indésirable**

A cocher l'une des situations proposées:

- **Guérison sans séquelles** : quand les signes et symptômes de l'EIM sont complètement guéris sans laisser des séquelles
- **Guérison avec séquelles** : quand l'EIM est guéri mais il y a des séquelles
- **Pas encore guéri** : quand certains signes persistent encore au moment de l'examen
- **Décès** : quand l'EIM a entraîné la mort de la personne
- **Pas connu** : si l'examineur n'arrive pas à apprécier l'évolution de l'EIM (cas de perdu de vue)

**b. La gravité de l'effet indésirable**

A cocher l'une des situations proposées :

- **Hospitalisation** : si l'EIM a nécessité l'admission du patient à l'hôpital
- **Incapacité permanente** : quand l'EIM a provoqué un handicap permanent
- **Prolongation d'hospitalisation** : quand l'apparition de l'EIM a entraîné une prolongation du séjour du malade à l'hôpital
- **Malformation congénitale** : quand l'EIM se manifeste par une malformation congénitale observée chez un nouveau-né accouché par une femme qui a pris le médicament pendant sa grossesse

- **Pronostic vital** : si l'EIM met en jeu la vie du patient (état de choc, coma, convulsion, détresse respiratoire)
- **Décès** : quand l'EIM a entraîné la mort de la personne.

#### **Stade 6. Facteurs de risque associés et antécédents médicaux**

- Noter les facteurs de risque associés (consommation de tabac, d'alcool, de toubaky...)
- Noter les antécédents médicaux pertinents dont les réactions antérieures aux médicaments
- Noter les résultats des examens complémentaires réalisés avec ou sans interprétation
- Continuer la description sur une feuille volante qui va ainsi être annexée à la fiche de notification en mentionnant un titre « Facteurs de risque associés et antécédents médicaux (suite) » si nécessaire

#### **Stade 7. Informations sur le Notificateur**

Remplir les colonnes :

- **1<sup>ère</sup> colonne : Nom du Notificateur** : nom et prénom(s)
- **2<sup>ème</sup> colonne : Catégorie professionnelle** : y inscrire votre profession (Médecin ou Pharmacien ou Chirurgien-dentiste ou Infirmier ou Sage-femme ou Aide-sanitaire ou Réalisateur Adjoint)
- **3<sup>ème</sup> colonne Téléphone/Fax/E-mail** : mettre **obligatoirement** votre numéro de téléphone même en cas de réseau intermittent et /ou l'adresse électronique. Le fax est facultatif. Ils sont très importants car leur disponibilité permettra au Centre National de Pharmacovigilance de se communiquer avec le notificateur pour d'autres informations complémentaires et pour la rétro-information
- **4<sup>ème</sup> colonne : Date de la notification** : correspond à la date où la notification a été établie et bien relue. Exemple : 18/09/2014

**Signature** : y apposer votre signature qui marque l'authenticité de la notification.

#### **NOTA BENE :**

- **Prenez le temps de relire une fois la fiche remplie en vérifiant que toutes les informations y sont bien portées**
- **Plier la fiche de notification en deux puis coller ou agraffer les bordures en exposant le cadre du « timbre-poste » avec l'écrite au :**

■ **DISPENSE DE TIMBRAGE - Autorisation**  
N°13/15PAOSITRA/DG/SDG/DEP/DCPA.1/AFF/DT/PAD]

#### **2) Version en ligne**

- **Etape 1** : Entrer dans le site de l'agence [www.agmed.mg](http://www.agmed.mg)
- **Etape 2** : Cliquer « Accueil »
- **Etape 3** : Cliquer « pharmacovigilance »
- **Etape 4** : Cliquer sur la case « notification en ligne »
- **Etape 5** : Entrer mot de passe ou login : Le login écrit en **caractère minuscule sans espace (ni trait d'union, ni apostrophe) et sans accent** correspond au nom du lieu du district du

notificateur suivi du code postal. Ce login sera inscrit dans deux cases différentes où la 2<sup>ème</sup> case servira de confirmation.

Exemple 1: 1<sup>ère</sup> case: belosurtsiribihina608; 2<sup>ème</sup> case: belosurtsiribihina608

Exemple 2: 1<sup>ère</sup> case: anosibeanala506; 2<sup>ème</sup> case anosibeanala506

**NOTA BENE : La modalité de remplissage de la version en ligne est identique à la version papier avec quelques spécifications :**

- **Rubrique « Description de l'effet indésirable » : l'espace est illimitée**
- **Rubrique « Médicaments/autres produits de santé suspectés et associés : 4 lignes y sont réservées. Pour obtenir des lignes supplémentaires, cliquer sur « ajouter ».**
- **Vérifier la complétude de remplissage avant de cliquer sur « enregistrer »**
- **Cliquer sur « imprimer » et l'impression sur votre imprimante s'effectue automatiquement**
- **Cliquer sur « envoyer »**
- **Cliquer sur « déconnecter » en haut et à gauche de la fiche de notification pour quitter la fenêtre**

## COMMUNICATION

La transmission et la rétro-information des données d'évènements indésirables sont primordiales pour assurer la pérennisation du flux d'informations sur la sécurité d'emploi des médicaments/vaccins. Deux moyens de communication sont disponibles :

### **Communication en interne entre le notificateur et le Centre National de Pharmacovigilance**

Les professionnels de santé (notificateur des formations sanitaires publiques et privées, responsable programmes spécifiques, point focal pharmacovigilance...) peuvent envoyer directement au Centre National de Pharmacovigilance ou par voie hiérarchique avec bordereau d'envoi les fiches de notification des données d'évènements indésirables de médicaments/vaccins **non graves**. Il y a quatre possibilités d'envoi : par voie postale gratuite, par internet, par courrier au Ministère de la Santé Publique et par notification par téléphone au 0 80 423 (numéro vert gratuit Telma).

Le résultat de l'évaluation du Comité Technique de Pharmacovigilance est communiqué individuellement au notificateur.

Pour tout problème de remplissage en ligne de la fiche de notification, veuillez contacter le Centre National de Pharmacovigilance par téléphone au 22 365 22 ou par mail à [agmed.phv@gmail.com](mailto:agmed.phv@gmail.com) ou par lettre à l'Agence du Médicament de Madagascar Centre National de Pharmacovigilance B.P 8145 Tsaralalàna Antananarivo 101 ou directement au bureau de l'Agence du Médicament de Madagascar (ex-Pharmacie Centrale Tsaralalàna) porte 104.

### **Communication en externe incluant le circuit d'alertes de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique**

Les données d'évènements indésirables de médicaments/vaccins **graves (décès, hospitalisation, pronostic vital menacé) et/ou en série (plusieurs cas)** doivent être envoyées via le circuit d'alertes de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique par tablette/mail ou notification par téléphone au 0 80 423 (numéro vert gratuit Telma).

Le résultat de l'évaluation est communiqué individuellement au notificateur et aux hiérarchies supérieures concernées suivant l'approbation du Ministère.

### **NOTA BENE :**

**Le remplissage de la fiche de notification version papier est obligatoire et doit être envoyée simultanément et rapidement par mail au Centre National de Pharmacovigilance [agmed.phv@gmail.com](mailto:agmed.phv@gmail.com). En cas de problème, contacter le chef hiérarchique (niveau district, niveau région, niveau centre hospitalier) pour l'envoi de la fiche afin que le Comité Technique de Pharmacovigilance puisse l'évaluer à temps.**

## FICHE DE NOTIFICATION

Face Recto



**AGENCE DU MÉDICAMENT  
DE MADAGASCAR**

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE  
CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

**FICHE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES DES MÉDICAMENTS / VACCINS**

Formation Sanitaire	Lieu d'implantation	Service					
.....	.....	.....					
Nom et Prénom du Patient		Date Nais. - Age	Sexe	Poids (kg)	Taille (cm)		
.....		...../...../..... ( )	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	.....	.....		
Grossesse ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Pas Connu		Si Oui, date des dernières règles : .....					
Adresse : .....		Ville/village : .....		District : .....			
Description de l'effet indésirable : .....							
Date d'apparition : .....							
Date de disparition : .....							
.....							
.....							
.....							
Délai d'apparition : ..... heures ..... jours ..... mois ..... ans <i>(ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)</i>							
Arrêt du médicament ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Si Oui, Disparition de l'effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
Ré administration du médicament ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Si Oui, Réapparition de l'effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
Traitement correcteur <input type="checkbox"/> Oui, lequel ? .....		<input type="checkbox"/> Non					
<b>Médicaments / autres produits de santé suspectés et associés (mettre un * à côté du médicament suspecté)</b>							
<i>(ajouter une feuille supplémentaire si nécessaire)</i>							
Nom commercial / fabricant	D.C.J (substance active)	Posologie et voie d'administration	Date de la prise		Indication / motif de traitement	Date de péremption	N° Lot
			Début	Fin			
Vaccin suspecté / Date d'administration	N° Lot	Voie d'administration	Nombre de prise	Lieu de Vaccination			
				Secteur			
				Public	Privé		
<b>L'évolution de l'effet indésirable</b> <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelles <input type="checkbox"/> Pas connu <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Pas encore guéri <input type="checkbox"/> Décès	<b>La gravité de l'effet indésirable</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Pronostic vital <input type="checkbox"/> Incapacité permanente <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Malformation congénitale						
Nom du Notificateur	Catégorie professionnelle	Téléphone /Fax/ Email	Date				
.....	.....	.....	.....				

**CONSEILS POUR LA NOTIFICATION VOLONTAIRE**

**Notifier les cas d'effet indésirable avec :**

- médicaments (médicaments, vaccins et produits biologiques) ;
- dispositifs médicaux ;
- remède traditionnel et plante médicinale.

**Veillez notifier :**

- les effets indésirables dus aux produits mis récemment sur le marché ;
- réactions sévères et interaction avec tous produits ;
- les effets indésirables non décrits sur la notice.

**Notifier même si :**

- vous n'êtes pas sûr que le produit est la cause de l'E.I ;
- vous ne disposez pas de tous les détails.

**Notifier les problèmes liés à la qualité tels que :**

- contamination suspecte ;
- problème de stabilité ;
- composition défectueuse ;
- défaut d'emballage ou d'étiquetage ;
- absence d'effet thérapeutique.

**Confidentialité :** l'identité du notificateur et celle du patient demeurent strictement confidentielles.

**VEUILLEZ ENVOYER A L'ADRESSE SUIVANTE PAR VOIE POSTALE ou PAR E-MAIL**



**CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

**AGENCE DU MEDICAMENT DE MADAGASCAR**

**8, RUE KARIJA**

**BP 8145 - TSARALALANA**

**101 - ANTANANARIVO**

**Téléphone : (+261 20) 22 365 22 / 26 340 14 / 080 423(gratuit)**

**E-mail : agmed.phv@gmail.com**

### **III. PROFILS D'EFFETS INDESIRABLES DE MEDICAMENTS ET VACCINS**

Un médicament possède un profil d'effets indésirables et l'association de deux ou plusieurs médicaments pourraient accentuer les risques d'effets indésirables pouvant être fatales.

En pharmacovigilance, l'anticipation des dégâts causés par les médicaments commence par la connaissance des grands mécanismes d'action des médicaments et de leurs profils d'effets indésirables. Ainsi, les professionnels de santé devraient connaître et prévenir ces EIM.

Ce guide expose les profils d'EIM de quelques médicaments les plus utilisés dans les Centre de santé de base, des médicaments les plus pourvoyeurs d'EIM dans la base de données de la pharmacovigilance et des médicaments/vaccins des programmes sanitaires (9) (10).

#### **III.1 Profils d'effets indésirables de médicaments les plus utilisés dans les CSB**

##### **III.1.1 AMOXICILLINE**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles, éosinophilie.
- Affections du système nerveux : convulsions, vertiges, céphalées
- Affections gastro-intestinales : diarrhée, nausées, vomissements, colite pseudomembraneuse, colite hémorragique
- Affections du rein et des voies urinaires : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire et prurit, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Infections et infestations : candidose cutanéomuqueuse
- Affections du système immunitaire : anaphylaxie dont choc anaphylactique, maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité, manifestations allergiques, dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire
- Affections hépatobiliaires: hépatite, ictère cholestatique, augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT)

##### **III.1.2. CHLORPHENIRAMINE**

- Effets neurovégétatifs: sédation ou somnolence, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration (plus fréquents chez le sujet âgé), incoordination motrice, tremblements, confusion mentale, hallucinations, excitation, agitation, nervosité, insomnie (plus rarement).
- Réactions de sensibilisation : érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante, œdème, œdème de Quincke (plus rarement), choc anaphylactique
- Effets hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique

### III.1.3 COTRIMOXAZOLE

- Troubles généraux : Réaction d'hypersensibilité (hyperthermie, œdème de Quincke, réaction anaphylactique), rare cas de pneumopathie interstitielle
- Manifestations cutanées : éruptions cutanée prurigineuse, urticaire, pustuleuse exanthématique aigue généralisé, érythème polymorphe, syndrome de Steven Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème pigmenté fixe, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), réaction de photosensibilité
- Trouble digestif : nausée, vomissement, épigastralgie, diarrhée, stomatite, colite pseudomembraneuse, pancréatite,
- Trouble hépatique : augmentation fréquente de transaminase et de la bilirubine, atteinte hépatique aigue cytolytique (nécrose hépatique), cholestatique et ou mixte parfois grave et rarement d'évolution fatale
- Manifestation hématologique : thrombopénie avec ou sans purpura, leuco neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, pan cytopénies, méthémoglobinémie,
- Affection vasculaire : vascularité
- Trouble du système urinaire : altération de la fonction rénale, néphropathie interstitielle, augmentation isolée de la créatinine sérique et de la cristallurie
- Manifestation neurologique : neuropathie (périphérique et paresthésie), méningite aseptique, ataxie, convulsion, vertige, tremblement,
- Affection oculaire: uvéite,
- Trouble du système musculosquelettiques : arthralgie, myalgie, rhabdomyolyse,
- Trouble métabolique : hyperkaliémie, hyponatrémie, rare cas d'hypoglycémie.
- Trouble psychiatrique : hallucination

### III.1.4 IBUPROFENE

- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsies, stomatite ulcérate, douleur abdominale, gastrites, ulcères peptiques, perforations, méléna, hématomèse, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn,
- Œdème, hypertension, insuffisance cardiaque et angine de poitrine
- Réactions d'hypersensibilité :
  - Dermatologiques: éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique.
  - Respiratoires: crise d'asthme.
  - Générales: œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Effets cutanés : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle
- Effets sur le système nerveux central : vertiges, céphalées
- Autres : troubles de la vue. oligurie, insuffisance rénale
- Troubles hépatiques : augmentation transaminase, hépatite
- Hématologiques: agranulocytose, anémie hémolytique

### **III.1.5 PARACETAMOL**

- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke
- Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, urticaire, rash cutané, érythème pigmenté fixe
- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique
- Affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive
- Affections cardiaques : syndrome de Kounis (affection coronarienne aiguë)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme

## **III.2 Profils d'effets indésirables de médicaments les plus pourvoyeurs d'EIM dans la base de données du CNPV**

### **III.2.1 BENZYL PENICILLINE**

- Affections du système immunitaire : fièvre, angioœdème, œdème de Quincke, choc anaphylactique
- Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie, anémie, thrombopénie, leucopénie réversibles (lors de l'administration de fortes doses par voie I.V)
- Affections du système nerveux : mal convulsif (lorsque des doses élevées sont utilisées (50 Millions d'UI), de même lorsque des injections intraveineuses de plus de 5 Millions d'Unités sont effectuées rapidement)
- Affections métaboliques et nutritionnelles : encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives), surcharges sodées chez l'insuffisant cardiaque ou rénal suite aux fortes posologies
- Affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases (ASAT, ALAT).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, Exanthème Pustuleux Aigu Généralisé (AGEP), prurit, rash, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, éruption cutanée toxique, érythème.
- Affection vasculaire : saignement.

### **III.2.2 CAPTOPRIL**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie/agranulocytose pancytopénie particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée, anémie, thrombopénie, lymphadénopathie, éosinophilie, maladies auto immunes et/ou anticorps nucléaires positifs.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hyperkaliémie, hypoglycémie.
- Affections psychiatriques : troubles du sommeil, confusion, dépression.
- Affections du système nerveux : altération du goût, sensations vertigineuses, somnolence, céphalées et paresthésie, somnolence, céphalées et paresthésie, incidents cérébrovasculaires, y compris accident vasculaire cérébral et syncope
- Affection oculaire : vision trouble.
- Affections cardiaques : tachycardie ou tachyarythmie, angor, palpitations, arrêt cardiaque, choc cardiogénique.

- Troubles vasculaires : hypotension, syndrome de Raynaud, flush, pâleur
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinale : toux sèche et irritative (non productive) et dyspnée, bronchospasme, rhinite, alvéolite allergique/pneumopathie à éosinophiles
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, stomatite / ulcération aphteuse, glossite, ulcère gastroduodéal, pancréatite.
- Affections hépatobiliaires: insuffisance hépatique et cholestase (incluant l'ictère), hépatite, éventuellement nécrotique, enzymes hépatiques et bilirubine élevés.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit avec ou sans rash, rash et alopecie, angiœdème, urticaire, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, photosensibilité, érythrodermie, réactions pemphigoïdes et dermatite exfoliatrice, pemphigoïdes bulleuse

### III.2.3 CARBAMAZEPINE

- Affections hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, hyper éosinophilie, hyperleucocytose, poly adénopathie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie, anémie aplasie, anémie mégaloblastique, anémie hémolytique,
- Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité retardé multi systémique (syndrome DRESS) : fièvre, réaction cutanée, conjonctivite, vascularite, polyadénopathie pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, hyper éosinophilie, hépatosplénomégalie, syndrome de disparition des canaux biliaires,
- Réactions anaphylactiques : angiœdème, hypo gamma globulinémie,
- Affections endocriniennes : œdème, rétention liquidienne, prise de poids, hyponatrémie, galactorrhée, gynécomastie,
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en acide folique, appétit diminué, porphyrie aigue, porphyrie non aigue,
- Affections psychiatriques : agitation, confusion,
- Affections du système nerveux : ataxie, vertige, somnolence, diplopie, céphalée, tremblement, dystonie, dyskinésie, nystagmus, trouble oculomoteur, dysarthrie, trouble de l'élocution, syndrome malin de neuroleptique, méningite aseptique, dysgueusie,
- Affections oculaires : trouble de l'accommodation (vision trouble), conjonctivite,
- Affections de l'oreille et de labyrinthe : hypoacousie ou hyperacousie, acouphène,
- Affections cardiaques : trouble de la conduction, arythmie, bloc auriculo ventriculaire avec ou sans syncope, bradycardie, tachycardie,
- Affections vasculaires : hypertension ou hypotension artérielle, accident thromboembolique, embolie pulmonaire,
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, diarrhée, constipation, douleur abdominale, pancréatite, glossite, stomatite,
- Affection hépatobiliaire : hépatite,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire sévère, réaction cutané allergique, dermatite exfoliatrice, syndrome lupique, prurit, syndrome de Steven Johnson, syndrome de Lyell, photosensibilité, érythème polymorphe, érythème nouée, purpura, alopecie, pustulose exanthématique aigue généralisée,
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : trouble du métabolisme osseux (diminution de concentration de calcium plasmatique et de 25hydroxycholéciférol sanguin), ostéomalacie, ostéoporose, arthralgie, myalgie, crampe,

- Affections du rein et des voies urinaires : néphrite tubulo interstitielle, insuffisance rénale, trouble de la fonction rénale (protéinurie, élévation de la créatininémie, rétention urinaire),
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction sexuelle, dysfonction érectile,
- Troubles généraux et anomalie au site d'administration : fatigue,
- Affections biologiques : augmentation de gamma glutamyl transpeptidase, élévation de la phosphatase alcaline, élévation de transaminase, diminution du taux de T3 T4.

### **III.2.4 DICLOFENAC**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique
- Affection du système immunitaire
- Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'acide acétylsalicylique)
- Affection psychiatrique
- Affections du système nerveux central : céphalée, insomnie, irritabilité, étourdissement, vertige, somnolence, accident vasculaire cérébral, paresthésie, convulsion, tremblement, méningite aseptique, bourdonnement d'oreille, trouble sensoriel, asthénie
- Affections oculaires : vision trouble, dipopie
- Affections cardiovasculaires : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, œdèmes, hypertension /hypotension artérielle
- Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, nausées, anorexie, vomissements, diarrhées, dyspepsie, flatulence, anorexie, crampe abdominale, douleur épigastrique, stomatite ulcéreuse, éructations, ulcère gastroduodéal, ulcère peptique, perforation ou hémorragie gastro-intestinale, melaena, hématoméso, anite, rectite, affections abdominales basses telles que colite hémorragique, pancréatite, constipation
- Affections hépatobiliaires : augmentation de la transaminase sérique, hépatite avec ou sans ictère, hépatite fulminante
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse, eczéma, alopecie, chute de cheveux, réaction de photosensibilisation, vascularite y compris purpura allergique
- Affections du rein et des voies urinaires : rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez des patients présentant des facteurs de risque, atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique, nécrose papillaire)
- Affections sur l'appareil respiratoire : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité
- Affections sur le sang : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique

### **III.2.5. PHENOBARBITAL**

- Affections du système nerveux : somnolence en début de journée, troubles cognitifs, atteinte de la mémoire, troubles de la coordination et de l'équilibre, vertiges, céphalées, perturbation de l'attention, réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler

- Affections psychiatriques : anomalies du comportement, agitation, agression, troubles de l'humeur, syndrome de dépendance (prise prolongée de 100 mg par jour pendant 3 mois)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, éruptions maculo-papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes, réactions cutanées graves incluant syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique, réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine
- Affections hépatobiliaires : augmentation isolée de la gamma glutamyl transpeptidase, élévation isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines, hépatites.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren), arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique), rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie), diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures
- Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie leucopénie, thrombocytopénie.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements

### **III.3 Profils d'effets indésirables des médicaments /vaccins des programmes sanitaires**

#### **III.3.1 Médicaments antipaludiques**

##### **III.3.1.1 ARTESUNATE + AMODIAQUINE (ACT)**

- Bourdonnement d'oreilles,
- Prurit, éruption cutanée, pigmentation ardoisée,
- Hyperthermie, céphalée, somnolence, convulsion
- Hépatites parfois mortelles ; élévation des transaminases
- Accidents hématologiques : agranulocytose, leucopénie, anémie
- Troubles digestifs : douleurs abdominales transitoires, diarrhées, nausées, Vomissements, gastroentérite
- Troubles oculaires : opacification cornéenne, rétinopathie irréversible, coloration jaune de l'œil
- Neuromyopathie, sensation de picotement et d'engourdissement dans le membre
- Vertiges, hallucination, trouble du sommeil,
- Candidose buccale
- Hypoglycémie
- Rhume, rhinite, grippe, frisson, maux de gorge, hypertrophie de la rate,
- Perte de l'appétit, faiblesse, fatigue
- Toux, bronchite aigue
- Trouble du rythme cardiaque
- Gonflement du visage, gonflement des membres

### **III.3.1.2 SULFADOXINE- PYRIMETHAMINE**

- Troubles gastro-intestinaux
- Rash cutané, urticaire, réactions cutanées graves allergiques (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson)
- Anomalies hématologiques : anémie mégalo-blastique, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie
- Troubles rénaux (altération de la fonction rénale)
- Troubles hépatiques (élévation des transaminases)

### **III.3.1.3 QUININE**

- Signes de Cinchonisme : acouphènes, vertiges, céphalées, troubles visuels, hypoacousie, nausée
- Risque de survenue d'hypoglycémie
- Manifestations allergiques : prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée, choc anaphylactique
- Hypotension (si perfusion trop rapide)
- Convulsions à forte dose
- Veinite et sclérose veineuse en cas de dilution insuffisante
- Anémie hémolytique aigue parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aigue
- Thrombopénie (à forte dose), purpura thrombocytopenique
- Modifications mineures ECG : augmentation du QT sans retentissement clinique
- Par voie IM (à proscrire) : risque de nécrose suppuratives, des algodystrophies sciatiques, des indurations fibreuses au point d'injection
- Cas d'extravasation ou de perfusion de produit trop concentré : risque de survenue d'endophlébite et de sclérose de la veine

### **III.3.1.4 ARTEMETHER+LUMEFANTRINE**

- Affections cardiaques : palpitations, allongement QT
- Affections du système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésies, ataxie, hypoesthésie, mouvements cloniques, somnolence
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux
- Affections gastro-intestinales : vomissements, douleurs abdominales, nausées, diarrhées
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angioedème
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies, myalgies
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : anorexie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue, troubles de la marche
- Affection du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité
- Affections hépatobiliaires : anomalie du bilan hépatique
- Affections psychiatriques : trouble du sommeil, insomnie

### **III.3.2 Médicaments antituberculeux**

#### **III.3.2.1 STREPTOMYCINE**

- Réaction locale au lieu d'injection
- Insensibilité autour de la bouche et picotements
- Troubles vestibulaires : bourdonnements d'oreilles, vertige, ataxie, surdité, ototoxicité cochléo vestibulaire
- Réactions d'hypersensibilités : fièvre, céphalée, vomissement, éruption érythémateuse prurigineuse
- Nephrotoxicit  (insuffisance rénale à dose élevé)
- Rash, urticaire

#### **III.3.2.2 ETHAMBUTOL**

- Troubles visuels : névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, vision trouble, scotome central, daltonisme (dyschromatopsie du rouge et du vert)
- Exceptionnellement : troubles digestifs divers, rashes cutanés allergiques, anorexie, hyperuricémie, leucopénie
- Confusion
- Névrite optique rétrobulbaire

#### **III.3.2.3 RIFAMPICINE**

- Coloration rouge de l'urine, des crachats, de liquide lacrymal
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions vaso-motrices prurit avec ou sans éruption, œdème, réactions d'hypersensibilité cutanées : syndrome de Lyell
- Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique (urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke), choc anaphylactique
- Affections gastro-intestinales : anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme, vomissements, diarrhées, colites, pseudomembranaires
- Affections hépatobiliaires
- Affections hématologiques et du système lymphatique :  osinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, avec ou sans purpura
- Affections endocriniennes : perturbations du cycle menstruel, décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par un traitement cortico ide
- Syndrome grippal :  pisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses
- Troubles respiratoires et asthmatiformes
- Baisse de la pression artérielle
- Choc anaphylactique
- Anémie hémolytique aigue
- Insuffisance rénale aigue
- Coloration des lentilles de contact
- Affection psychiatrique
- Affections musculo- squelettique et systémique : faiblesse musculaire et myopathie

### III.3.2.4 ISONIAZIDE

- Hépatotoxicité : élévation transaminases, bilirubinurie, hépatites aiguës
- Neurotoxicité : neuropathies périphériques, troubles psychiques (hyperactivité, euphorie, insomnie), convulsions, névrites, atrophie optiques, accès maniaques délires aigus ou dépressions
- Exceptionnellement : syndrome rhumatoïde, algodystrophie (syndrome épaulement), syndrome lupique
- Réactions d'hypersensibilité : fièvre, éruptions cutanées, acné, ictère ou hépatite, lymphadénite, éosinophilie, dyscrasie sanguine, lupus induit
- Troubles gastro- intestinaux : nausées, vomissements, douleur épigastrique,
- Myalgie, arthralgie, anorexie
- Hématotoxicité : anémie (aplasique hémolytique, sidéroblastique), thrombopénie

### III.3.2.5 PYRAZINAMIDE

- Hépatites cytolytiques : hépatite biologique non symptomatique, hépatites sévères
- Anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale et/ou de fièvre, asthénie marquée, ou a fortiori, un subictère
- Elévation de l'uricémie et arthralgies
- Rash, érythème

## III. 3.3 Produits contraceptifs

### III.3.3.1 CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES

EthinylOestradiol 0,030mg (œstrogène) et Norgestrel 0,15mg et 75 mg de fer (MICROGYNON<sup>R</sup>, LOFEMENAL<sup>R</sup>, PILPLAN<sup>R</sup>) : utilisés dans le cadre du programme national PF

- Hypoménorrhée, mélasse
- Spotting
- Oligoménorrhée
- Aménorrhée
- Nausées, irritabilité, acné, jambe lourde
- Etourdissements
- Sensibilité des seins : nodule mammaire, chloasma
- Diminution de la lactation
- Céphalées
- Prise pondérale légère
- Sautes d'humeur ou dépression
- Diminution de libido
- Hypertension artérielle
- Extrêmement rares :
  - Accident vasculaire cérébral
  - Accident thrombo-embolique

- Infarctus du myocarde
- Tumeur hormonodépendant

### III.3.3.2 CONTRACEPTIFS ORAUX PROGESTATIFS

- Levonorgestrel 0,03mg (MICROLUT<sup>R</sup>) utilisé dans le cadre du programme national PF
- Norgestrel 0,075mg (OVRETTE<sup>R</sup>)
- Levonorgestrel 0,03mg (MICROVAL<sup>R</sup>)
- Aménorrhée du postpartum : pour les femmes qui allaitent plus longtemps
- Spotting
- Ménorragie
- Polyménorrhée
- Céphalées, vertige, nervosité
- Etourdissement
- Sautes d'humeur, dépression, baisse de la libido
- Gênes et douleurs mammaires
- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements, diarrhées
- Hypertension artérielle
- Accident vasculaire cérébral
- Accident thrombo-embolique
- Infarctus du myocarde
- Métrorragie
- Acné
- Alopécie
- Hirsutisme
- Rash, urticaire
- Grossesse extra utérine
- Kyste ovarien
- Trouble métabolique : glucidique, appétit

### III.3.3.3 CONTRACEPTIFS INJECTABLES

- Acétate de MédroxyProgestérone (DMPA) 150mg/1ml (DEPO-PROVERA<sup>R</sup>, MEGESTRON<sup>R</sup>, PETOGEN<sup>R</sup>, CONFIANCE<sup>R</sup>) utilisé dans le cadre du programme national PF
- Acétate de MédroxyProgestérone (DMPA) 104mg/0.65ml (SAYANA PRESS<sup>R</sup>)
- Enanthate de noréthindrone 200mg (NET-EN<sup>R</sup>, NORISTERAT<sup>R</sup>)
- Spotting
- Métrorragie
- Aménorrhée
- Gênes et douleurs mammaires : cancer du sein, galactorrhée

- Céphalées
- Saute d'humeur, dépression, nervosité, insomnie, somnolence
- Nausées, douleur abdominale, ballonnement, hirsutisme
- Chute de cheveux
- Diminution de la libido : anorgasmie, vaginite
- Acné, prurit, éruption, urticaire
- Gain de poids (1 à 2 kg par an), diminution à la tolérance au glucose
- Perte de la densité osseuse
- Accident vasculaire cérébral
- Accident thromboembolique artériel et veineux
- Infarctus du myocarde
- Leucorrhée + douleur pelvienne
- Réaction d'hypersensibilité
- Bronchospasme
- Rétention hydrique
- Convulsion, vertige
- Fatigue, asthénie
- Anovulation prolongée
- Bouffée de chaleur
- Atteinte hépatique cholestatique
- Arthralgie, lombalgie

#### **III.3.3.4 CONTRACEPTIF IMPLANTS**

- Etonogestrel 68mg (IMPLANON<sup>R</sup>) utilisé dans le programme national PF
  - Etonogestrel 68mg et sulfate de baryum (IMPLANON NXT<sup>R</sup> ou NEXPLANON) utilisé dans le programme national PF pour remplacer Implanon
  - Levonorgestrel 75 mg (ZARIN<sup>R</sup>, JADELLE<sup>R</sup>)
- Saignements vaginaux irréguliers : absents, plus ou moins fréquents, continue
  - Aménorrhée
  - Changement de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée
  - Affection du système immunitaire : hypersensibilité (rare)
  - Affection métabolique et nutrition : augmentation de l'appétit
  - Affections psychiatriques : irritabilité, émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido, anxiété (rare), insomnie (rare)
  - Affections du système nerveux : céphalée, étourdissement, migraine (rare), somnolence (rare)
  - Affection vasculaire : bouffées de chaleur
  - Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées, flatulence, rarement : vomissement, constipation, diarrhée
  - Affections de la peau et du tissu cutané : acné, alopecie, hypertrichose, rash, prurit (rare)
  - Affections musculo-squelettiques et systémiques : rarement (dorsalgie, arthralgie, myalgie, douleurs musculo-squelettiques)

- Affections du rein et des voies urinaires : dysurie (rare), infection des vois urinaires
- Affections des organes de reproduction et du sein : tension mammaires, mastodynie, règles irrégulières, rarement : pertes vaginales, gêne vulvo-vaginale, galactorrhée, augmentation du volume des seins, prurit génital, kyste ovarien, infection vaginale
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au site d'insertion, réaction au site d'insertion, fatigue, symptômes pseudogrippaux, douleur, rarement : pyrexie, œdème
- Augmentation pression artérielle cliniquement significative
- Séborrhée
- Réactions anaphylactiques, urticaire, angioœdème (aggravation), œdème angioneurotique héréditaire, hypersensibilité
- Chloasma (chez une femme ayant un antécédent de chloasma gravidique ou prédisposée au chloasma)
- Prise de poids, augmentation de l'appétit
- Perte de poids
- Pharyngite, rhinite
- GEUNB : expulsion ou migration de l'implant en cas d'insertion incorrecte

### **III.3.3.5 DISPOSITIFS INTRA UTERINS**

- TCu 380A (COPPER T, PREGNA)
- Douleurs lors de l'insertion
- Grossesse sur le haut du DIU, GEU, avortement spontané, prématurité, grossesse 3%
- Saignements menstruels prolongés et abondants
- Saignements irréguliers
- Crampes et douleurs au moment des règles
- Infections (pertes vaginales, douleur pelvienne, fièvre)
- Saignements inexpliqués ou très abondants
- Retard des règles de plus de 15 jours
- Perforation, expulsion

### **III.3.3.6 SPERMICIDES VAGINAUX (sous forme de comprimé gynécologique)**

- Menfegol (NEO SHAMPOON<sup>R</sup>)
- Nonoxynol 9 (CONCEPTROL<sup>R</sup>) utilisé dans le cadre du Programme national de PF
- Benzalkonium (PHARMATEX<sup>R</sup>)
- Réaction d'hypersensibilité : brûlure, prurit

### **III.3.3.7 PRESERVATIFS**

- Préservatifs masculins,
- Préservatifs féminins
- Réaction d'hypersensibilité : prurit

### **III.3.4 Médicaments antiparasitaires de traitement de masse**

#### **III.3.4.1 ALBENDAZOLE**

- Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges
- Fièvre isolée
- Alopécie
- Affections du système immunitaire : éruption cutanée, prurit, urticaire, rash cutané (exceptionnel)
- Affections de la peau et de tissus sous cutané : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
- Affections hématologiques et du système lymphatique (traitement de longue durée) leucopénie, pancytopénie sévère (exceptionnelle), thrombopénie, aplasie médullaire, agranulocytose
- Affections hépatobiliaires : élévation enzyme hépatique isolée, modérée, transitoire, hépatite
- Allergie

#### **III.3.4.2 DIETHYLCARBAMAZINE (NOTEZINE) en fonction de la parasitose**

- Nausées, vomissements, diarrhées
- Œdème
- Faiblesse physique, hypotension orthostatique
- Vertiges
- Léthargie
- Anorexie
- Céphalée, convulsion si antécédent d'épilepsie
- Douleur dans d'autres parties du corps
- Douleur articulaire
- Malaise
- Hématurie transitoire
- Réactions allergiques : urticaires, prurit, œdème (localisé ou généralisé)
- Crises d'asthme bronchique chez les patients asthmatiques
- Fièvre
- Lymphangite douloureuse et adénite, SOWDA
- Abscesses

- Ulcération
- Lymphœdème transitoire
- Funiculite
- Epididymite
- Libération d'interleukine 6 avec : céphalée, rash, muscle endoloris, douleurs articulaires, ganglions lymphatiques douloureux, enflés et sensibles, fièvre, tachycardie, hypotension, vertige, réaction de MAZOTTI
- Réactions oculaires : larmoiement, photophobie ou gêne oculaire dans toutes premières heures, conjonctivite, iridocyclite, névrite optique
- Méningo-encéphalite
- Protéïnurie réversible
- Convulsion en cas de surdosage
- Nodule sous cutanée (le long du cordon spermatique)

### **III.3.4.3 PRAZIQUANTEL en fonction dose et durée du traitement et en fonction de la parasitose**

- Troubles généraux: fatigue, malaise, fièvre
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, urticaire, œdème
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées, anorexie, vomissements, diarrhées parfois sanglantes
- Affections du système nerveux : vertiges, somnolences, convulsions, céphalées, étourdissements
- Affection musculo-squelettique et systémique : myalgies
- Affection cardiaque : arythmie
- Affection hématologique : éosinophilie
- Affections du système immunitaire : réactions allergiques

### **III.3.4.4 MEBENDAZOLE**

- Troubles gastro-intestinaux occasionnels : douleurs et autres symptômes abdominaux, diarrhées, flatulences
- Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique : neutropénie, agranulocytose, diminution du nombre des globules rouges
- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, fièvre, difficulté à respirer, toux, inflammation du glomérule
- Troubles du système nerveux : convulsions, vertiges, céphalées
- Troubles hépatobiliaires : hépatite, anomalies des paramètres hépatiques ASAT, ALAT
- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : éruption, prurit, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, exanthème, angioœdème, urticaire, alopecie et chute des poils
- A dose élevée : crampes gastro-intestinales, diarrhées, céphalées, nausées, vomissements

### **III.3.5 Médicaments IST/SIDA**

#### **III.3.5.1 Médicaments IST**

##### **III.3.5.1.1 CEFTRIAZONE**

- Manifestations cutanées : exanthème, éruption d'allure allergique, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, prurit, nécrose épidermique toxique
- Manifestations générales d'hypersensibilité : fièvre, réactions anaphylactiques, frisson
- Manifestations digestives : stomatites, diarrhées, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses (rare), glossite, augmentation des enzymes hépatiques
- Manifestations hépatobiliaires : image échographique de boues biliaire (précipitation de sels calciques de ceftriazone dans la vésicule biliaire et les voies biliaires), lithiase biliaire (rare), cholestase
- Pancréatite (exceptionnel)
- Manifestations hématologiques : hémolyse aigue (rare), hyperéosinophile modérée, leuconéutropénie, thrombopénie, cas isolé d'agranulocytose, trouble de la coagulation (très rare)
- Manifestations rénales : altération des fonctions rénales, oligurie (rare), augmentation créatinine sérique, insuffisance rénale, hématurie
- Manifestations du système nerveux central : céphalées, vertiges (rare)
- Encéphalopathie (trouble conscience, mouvements anormaux, crises convulsives) chez l'insuffisant rénal
- Manifestations locales : veinite (en cas d'injection en I.V (rare), phlébite
- Douleurs et/ou nécroses cutanées pour les injections sous-cutanées

##### **III.3.5.1.2 CEFIXIME**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : hyper éosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose, anémie hémolytique
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration, fièvre
- Infections et infestations : colites pseudomembraneuses
- Affections du système immunitaire : éruption cutanée, prurit, rare cas de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire ou angioœdème
- élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT et des phosphatases alcalines, faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges

- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aigue par néphrite interstitielle
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané très rare : éruptions bulleuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell)
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

#### **III.3.5.1.3 SPECTINOMYCINE**

- Douleur au point d'injection (rare)
- Rare : urticaires, vertiges, nausées, frissons, fièvre
- Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes

#### **III.3.5.1.4 DOXYCYCLINE**

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie, photo-onycholyse
- Affections gastro-intestinales : dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail pour les enfants de moins de 8 ans, nausées, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale
- Survenue possible de : dysphagie, œsophagite, ulcérations œsophagiennes
- Affections hématologiques et du système lymphatique : troubles hématologiques (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie) lors de traitement par des tétracyclines
- Affections du rein et des voies urinaires : hyperazotémie
- Affections du système nerveux : hypertension intracrânienne
- Réactions allergiques : urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant

#### **III.3.5.1.5 ERYTHROMYCINE**

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, colites pseudomembraneuses (cas exceptionnel), pancréatite (rare)
- Rares manifestations cutanées allergiques : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
- Rare cas d'hépatite, atteinte hépatique avec élévation des phosphatases alcalines et/ou d'augmentation des transaminases avec parfois ictère, fièvre, douleurs abdominales
- Manifestation d'ototoxicité chez les patients âgés atteints d'insuffisant rénal ou hépatique
- Acouphènes, hypoacusies
- Néphrite interstitielle

### **III.3.5.1.6 METRONIDAZOLE**

- Système gastro- intestinal : douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée, Glossites avec sensation de sécheresse de la bouche, stomatites, troubles du goût, anorexie, décoloration ou modification de l'aspect de la langue(mycose)
- Pancréatite réversible à l'arrêt du traitement
- Peau et annexes : bouffées congestives, prurit, éruption cutanée parfois fébrile, urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique, érythème pigmenté fixe, pustulose eczématisée aiguë généralisée, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson
- Système nerveux : céphalées, neuropathies sensitives périphériques, convulsions, vertiges, confusion, encéphalopathie, syndrome cérébelleux subaigu, méningite aseptique, ataxie, dysarthrie, trouble de la démarche, nystagmus, tremblement, neuropathie
- Troubles psychiatriques : hallucinations, réactions psychotiques avec paranoïa et/ou délire pouvant s'accompagner de manière isolée d'idée ou d'actes suicidaires, humeur dépressive
- Lignée sanguine: neutropénie, agranulocytose, thrombopénie
- Manifestations hépatiques: élévation des enzymes hépatiques, hépatites cholestatiques ou mixtes, atteinte hépatique cytolytique (parfois accompagnées d'ictère), insuffisance hépatique
- Troubles visuels : vision trouble, diplopie, myopie, diminution de l'acuité visuelle, changement dans la vision des couleurs, névrite optique
- Coloration brun-rougeâtre des urines

### **III.3.5.1.7 BENZATHINE PENICILLINE**

- Manifestations allergiques : urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke, gêne respiratoire, choc anaphylactique (exceptionnel)
- Eruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, candidose
- Manifestations d'origine immunoallergique : augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques : anémie, leucopénie, thrombopénie réversible, néphrite interstitielle aiguë
- Entérocolite pseudomembraneuse
- Encéphalopathie (chez l'insuffisant rénal) : trouble conscience, mouvements anormaux, crise convulsive
- Réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévère et parfois fatale

### **III.3.5.1.8 CIPROFLOXACINE**

- Nausées, diarrhées
- Infections et infestations : surinfections mycotiques, colite

- Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie, leucopénie, anémie, neutropénie, hyperleucocytose, thrombocytopénie, thrombocytémie, anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopénie, aplasie médullaire
- Affections du système immunitaire : réaction allergique, œdème allergique/œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction de type maladie sérique
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie
- Affections psychiatriques : hyperactivité psychomotrice/agitation, confusion et désorientation, anxiété, rêves anormaux, dépression, hallucinations, réactions psychotiques, manie
- Affection du système nerveux : céphalées, étourdissements, troubles du sommeil, dysgueusie, paresthésie, dysesthésie, hypoesthésie, tremblements, crise convulsives, vertige, migraine, trouble de la coordination, trouble de la marche, trouble de l'olfaction, hypertension intracrânienne, neuropathie périphérique, pseudo tumeur cérébrale
- Affections oculaires : trouble de la vision, diplopie, distorsion de la vision des couleurs
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, surdité/altération de l'audition
- Affections cardiaques : tachycardie, arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe
- Affections vasculaires : vasodilatation, hypotension, syncope, vascularite
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée (y compris affection asthmatique)
- Affections gastro-intestinales : nausée, diarrhée, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, flatulence, pancréatite, colite
- Affections hépatobiliaires : élévation de transaminases et de la bilirubine, insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hépatite, nécrose hépatique
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, urticaire, réaction de photosensibilité, pétéchies, érythème polymorphe, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuses (DRESS syndrome)
- Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses : douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques par exemple), arthralgie, myalgie, arthrite, augmentation du tonus musculaire et crampes, faiblesse musculaire, tendinite, rupture de tendon d'Achille, exacerbation de myasthénie
- Affections du rein et des voies urinaires : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, hématurie, cristallurie, néphrite tubulointerstitielle
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, asthénie, fièvre, œdèmes, sudation, hyperhydrose
- Elévation des phosphatases alcalines, élévation amylasémie, augmentation INR chez patients traités par anti vitamines K

### III.3.5.1.9 AZITHROMYCINE

- Infections et infestations : candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastro-entérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale, colite pseudomembraneuse
- Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique
- Affections du système immunitaire : angioœdème, hypersensibilité, réactions anaphylactiques
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie
- Affections psychiatriques : nervosité, insomnie, agitation, agressivité, anxiété, délire, hallucination
- Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, somnolence, insomnie, syncope, convulsion, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie
- Affections oculaires : troubles visuels
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, troubles de l'audition, acouphènes, vertiges
- Affections cardiaques : palpitations, torsades de pointes, arythmie
- Affections vasculaires : hypotension, bouffée de chaleur
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, épistaxis
- Affections gastro-intestinales : diarrhée, douleur abdominale, nausée, flatulence, vomissements, dyspepsie, gastrite, constipation, pancréatite, décoloration de la langue, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme,
- Affections hépatobiliaires : hépatite, anomalies de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, hépatite fulminante, nécrose hépatique, ictère cholestatique
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash cutané, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhydrose, réaction de photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, dysurie, douleur rénale
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, douleur thoracique, œdème, malaise, asthénie, fièvre
- Affections des organes de reproduction et du sein : métrorragie, trouble testiculaire
- Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des polynucléaires éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang
- Augmentation de l'ASAT/ALAT, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang
- Augmentation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme

### III.3.5.1.10 OFLOXACINE

- Infections et infestations : infections fongiques, résistance bactérienne
- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, anémie hémolytique, leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, agranulocytose, insuffisance médullaire
- Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angioœdème, très rare : choc anaphylactique
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hypoglycémie chez les diabétiques traités par hypoglycémifiants, hyperglycémie, coma hypoglycémique
- Affections psychiatriques : agitation, troubles du sommeil, insomnie, troubles psychotiques (hallucination), anxiété, état confusionnel, cauchemars, dépression, idée suicidaire, nervosité
- Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, céphalées, somnolence, paresthésies, dysgueusie, parosmie, neuropathie sensorielle périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, convulsions, syndrome extrapyramidal ou autres troubles de la coordination musculaire, tremblement, dyskinésie, agueusie, syncope
- Affections oculaires : irritation oculaire, trouble visuels
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges, acouphènes, perte de l'audition, difficulté auditive
- Affections cardiaques : tachycardie, arythmies ventriculaires, torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT
- Affection vasculaire : hypotension
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, rhino-pharyngite, dyspnée, bronchospasme, pneumonie allergique, dyspnée sévère
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, entérocolites parfois hémorragiques, colites pseudomembraneuses, dyspepsie, flatulence, constipation, pancréatite
- Affections hépatobiliaires : Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH gamma GT et/ou phosphatases alcalines), augmentation de la bilirubine sanguine, ictère cholestatique, hépatite pouvant être sévère
- Affections de la peau et du tissu cutané : prurit, rash, urticaire, bouffées de chaleur, hyperhydrose, éruption pustuleuse, bulleuse, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique bulleuse, réaction de photosensibilisation, éruption médicamenteuse, purpura vasculaire, vascularite , pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutané, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Lyell, stomatite
- Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses : tendinites, arthralgies, myalgies, rupture tendineuse (tendon d'Achille), rhabdomyolyse et/ou myopathie, faiblesse musculaire, déchirure musculaire, rupture musculaire aggravation myasthénie, rupture de ligament, arthrite, possible aggravation de myasthénie
- Affections du rein et des voies urinaires : augmentation créatinine sanguine, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle aiguë

- Affections congénitales, familiales et génétiques : crise de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie
- Trouble généraux : fatigue, fièvre, douleur

### **III.3.5.1.11. ACICLOVIR**

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, inconfort abdominale
- Troubles neuropsychiques : céphalées, sensations ébrieuses. Des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma
- Insuffisants rénaux à doses supérieures à la posologie recommandée
- Troubles hépatiques : augmentation réversible de la bilirubine, des enzymes hépatiques sériques
- Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, œdèmes de Quincke, réactions anaphylactiques, photosensibilité, angioœdème
- Troubles hématologiques : thrombopénie, leucopénie
- Troubles rénaux : augmentation urée et créatinine sanguine, insuffisance rénale aigue chez sujet âgé ou en cas de dépassement de la posologie, douleur rénale, hématurie, précipitation intratubulaire de cristaux d'aciclovir
- Fatigue

### **III.3.5.2 Médicaments de l'infection à VIH**

#### **III.3.5.2.1 INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, anorexie
- Pancréatite, atteinte hépatique
- Dyspnée, toux
- Céphalées, insomnie, vertige, fatigue
- Troubles hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie
- Myalgie, arthralgie
- Rash cutané, urticaire
- Fièvre
- Syndrome de lipodystrophie
- Acidose lactique

Toutefois, d'autres effets indésirables spécifiques de chaque médicament de ce groupe ont été rapportés :

#### **III.3.5.2.1.1 ABACAVIR (ABC)**

- Réactions d'hypersensibilités

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash maculopapuleux, urticaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcérations buccales, mal de gorge
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire
- Affections diverses : fièvre, malaise, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie, fatigue, léthargie,
- Affections du système nerveux et psychiatriques : céphalées, paresthésie
- Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphopénie
- Affections hépatobiliaires : perturbation du bilan hépatique, hépatite, insuffisance hépatique
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgies, rarement myolyse, arthralgies, élévation de la créatinine phosphokinase
- Affections du rein et des voies urinaires : élévation de la créatinine, insuffisance rénale
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : anorexie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise, asthénie, fièvre
- Si déficit immunitaire sévère :
  - réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - affection auto immune : maladie de Basedow
  - ostéonécrose

### III.3.5.2.1.2 LAMIVUDINE (3TC)

- Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, anémie, (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie, aplasie érythrocytaire
- Affections du système nerveux : céphalées, insomnie, neuropathie périphérique (ou paresthésie)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, symptômes au niveau nasal
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhées, pancréatite, élévation de l'amylasémie
- Affections hépatobiliaires : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), hépatite
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, alopecie, angiœdème
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, troubles musculaires, rhabdomyolyse
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration : fatigue, malaise, fièvre
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique
- Si déficit immunitaire sévère :
  - réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - affection auto immune : maladie de Basedow
  - ostéonécrose

### **III.3.5.2.1.3 EMTRICITABINE (FTC)**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, anémie
- Affection du système immunitaire : réaction allergique
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycéridémie, hyperglycémie
- Affections psychiatriques : insomnie, rêves anormaux
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, élévation de l'amylase, y compris l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie
- Affections hépatobiliaires : élévation des taux d'ASAT et /ou d'ALAT, hyperbilirubinémie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption vésiculobulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuses, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation), angiœdème
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : élévation de la créatinine kinase
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleurs, asthénie

### **III.3.5.2.1.4 ZIDOVUDINE (ZDV ou AZT)**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, neutropénie, leucopénie, pancytopenie avec hypoplasie médullaire, thrombocytopénie, aplasie érythrocytaire isolée, anémie aplasique
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie
- Affections psychiatriques : anxiété, dépression
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, convulsions, baisse de l'acuité intellectuelle, insomnie, paresthésies, somnolence
- Affections cardiaques : cardiomyopathies
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, toux
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale, flatulences, pancréatite, pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût, dyspepsie
- Affections hépatobiliaires : élévation des enzymes hépatiques dans le sang et de la bilirubinémie, hépatomégalie sévère avec stéatose
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, urticaire, pigmentation des ongles et de la peau et sueurs
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgies, myopathie
- Affection du rein et des voies urinaires : pollakiurie
- Affection des organes de reproduction et des seins : gynécomastie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, malaise, asthénie, fièvre et douleur généralisée, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, frissons

- Si déficit immunitaire sévère :
  - Réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - Affection auto immune : maladie de Basedow
  - Ostéonécrose

### **III.3.5.2.2 INHIBITEURS NUCLEOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE TENOFOVIR (TDF)**

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypophosphatémie, hypokaliémie, acidose lactique
- Affections du système nerveux : vertiges, céphalées
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences, pancréatite
- Affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases, stéatose hépatique, hépatite
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, angiœdème
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : rhabdomyolyse, faiblesse musculaire, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), myopathie
- Affections du rein et des voies urinaires : élévation de la créatinine, insuffisance rénale aigue, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aigue, tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), néphrite (y compris néphrite interstitielle aigue), diabète insipide néphrogénique
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue
- Si déficit immunitaire sévère :
  - Réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - Affection auto immune : maladie de Basedow
  - Ostéonécrose

### **III.3.5.2.3 INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

#### **III.3.5.2.3.1. EFAVIRENZ (EFV ou EFZ)**

- Affection du système immunitaire : hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie
- Affections psychiatriques : rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie, labilité émotionnelle, comportement agressif, confusion, euphorie, hallucination, réactions maniaques, réactions paranoïdes, psychose, tentative de suicide, idée suicidaire, délire, névrose, suicide
- Affections du système nerveux : troubles de la coordination et de l'équilibre d'origine cérébelleuse, trouble de la concentration, sensation vertigineuse, céphalée, somnolence, agitation, amnésie, ataxie, coordination anormale, convulsions, troubles de la pensée, tremblement
- Affection oculaire : vision floue

- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, vertige
- Affections vasculaires : bouffées congestives
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, pancréatite
- Affections hépatobiliaires : augmentation de l'ASAT/ALAT, augmentation de la Gamma GT, hépatite aigue, insuffisance hépatique
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées, prurit, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite photo-allergiques
- Affection des organes de reproduction et du sein : gynécomastie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration : fatigue
- Si déficit immunitaire sévère :
  - Réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - Affection auto immune : maladie de Basedow
  - Ostéonécrose

### III.3.5.2.3 .2 NEVIRAPINE (NVP)

- Affections hématologiques et du système lymphatique : granulocytopénie, anémie
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité (incluant réaction anaphylactique, angioœdème, urticaire), réaction anaphylactique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
- Affections du système nerveux : céphalées
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée
- Affections hépatobiliaires : hépatite, incluant hépato-toxicité sévères, ictère, hépatite fulminante, augmentation de l'ASAT/ALAT, augmentation de la Gamma GT,
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, angioœdème, urticaire
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies, myalgies
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, pyrexie, fatigue
- Augmentation de la pression artérielle
- Diminution de la phosphorémie
- Augmentation du poids corporel
- Augmentation du taux de lipide
- Augmentation glucose sanguins
- Si association avec d'autres antirétroviraux : pancréatite, neuropathie sensitive périphérique, thrombocytopénie, syndrome d'insuffisance hépatorénale
- Si déficit immunitaire sévère :
  - Réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - Affection auto immune : maladie de Basedow
  - Ostéonécrose

### III.3.5.2.4 INHIBITEURS DES PROTEASES

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ballonnement, diarrhées, dysfonctionnement hépatique, pancréatite
- Troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie)
- Troubles du sommeil, fatigues, céphalées, vertige, paresthésie, myalgie, myosis, rhabdomyolyse, trouble du goût, rash, prurit, syndrome de Stevens Johnson
- Réactions d'hypersensibilités (choc anaphylactique)
- Syndrome de lipodystrophie et d'autres effets métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie, obésité)

Toutefois, d'autres effets indésirables spécifiques de chaque médicament de ce groupe ont été rapportés :

#### III.3.5.2.4.1 LOPINAVIR+RITONAVIR (LPV/r) (KALETRA<sup>R</sup>)

- Infections et infestations : infection respiratoire haute, infection respiratoire basse, infections cutanées dont cellulite, folliculite, furoncle
- Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité dont urticaire et angioedème, syndrome de restauration immunitaire
- Affection endocrinienne : hypogonadisme
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, perte de poids, perte de l'appétit, prise de poids, augmentation de l'appétit
- Affections psychiatriques : anxiété, rêves anormaux, diminution de la libido
- Affections du système nerveux : céphalée, (dont migraine), neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, insomnie, accident cérébrovasculaire, convulsion, dysgueusie, agueusie, tremblement
- Affections oculaires : altération de la vision
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, vertiges
- Affections cardiaques : athérosclérose comme infarctus du myocarde, bloc atrioventriculaire, insuffisance de la valve tricuspide
- Affections vasculaires : hypertension, thrombose veineuse profonde
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausée, pancréatite, vomissement, reflux gastro-œsophagien, gastroentérite et colite, douleur abdominale (haute et basse), distension abdominale, dyspepsie, hémorroïdes, flatulence, hémorragie gastro-intestinale, dont ulcère gastro-intestinal, duodénite, gastrite et hémorragie rectale, stomatite, et ulcères buccaux, incontinence fécale, constipation, bouche sèche
- Affections hépatobiliaires : hépatite dont augmentation des ASAT/ALAT, gamma GT, stéatose hépatique, hépatomégalie, angiocholite, hyper bilirubinémie, ictère

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption maculopapulaire, dermatite, eczéma et dermatite séborrhéique, sueurs nocturnes, prurit, alopecie, capillarite, vascularite, syndrome de Stevens –Johnson, érythème multiforme
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgie, douleur musculo-squelettique dont arthralgie et douleur dorsale, anomalies musculaires comme faiblesse musculaire et spasmes, rhabdomyolyse, ostéonécrose
- Affections du rein et des voies urinaires : diminution de la clairance de la créatinine, néphrite, hématurie
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, fatigue dont asthénie
- Si association avec propionate de Fluticasone ou certains corticostéroïdes : syndrome de Cushing,
- Si association avec inhibiteur nucléosidique de la Transcriptase inverse : augmentation Créatine Phosphokinase (CPK), myalgie, myosite, rhabdomyolyse, augmentation poids corporel, augmentation lipide / glucose sanguin
- Si déficit immunitaire sévère :
  - réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - affection auto immune : maladie de Basedow
  - ostéonécrose

#### **III.3.5.2.4.2 ATAZANAVIR et RITONAVIR**

Ces deux médicaments sont présentés séparément mais pris ensemble

##### **III.3.5.2.4 .2.1 ATAZANAVIR (REYATAZ<sup>R</sup>)**

- Affection du système immunitaire : hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, perte de poids, prise de poids, anorexie, augmentation de l'appétit
- Affections psychiatriques : dépression, désorientation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux
- Affections du système nerveux : maux de tête, neuropathies périphériques, syncope, amnésie, vertiges, somnolence, dysgueusie
- Affection oculaire : ictère oculaire
- Affections cardiaques : torsades de pointe, allongement de l'intervalle QT, œdème, palpitation
- Affection vasculaire : hypertension
- Affection respiratoire, thoracique et médiastinales : dyspnée
- Affections gastro-intestinales : vomissement, diarrhées, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, pancréatite, gastrite, distension abdominale, aphtes buccaux, flatulence, sécheresse buccale
- Affections hépatobiliaires : jaunisse, hépatite, cholélithiase, cholestase, hépatosplénomégalie, cholécystite, augmentation des ASAT/ALAT, augmentation de la bilirubine totale.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, érythème multiforme, éruptions cutanées toxiques, syndrome d'hypersensibilité, (syndrome DRESS), angiœdème, urticaire, alopecie, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, éruption cutanée vésiculobulleuse, eczéma, vasodilatation, éruption maculopapuleuse
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : atrophie musculaire, arthralgie, myalgie, myopathie
- Affections du rein et de voies urinaires : néphrolithiases, hématurie, protéinurie, pollakiurie, néphrite interstitielle, douleur rénale.
- Affection des organes de reproduction et du sein : gynécomastie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, syndrome lipodystrophique, fatigue, douleur de poitrine, malaise, pyrexie, asthénie, démarche anormale.
- Augmentation poids corporel, augmentation lipide, augmentation glucose sanguin
- Hyperamylasémie
- Augmentation de la créatinine kinase.
- Neutropénie,
- Hyperlipasémie
- Population pédiatrique : (3 mois à moins de 18 ans) : Bloc atrio-ventriculaire asymptomatique du premier degré et du deuxième degré
- Si déficit immunitaire sévère :
  - réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - affection auto immune : maladie de Basedow
  - ostéonécrose

#### **III.3.5.2.4.2.2 RITONAVIR (NORVIR<sup>®</sup>)**

- Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution du nombre des leucocytes, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles, augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, thrombocytopenie, augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles
- Affections du système immunitaire : urticaire, œdème de la face, anaphylaxie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, goutte, lipodystrophie acquise, œdème périphérique, déshydratation (généralement associée à de symptômes gastro-intestinaux), diabète sucré, hyperglycémie
- Affections du système nerveux : dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, céphalées, vertiges, neuropathie périphérique, insomnie, anxiété, confusion, troubles de l'attention, syncopes, convulsions
- Affection oculaire : vision trouble
- Affection cardiaque : infarctus du myocarde
- Affections vasculaires : hyper/hypotension, hypotension orthostatique, froideur des extrémités
- Affections respiratoires thoraciques et médiastinales : pharyngites, douleurs oropharyngées, toux

- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales (hautes et basses), nausées, diarrhées (dont diarrhées sévères avec déséquilibre électrolytique), vomissements, dyspepsie, anorexie, flatulences, ulcération buccale, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, pancréatite
- Affections hépatobiliaires : hépatite (dont augmentation ASAT/ALAT, gamma GT), hyperbilirubinémie (incluant un ictère)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, rash dont rash érythémateux et rash maculopapulaire), acné, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, douleur dorsale, myosites, rhabdomyolyse, myalgies, myopathies/augmentation des CPK
- Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie, altération de la fonction rénale (par exemple : oligurie, élévation de la créatinine), insuffisance rénale aiguë
- Affection des organes de reproduction et du sein : ménorragie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, fatigue dont asthénie, bouffées vasomotrices, sensations de chaleur, fièvre, perte de poids
- Elévation de l'amylase, baisse du taux de thyroxine (T4) libre et totale
- Peu fréquent : hyperglycémie, augmentation du taux de magnésium, de phosphatases alcalines
- Hypertriglycémie
- Si déficit immunitaire sévère :
  - réaction inflammatoire des infections opportunistes
  - affection auto immune : maladie de Basedow
  - ostéonécrose

### **III.3.6 Vaccins**

#### **III.3.6.1 BCG**

- Au niveau du site d'injection : érythème, sensibilité
- Réactions locales : développement d'un ganglion lymphatique (>1cm), ulcération avec suppuration au site d'injection, lymphadénite suppurative, abcès
- Réactions générales : céphalée, fièvre
- Complications : ostéite ou ostéomyélite
- Réactions allergiques : incluant des réactions anaphylactiques, apnée chez les grands prématurés
- Syncope, épilepsie, convulsion

#### **III.3.6.2 VPO**

- Exceptionnellement, une poliomyélite paralytique associée aux vaccins (PPAV), peut être observée. De façon exceptionnelle un cas de PPAV peut se présenter comme une myélite transverse
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgie, arthralgie
- Troubles généraux : fièvre, frisson, asthénie

### **III.3.6.3 VPI**

- Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité de type I, urticaire, angiœdème, réaction anaphylactique ou choc anaphylactique
- Affections psychiatriques : agitation, somnolence et irritabilité dans la première heure ou les jours suivants
- Affections du système nerveux : convulsions (associées ou non à la fièvre), céphalée, paresthésie modérée et transitoire (principalement membre inférieure) survenant après deux semaines après vaccination
- Affection de la peau et tissu sous-cutané : rash
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie modérée et transitoire, myalgie
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration : douleur, rougeur, induration, fièvre > 38°C, lymphadénopathie, œdème
- Chez les grands prématurés : apnée

### **III.3.6.4 DTC-HépB+Hib**

- Trouble du métabolisme et de la nutrition : perte d'appétit
- Affections psychiatriques : cris inhabituels, irritabilité, agitation, nervosité.
- Affections du système nerveux : somnolence, convulsion (avec ou sans fièvre)
- Affection respiratoire, thoracique et médiastinales : toux
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, vomissements
- Affection de la peau et du tissu sous cutané : éruption cutanée, dermatite
- Troubles généraux et anomalie au site d'administration : fièvre>38°C, gonflement localisé au site d'injection, fatigue, douleur, rougeur, induration
- Affection hématologique et du système lymphatique : lymphadénopathie
- Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique et anaphylactoïde (urticaire), réaction allergique (prurit)
- Affection du système nerveux : collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)
- Affection respiratoire thoracique et médiastinales : apnée,
- Affection de la peau et du tissu cutané : angiœdème
- Troubles généraux : anomalie au site d'administration, gonflement du membre vacciné dans sa totalité, nodule au site d'injection, vésicule au site d'injection
- Paralysie, neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite, méningite, Thrombocytopenie

### **III.3.6.5 VAR**

- Affection hématologique et du système lymphatique : adénopathie
- Infection et infestation : rhinopharyngite
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, mal de gorge, pneumopathie
- Affection métabolique et désordre de nutrition : anorexie
- Affections de la peau et tissu sous cutané : rash, éruption cutanée

- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, irritabilité, agitation, hyperthermie, fatigue
- Affection de l'œil : conjonctivite
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, vomissements, douleur abdominale
- Affection hématologique et lymphatique : purpura thrombocytopénique
- Affections du système immunitaire : réaction allergique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde (angioedème, dyspnée, urticaire)
- Trouble du système nerveux : convulsion fébrile

#### **III.3.6.6 VAT**

- Réactions locales au site d'injection : douleur, érythème, induration, œdème, nodule sous-cutané, abcès amicrobien
- Réactions générales : hyperthermie transitoire associée ou non à une réaction locale et une lymphadénopathie, réaction d'hypersensibilité immédiate à type de prurit, urticaire ou œdème généralisée, sensation de malaise, hypotension, myalgie, arthralgie, céphalée
- Trouble neurologique

#### **III.3.6.7 PCV-10**

- Affections du système immunitaire : réactions allergiques (dermatite allergique, dermatite atopique, eczéma), angioedème
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : perte d'appétit
- Affections psychiatriques : irritabilité, cris inhabituels
- Affections du système nerveux : somnolence, convulsions (y compris convulsions fébriles), mal de tête, épisodes d'hypotonie-hyperactivité
- Affection vasculaire : maladie de Kawasaki
- Affection respiratoire, thoracique et médiastinale : apnée chez les grands prématurés
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, vomissements, nausées
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire
- Troubles généraux : anomalies au site d'administration, douleur, rougeur, gonflement au site d'injection, fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (température rectale), hématome, saignement et nodule
- Affections du système immunitaire : anaphylaxie

#### **III.3.6.8 ROTAVIRUS**

- Choc anaphylactique
- Fièvre
- Irritabilité
- Nausées, vomissements
- Douleur abdominale, diarrhée aqueuse
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, douleur abdominale, flatulence, invagination intestinale, rectorragie, gastroentérite, perte d'appétit
- Affection de la peau et du tissu sous cutané : dermatite

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée, toux, écoulement nasal

### **III.3.6.9 HPV**

- Douleur au site d'injection
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Affections du système nerveux : céphalée, sensation vertigineuse
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale
- Affections de la peau et du tissu sous cutané : démangeaison, prurit, éruption cutanée, urticaire
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgie, arthralgie
- Troubles généraux : anomalie au site d'administration, douleur, rougeur, gonflement, fatigue, fièvre > 38°C, induration, paresthésie locale
- Affection hématologique et du système lymphatique : adénopathie
- Affections du système immunitaire : réaction allergique (réaction anaphylactique et anaphylactoïde), œdème de Quincke
- Affections du système nerveux : syncope ou réaction vasovagale à l'injection, mouvement tonico-clonique.

## REFERENCES

1. OMS, Référence livre OMS)
2. IRACM, Définition de ce qu'on appelle la falsification des médicaments - IRACM<https://www.iracm.com/falsification/definition>
3. Ministère de la Santé Publique, Curriculum de Formation en matière de pharmacovigilance, 2007 : 12,13,19, 20,22, 23
4. Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux, Lexique de Pharmacovigilance - Centre Régional de ...  
[www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm)
5. Edith ALBENGRES, PHARMACODÉPENDANCE - EncyclopædiaUniversalis  
[www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/](http://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/)
6. OMS, syndrome de sevrage  
[www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr)
7. Wikipédia, Erreur médicamenteuse  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Erreur\\_médicamenteuse](https://fr.wikipedia.org/wiki/Erreur_médicamenteuse)
8. Reverso, Produit de santé - Reverso Dictionnaire  
[dictionnaire.reverso.net/francais-espagnol/produit%20de%20sante](http://dictionnaire.reverso.net/francais-espagnol/produit%20de%20sante)
9. Dictionnaire Vidal 2017
10. Ministère de la Santé Publique, manuel de référence de prise en charge du paludisme
11. Ministère de la Santé Publique, manuel du programme National de Lutte contre la Tuberculose à Madagascar (5<sup>ème</sup> édition)
12. Ministère de la Santé Publique, guide Pratique en Planification Familiale Intégrée à l'intention des agents de santé
13. Compendium Suisse des médicaments, 2005
14. Ministère de la Santé Publique. Guide de Prise en Charge des Infections Sexuellement Transmissibles classiques selon l'approche syndromique à Madagascar
15. Ministère de la Santé Publique. Module de formation en PEV. Année 2013

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à :

- Son Excellence Monsieur le Ministre de la Santé Publique et son staff d'avoir contribué à la validation de ce guide manuel de pharmacovigilance témoignant leur engagement et soutien continue pour l'amélioration de la santé de la population

- Tous ceux qui ont procédé à son élaboration :

- Equipe de la Direction de l'Agence du Médicament de Madagascar
- Equipe de la Direction de Lutte contre IST/SIDA (DLI/SIDA) : Service des Prises en Charge (SPEC. Sida)
- Equipe de la Direction de Lutte contre le Paludisme (DLP) : Service des Prises en Charge (SPEC. Palu)
- Equipe de la Direction de Lutte contre la Tuberculose (DLT) : Service des Prises en Charge (SPEC. Tub)
- Equipe de la Direction de la Santé Familiale : Service de la Planification Familiale (PF) ; Service de la Maternité Sans Risque (SMSR) ; Service de la Santé de Reproduction des Adolescents (SSRA)
- Equipe de la Direction du Programme Elargi de Vaccination
- Equipe du Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN)

Qui ont bien voulu consacrer leur temps

- Comité technique de rédaction :

- Dr RAVELOMANANTENA Hantamalala Vololoniaina (CNPV)
- Dr RALAIARIMANANA Corinne (UNIMINTOX)
- Dr RAHANTASOALALAO Marie Clarisse (DPEV)
- Dr RASOLOFONIMANANA Sylvestre(DPEV)
- Dr HARIZO Harry Patrick(CNPV)
- Dr RAMAMBASON Norosoa Lovaniaina(CNPV)
- Dr RANDRIANASOLO Henri (UNIMINTOX)

Pour leur dévouement inconditionnel

- l'OMS

Pour leur appui financier