



# Effets indésirables graves et potentiellement mortels des médicaments

PROTOCOLES

## Investigatrice principale

Margaret Zimmerman, B. Sc., Section de la sécurité des patients, Bureau de l'efficacité thérapeutique et des politiques, Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada, pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0K9; tél. : 613-957-2806; téléc. : 613-948-7996; margaret\_zimmerman@hc-sc.gc.ca

## Historique

Il est tout simplement impossible de déceler toutes les conséquences non intentionnelles des médicaments avant leur commercialisation, en raison des restrictions inhérentes aux essais cliniques précommercialisation des médicaments, de la variabilité des effets des médicaments chez l'humain et de l'improbabilité que les effets indésirables des médicaments (EIM) rares soient mis au jour chez les patients participant aux essais cliniques avant l'homologation d'un médicament. Aux États-Unis, le fardeau économique de la morbidité et de la mortalité liées aux médicaments se situe entre 30 et 130 milliards de dollars annuellement<sup>1</sup>.

Fait troublant, on ne sait pratiquement rien des EIM chez les enfants, car seuls quelques rapports ont fait état du problème dans cette population<sup>2-4</sup>. Il est rare que des essais précommercialisation soient menés auprès d'enfants qui sont peut-être plus vulnérables à des EIM particuliers ou qui présentent peut-être davantage d'EIM que la population générale<sup>5</sup>. Selon Santé Canada et la *Food and Drug Administration* des États-Unis, l'efficacité et l'innocuité des médicaments peut être garantie chez les nourrissons et les enfants pour moins de 25 % des médicaments<sup>6</sup>. Une étude conjointe menée à Boston a récemment confirmé que le taux d'événements indésirables potentiels des médicaments est plus élevé chez les enfants que chez les adultes, et que cette différence est statistiquement significative<sup>7</sup>. D'autres facteurs, tels que l'incapacité des enfants à évaluer et à décrire leur propre réaction aux médicaments, accroît également le risque d'EIM chez les enfants<sup>8</sup>.

Il est évident qu'il faut obtenir de l'information plus précise pour saisir l'ampleur du problème et connaître l'incidence véritable des réactions indésirables chez les enfants au Canada. À l'échelle individuelle, les EIM imprévus et graves sont relativement rares, mais d'un point de vue collectif, ils se chiffrent à des centaines, voire des milliers, et représentent une cause importante de morbidité et de mortalité. Aux États-Unis, on estime que les décès attribuables aux EIM représentent entre la quatrième et la sixième cause de décès dans les hôpitaux de ce pays<sup>9</sup>. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée sur le problème des EIM dans l'ensemble des hôpitaux canadiens, certaines données locales proviennent du *British Columbia's Children's Hospital*.



Les systèmes de santé du Canada et des États-Unis se sont toujours fondés sur l'idée d'une surveillance volontaire pour déceler et déclarer les EIM graves. Selon les professionnels de la santé, un des principaux problèmes associés aux systèmes de surveillance volontaire provient du degré élevé de sous-déclaration. Selon les organisations responsables de l'agrément dans le domaine de la santé, 95 % des événements indésirables des médicaments ne sont pas déclarés, ce qui étaye la nécessité d'encourager la déclaration à grande échelle<sup>10,11</sup>. En 2011, le Programme Canada Vigilance a colligé 28 675 déclarations d'événements indésirables présumés des médicaments dans tous les groupes d'âge au Canada. De ces cas, 1 612 (environ 6 %) touchaient les enfants<sup>12</sup>.

Le taux de sous-déclaration apparaît encore plus impressionnant du fait qu'au cours de l'année 2000, les enfants de 0 à 19 ans constituaient 25,5 % de la population canadienne<sup>13</sup>. Le Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP), qui s'adresse aux pédiatres et aux pédiatres avec surspécialité, fait augmenter le nombre d'EIM déclarés. Cette étude fait appel aux méthodes de surveillance active du PCSP pour colliger des cas à partir d'une population d'enfants suffisamment vaste et diversifiée sur le plan géographique pour tirer des données significatives, prendre en compte les préoccupations liées à la santé publique et mieux saisir l'ampleur du problème des EIM dans cette population.

### **Méthodologie**

**Échantillonnage des cas et déclarations :** Les pédiatres et surspécialistes en pédiatrie qui signalent des cas par le biais du sondage mensuel du PCSP recevront le protocole sommaire des EIM, incluant la définition de cas (voir ci-dessous), et ils seront invités à remplir des formulaires de déclaration détaillés pour tous les cas relevés. Des rapports seront expédiés périodiquement à la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC).

### **Définition de cas**

Effets indésirables **graves et potentiellement mortels\*** des médicaments (EIM), observés chez un nourrisson ou un enfant de 18 ans ou moins par suite de l'emploi d'un médicament sur ordonnance, d'un produit en vente libre, d'un produit biologique (immunoglobulines), d'un produit de médecine parallèle (y compris les préparations à base d'herbes médicinales) ou d'un produit radiopharmaceutique.

L'événement doit être déclaré même s'il n'est pas certain que le produit soit responsable de l'effet ou qu'il manque des détails.

**Exclusions :** Ne pas déclarer les effets causés par un instrument médical, des produits sanguins (plaquettes, globules rouges, plasma d'un seul donneur), un vaccin, un empoisonnement ou une surdose autoadministrée.

\* Réaction **grave, nocive et non intentionnelle** à un médicament, qui survient à n'importe quelle dose et exige une observation à l'urgence, l'hospitalisation, une invalidité durable ou importante ou un décès.



## **Effets indésirables graves et potentiellement mortels des médicaments (suite)**

### **Objectifs**

- Repérer les produits qui causent le plus d'EIM chez les enfants, le type de réactions observées ainsi que les caractéristiques des personnes touchées.
- Déterminer les EIM graves mettant en jeu le pronostic vital que ne saisit pas le Programme Canada Vigilance de Santé Canada.

### **Durée**

Date de commencement : janvier 2004 (projet continu)

### **Nombre prévu de cas**

Le nombre de cas prévu est d'un maximum de 100 par année.

### **Approbation déontologique**

Comité d'éthique de la recherche sur le comportement de l'université de la Colombie-Britannique

### **Analyse et publication**

Les données seront analysées par l'investigatrice principale, et des rapports annuels (ainsi que des mises à jour trimestrielles) sont distribués aux participants au PCSP. Les « Conseils du mois » du PCSP fournissent également de l'information continue sur le projet.

Les résultats de cette étude de surveillance prospective seront présentés dans le cadre de conférences canadiennes ainsi que de congrès internationaux. Des données seront également publiées dans des revues pédiatriques soumises à l'évaluation par des pairs.

### **Références**

1. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
2. Whyte J, Greenarn E. Drug usage and adverse reactions in hospitalized patients. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:767-75.
3. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *Am J Epidemiol* 1979;196-204.
4. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, De Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000;355:1613-4.
5. Brewer T, Colditz A. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions — Current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281:824-8.
6. Yaffe SJ, Aranda JV. *Pediatric pharmacology: Therapeutic principles and practice*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:3-9.



# PROTOCOLES

## LE PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

7. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in paediatric inpatients. *JAMA* 2001;285: 2114-20.
8. Carleton BC, Poole RL, Milton J, Travis J, Grinder D. The pediatric adverse drug reaction reporting system. *J Pediatr Pharm Pract* 1999;4:284-307.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
10. Institute of Medicine (États-Unis). *To err is human: Building a safer health system*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éd. Washington: The Institute; 2000.
11. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reporting vs event monitoring: A comparison. *J Royal Soc Med* 1991;84:341-4.
12. Déclaration d'effets indésirables et d'incidents – 2011: Bulletin canadien sur les effets indésirables, volume 22, numéro 3, juillet 2012 <[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v22n3-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n3-fra.php)>
13. Statistique Canada (2000), CANSIM II, tableau 051-0001.