

PRÉVALENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX À L'HÔPITAL D'ENFANTS DE RABAT

Par Drs. M. Agouzal⁽²⁾, R. Benkirane⁽¹⁾, A. Soulaymani⁽³⁾, R. Soulaymani^(1,4), A. Quyou⁽²⁾

⁽¹⁾Centre Antipoison et de pharmacovigilance, Rabat; ⁽²⁾Laboratoire des essais biologiques, Kenitra.

⁽³⁾Laboratoire de génétique et biométrie, Kenitra; ⁽⁴⁾Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat.

Introduction

La Pharmacovigilance apporte un complément d'information sur la tolérance du médicament dans les groupes de populations à risque telles que l'enfant, la femme enceinte et le sujet âgé.

Selon l'OMS, la plupart des informations actuellement disponibles sur les événements indésirables proviennent des hôpitaux. Ainsi, les études de prévalence en milieu hospitalier sont intéressantes parce qu'elles sont observationnelles, elles ciblent une population bien cernée et à risque, et permettent une détection importante des EIM.

Devant la méconnaissance de la fréquence et de la nature des effets indésirables liés aux médicaments au sein de la pédiatrie et compte tenu de la gravité potentielle de ceux-ci⁽⁷⁾, une étude a été réalisée par le CAPM au niveau de l'hôpital d'enfants de Rabat.

Cadre de l'étude et objectifs :

Étude prospective transversale effectuée à l'hôpital d'enfants de Rabat dont la durée est de cinq jours du mois de juin. Elle a été effectuée au niveau des services de médecine et de réanimation, le bloc médical et le bloc porte ainsi qu'au niveau du laboratoire d'hématologie parce qu'il assure des soins.

Les études statistiques ont été effectuées au laboratoire de génétique et biométrie de la faculté des sciences de Kenitra en collaboration avec le CAPM.

L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer la prévalence des EIM au niveau de l'hôpital d'enfants et d'évaluer leur gravité.

Matériels et méthodes

Population

Tous les enfants au nombre de trois cent quatre-vingts cas (380) ont été suivis en vue de détecter tous les EIM.

Les cas retenus pour notre analyse ont concerné :

*Les patients hospitalisés durant la période pour une pathologie dont la cause est susceptible d'être médicamenteuse.

*Les patients ayant eu une prolongation de leur séjour hospitalier pour un effet indésirable durant la période de l'étude.

*Les patients hospitalisés présentant un effet indésirable médicamenteux au cours de leur hospitalisation ou au cours du passage à l'hôpital (radiologie...).

Prévalence des EIM à l'hôpital d'enfants de Rabat

*Les patients ayant été victimes d'une intoxication médicamenteuse involontaire. Ont été exclus les patients hospitalisés pour une cause non médicamenteuse et/ou pour un surdosage médicamenteux volontaire.

Collecte des données

Les personnes qui étaient en charge de l'étude sont les enquêteurs du CAPM. Ils ont visité les services quotidiennement durant la période de l'étude et ont notifié les effets indésirables des médicaments auprès des médecins.

L'enquête garantissait un recueil exhaustif même des EIM de faible intensité. Les enquêteurs se sont intéressés à tous les EIM (ceux que les patients hospitalisés ont présentés au cours de leur hospitalisation et ceux qui ont causé l'hospitalisation des patients). En effet, les médecins ont transmis l'information et rempli la fiche correctement en éliminant les diagnostics différentiels.

Cette fiche jaune de notification comprenait les informations suivantes : les caractéristiques démographiques, l'histoire médicale, l'indication, le délai d'apparition de l'effet indésirable, la nature de l'effet indésirable médicamenteux, les médicaments impliqués, la gravité de l'effet indésirable, l'évolution de l'effet indésirable, le traitement correcteur, la notion de réadministration du produit suspect et les diagnostics différentiels éliminés.

Les autres documents invoqués sont le registre du service et le dossier médical.

Critères d'évaluation de l'EIM :

L'évaluation des événements indésirables sera basée sur les définitions suivantes :

1. Un événement indésirable médicamenteux (EIM) concerne tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament. Cet événement iatrogénique médicamenteux peut provenir d'une erreur médicamenteuse ou d'un effet indésirable. Le terme anglo-saxon correspondant est "adverse drug event" (ADE).

2. Un effet indésirable médicamenteux désigne tout effet nocif provoqué par un produit de santé. 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. OMS, 1972.

C'est également toute réaction coïncidant avec la prise d'un produit de santé résultant d'un mésusage, usage abusif, syndrome de sevrage, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité

thérapeutique, effet sur le produit de conception, produit défectueux ou de mauvaise qualité.

Ces effets indésirables médicamenteux peuvent être mineurs, sévères ou graves (Santé Canada, 2007) : Effet grave : effet indésirable à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement, d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante) ou d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale ⁽⁴⁾.

Effet indésirable sévère : effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires.

Effet indésirable modéré, banal : effet indésirable ni sévère, ni grave.

Selon la classification de l'OMS, on distingue :

1. Les réactions de type A sont liées à l'action pharmacologique du produit.
2. Les réactions de type B : réactions liées à un mécanisme immunoallergique ou non immunoallergique.

Les variables analysées :

*Variables démographiques (âge, sexe).

*Variables cliniques (effet indésirable médicamenteux, gravité).

*Variables évolutives : un effet indésirable médicamenteux peut évoluer vers la guérison, laisser des séquelles ou aux cas extrêmes vers le décès ; mais le décès n'est pas un effet indésirable médicamenteux au sens strict, c'est une conséquence, une complication.

Analyse

Pour atteindre les objectifs que nous nous sommes assignés, nous avons adopté la stratégie suivante :

- Dans un premier temps, nous avons cherché à décrire les caractéristiques démographiques de notre effectif. En ce qui concerne l'âge, on a découpé les patients en deux catégories : les nourrissons dont l'âge est inférieur à deux ans, et les enfants dont l'âge est supérieur à deux ans.

- Par la suite, nous avons calculé la prévalence des EIM selon leur nature, selon le service d'hospitalisation et selon la classe thérapeutique du médicament y associé.

Un taux de prévalence inclut les cas apparus durant la période considérée (cas incidents) et les cas survenus antérieurement mais non encore guéris (jours hospitalisés durant la période de l'étude) ⁽¹⁾.

Pour établir la relation de cause à effet entre le médicament et l'EIM, nous avons opté pour la méthode française, c'est une méthode d'imputabilité didactique

qui permet de distinguer entre l'observation clinique de l'effet indésirable (imputabilité intrinsèque) et les données bibliographiques (imputabilité extrinsèque). L'imputabilité intrinsèque analyse la relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle est établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de cet événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques au nombre de trois et les critères sémiologiques au nombre de quatre.

Le concept initialement proposé d'imputabilité extrinsèque (indépendante de l'imputabilité intrinsèque) a évolué vers une cotation systématisée des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament. Cette cotation est utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation. On distingue ainsi :

B3 : effet notoire de ce médicament

B2 : effet non notoire de ce médicament

B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2.

Résultats

Épidémiologie des patients

Cette étude prospective nous a permis de surveiller 380 patients au sein de l'hôpital d'enfants.

Parmi les 380 patients hospitalisés à l'hôpital d'enfants durant la période d'étude, 22 ont présenté au moins un effet indésirable médicamenteux, soit une prévalence de 5.8 % IC 95% [3.45 % ; 8.15 %] avec une prévalence globale de 8.6 % car un patient peut avoir présenté plusieurs EIM.

L'âge moyen des enfants ayant présenté au moins un effet indésirable médicamenteux est de 5.6 ± 4.4 ans, avec un âge moyen 3.3 ± 2.8 ans pour la population totale. C'est la tranche d'âge supérieur à 2 ans où a été notifié un nombre supérieur d'EIM (figure 1). La prédominance du sexe est masculine (14 garçons et 8 filles) avec un sexe ratio égal à 1.36.

Dans la population générale, le sexe ratio est en faveur d'une nette prédominance masculine (1.56).

L'indication thérapeutique prédominante chez la population ayant développé des EIM est principalement infectieuse. De plus, la pathologie cancéreuse et hématologique a été caractéristique de cette population (Figure 1).

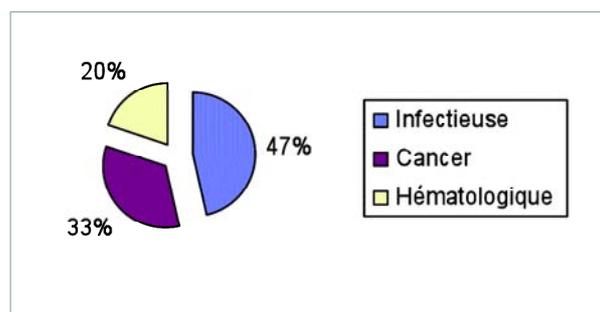


Figure 1 : Indication thérapeutique chez la population à EIM

Caractéristiques des EIM

Les médicaments dérivés du sang (43%), les antimétabolites (18.2%) et les anti-inflammatoires (10%) représentent les classes les plus incriminées dans la survenue des EIM chez les enfants.

Les réactions cutanées représentent l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré (52.2%) suivies par les atteintes digestives (26.1%) et les atteintes hématologiques (13%) (tableau 1).

54.5% des patients ont bénéficié d'un traitement correcteur à base essentiellement de corticoïdes (22.7%), d'antihistaminiques (9.1%) ou bien d'antiémétiques (9.1%) pour corriger les EIM.

L'évolution des patients ayant présenté un effet indésirable a été favorable dans 77% des cas, pour 2 patients l'évolution n'a pu être précisée car le recul était insuffisant, un patient a présenté des séquelles (amputation bras) et l'on déplore 2 décès, l'un consécutif à un syndrome de Lyell et l'autre lié à une pancytopenie sévère.

Les EIM ont causé l'hospitalisation de 45.4% des enfants. Dans 47.8%, il s'agissait d'un EIM grave (figure 2).

L'imputabilité des cas nous a permis de noter que dans 21.7% des cas, l'imputabilité était vraisemblable, plausible dans 43.5% des cas et douteuse dans 35% des cas. La recherche bibliographique effectuée dans le cadre de l'analyse de ces cas nous a permis de noter que 91% de ces EIM étaient décrits dans les ouvrages de base de pharmacovigilance et 9% n'étaient pas notoires. Selon la classification de l'OMS, pour 10 EIM, il s'agissait de réactions de type A et pour les 13 autres il s'agissait de réactions de type B.

La plupart des EIM ont été enregistrés au niveau des services de la pédiatrie médicale.

Quoique leur prévalence soit variable entre les services, c'est au niveau du service de pédiatrie IV que le taux de prévalence le plus élevé a été noté.

À l'hôpital d'enfants, la comparaison des populations avec EIM et la cohorte est significative pour la variable "âge" seulement.

Discussion

Les EIM ont été collectés par les praticiens du CAPM en utilisant une méthodologie présentée à de multiples occasions par d'autres auteurs⁽¹⁴⁾. Ceci renforce la qualité de l'étude sur le plan méthodologique.

5.8% des patients ont développé au moins un effet indésirable médicamenteux ; avec une prévalence globale de 8.2 % à l'hôpital d'enfants.

Des études similaires menées en Israël⁽¹²⁾ et au Liban⁽⁸⁾ ont montré que les problèmes liés à la prise des médicaments varient de 7.9 % et 17.7 % chez les enfants.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés dans la littérature puisque 6 à 10% des patients en milieu pédiatrique développent des effets indésirables.

Selon une étude menée dans les trois services (pédiatrie, néonatalogie, chirurgie pédiatrique) de l'hôpital d'enfants du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès⁽⁶⁾, la prédominance du sexe est masculine (60 %) pour les EIM causes d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (H/PH). Cette prédominance est retrouvée également dans la population générale. Ceci est en accord avec notre étude puisque c'est chez le sexe masculin qu'a été notifié le maximum d'EIM.

Le sang et les dérivés sont en première ligne (43%) contre les antibiotiques (18%). Ceci n'est pas en accord avec une étude de prévalence des EIM réalisée aux USA en 1999 pendant 6 ans en milieu pédiatrique⁽¹¹⁾ et qui a montré que ce sont les antibiotiques qui sont les premiers à causer des EIM.

Le fait que le sang et les dérivés soient responsables de presque la moitié des EIM de cette étude pourrait s'expliquer par le fait que cette population a un profil pathologique particulier : ils ont dû avoir davantage besoin du sang et des dérivés que la population générale de pédiatrie en hospitalisation. D'ailleurs, presque 40% de la population avait une indication onco-hématologique.

Les classes thérapeutiques impliquées dans les effets indésirables médicamenteux chez les enfants diffèrent de chez l'adulte, ceci pourrait être dû au fait que les pathologies développées chez les adultes ne se voient pas chez l'enfant⁽¹⁰⁾.

Comme pour la majorité des études précédentes, la prévalence des EIM concerne en premier lieu les atteintes digestives et cutanées⁽³⁾.

85.7% des cas notifiés ont reçu un traitement correcteur dont seulement 31,25 % ont régressé. C'est un taux qui reste supérieur au taux obtenu par Temple et ses collaborateurs⁽¹¹⁾. Ceci peut s'expliquer par la sévérité des symptômes observés.

L'étude de l'imputabilité au niveau d'une étude américaine⁽¹¹⁾ a estimé que 49.4% des EIM sont très probables, ceci est en accord avec le résultat obtenu par notre étude et qui a démontré que 43.5 % des EIM sont plausibles : ceci montre que la cause de l'événement indésirable survenu est en rapport avec une prise médicamenteuse chez l'enfant.

Une étude réalisée en Australie en 2004 pendant 22 semaines a montré que 43 % des patients dont l'âge est inférieur à 17 ans ont été hospitalisés à cause de problèmes liés aux médicaments, ce qui est en accord avec nos résultats puisque les EIM ont causé ou prolongé l'hospitalisation de 45.5 % de la population. L'enquête menée au CHU de Fès⁽⁶⁾ a montré que la répartition des observations en fonction de l'âge a permis de constater que les EIM ont été une cause d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (H/PH) surtout pour la tranche d'âge comprise entre [0-1 mois] c'est à dire les nouveaux nés avec un taux de 40 %, ce qui est en accord avec notre étude puisque les EIM H/PH ont été le plus enregistrés chez les enfants dont l'âge est < 2 ans.

Le taux décès a été estimé à 9 %. Ce taux de décès à l'hôpital d'enfants reste un peu élevé du fait que les enfants sont vulnérables aux problèmes de médicaments et donc ont besoin de stratégies de prévention plus évoluées⁽⁵⁾. Sachant qu'un enfant de 1.17 mois est décédé probablement à cause d'un antibiotique, les EIM pourraient être une cause significative de la morbidité chez les enfants en général et chez les nourrissons en particulier⁽⁶⁾ sans oublier que ces complications ont été collectées aussi auprès d'enfants cancéreux qui peuvent aussi décéder à cause de leurs pathologies onco-hématologiques.

À noter que généralement, lorsqu'un effet indésirable médicamenteux est associé à un décès, cela ne signifie pas en outre que le médicament en soit directement la cause car la relation de cause à effet est difficile à démontrer. C'est pourquoi le score d'imputabilité obtenu selon la méthode française est toujours côté "douteux" pour ces cas.

Selon l'étude du centre hospitalier universitaire de Fès⁽⁶⁾, les EIM H/HP ont été trouvés surtout dans le service médical de pédiatrie, au sein duquel 70 % des EIM ont été notifiés dans notre enquête.

Notre étude a permis d'identifier davantage de cas graves. Lors d'une étude rétrospective sur les cas d'effets indésirables médicamenteux graves menés au CAPM*, il y a eu association entre la prise des antibiotiques et la survenue des effets indésirables dermatologiques (en particulier la toxidermie) et entre la prise des AINS et les effets indésirables médicamenteux de nature digestive (en particulier l'hémorragie)⁽¹⁵⁾. Ces associations ont pu être confirmées lors de résultats que nous avons obtenus.

Prévalence des EIM à l'hôpital d'enfants de Rabat

TABLEAU I : Répartition des EIM selon leur nature et selon le médicament impliqué

Pathologie	Nature de l'EIM	Médicaments impliqués
Digestive	Vomissements ⁽⁵⁾ Hépatite cholestatique ⁽¹⁾	Antalgiques, Antibiotiques, Antimitotiques Antituberculeux
Dermatologique	Réaction allergique ⁽¹⁰⁾ Prurit + eczéma ⁽¹⁾ Syndrome de Lyell ⁽¹⁾	Antalgiques, antibiotiques, sang et dérivés, vaccins Shampoing Anti-inflammatoires
Hématologique	Hématémèse ⁽¹⁾ Thrombose artérielle ⁽¹⁾ Atteinte hématologique ⁽¹⁾ Syndrome hémorragique ⁽¹⁾ Vascularite ⁽¹⁾	Anti-inflammatoires, Antibiotiques Antibiotiques Antimitotiques Vaccins

Notre étude est limitée par la période courte de l'enquête qui mène à sous-estimer le taux réel de prévalence des EIM. Tout de même, elle a contribué à l'augmentation du nombre et la qualité des déclarations spontanées au niveau de cet hôpital, parce que si on extrapole le nombre d'effets indésirables médicamenteux recueillis durant 5 jours⁽²²⁾ sur un an, un résultat supérieur au nombre moyen de notifications issues de cet hôpital en temps réel aurait été obtenu.

Conclusion

Cette étude transversale renforce la nécessité d'une coopération étroite entre les pharmacologues, les experts de pharmacovigilance et le personnel médical même des patients dans l'effort de prévention des EIM chez les enfants. Il pourrait être intéressant de mener d'autres études prospectives, mais tout en modifiant la stratégie de détection et de surveillance des EIM sur les populations.

Une discussion des solutions pour améliorer la détection des EIM et une stratégie pratique pour la prévention seraient souhaitables. Une attention toute particulière doit être accordée à la manipulation des médicaments en milieu pédiatrique.

*Base de données du CAPM

RÉFÉRENCES

- 1- **Begaud B.** Dictionnaire de pharmaco épidémiologie : 3^{ème} édition.
- 2- **Begaud B, Evreux J.C, Jouglard J, Lagier G.** Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-114
- 3- **Benkirane R, Patiente A, Achour S, Ouammi L, Azzouzi A, Soulaymani R.** Prevalence and preventability of adverse drug events in a teaching hospital: A cross sectional study. *Eastern Mediterranean Health Journal* (Sous presse) 2007.
- 4- **Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé :** Utilisation des renseignements sur les effets indésirables des produits de santé, www.hc-sc.gc.ca.
- 5- **Easton L., Chapman C, Brien J.** Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics: *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;57(5):611-615.
- 6- **Echadli H.** Etude de prévalence des effets indésirables des médicaments en milieu Pédiatrique : étude prospective à l'hôpital d'enfants chu Hassan II de Fès du 01/09/06 au 30/09/06. Thèse Pharmacie : Faculté de médecine et de pharmacie. Rabat, 2007, N°008.
- 7- **Fortescue E, Kaushal R, Landrigan C.** Prioritizing Strategies for Preventing Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Pediatrics*. 2003;(111)4,722-729
- 8- **Lazarou J, Promeranz BH, Corey PN.** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : A meta-analysis of prospective studies. *Jama* 1998; 279:1200-1205.
- 9- **Major S, Badr S, Bahlawan L et al.** Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medicating behavior[Abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(450-61).
- 10- **Soulaymani R et Benkirane R.** Le centre national de pharmacovigilance(2005) .
- 11- **Stebbing C, Rainu K, and W. Bates D.** Pediatric Medication Safety and the Media: What Does the Public See? *pediatrics* Vol. 117 No. 6 June 2006, pp.1907-1914.
- 12- **Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC.** Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(11):819-29.
- 13- **Yosselson-Superstine S, Weiss T.** Drug-related hospitalization in paediatric patients. *J Clin Hosp Pharm* 1982;7:195-203.
- 14- **Agouzal M, Benkirane R, Soulaymani A, Soulaymani-Bencheikh R, Quyou A.** Prevalence of adverse drug events in the consultation center of Ibn Sina. *African journal of pharmacy and pharmacology* Vol3 (9). pp. 449-45. September, 2009.
- 15- **Thèse de Pharmacie soutenue en 2006 par Kourrad Halima.** Les effets indésirables graves des médicaments. analyse des cas notifiés au centre marocain de pharmacovigilance.