RESSOURCES

Dépister et prévenir les effets indésirables des médicaments chez les enfants

Bruce Carleton, Pharm. D., Anne Smith, B. Sc. (Pharm), M. Sc.

Programme des issues pharmaceutiques, Children's and Women's Health Centre of British Columbia

Les effets indésirables des médicaments (EIM) – L'autre problème de drogues au Canada

Les EIM sont l'une des dix principales causes de décès et de maladies dans le monde industrialisé. Les coûts médicaux directs des EIM oscillent entre 30 et 130 milliards de dollars américains par année aux États-Unis et entraînent de 100 000 à 218 000 décès par année. Ces évaluations sont encore plus significatives lorsqu'on les compare à d'autres maladies à coût élevé, telles que le diabète (45 milliards de dollars), 10 obésité (70 milliards de dollars) et les maladies cardiovasculaires (199 milliards de dollars).

La non-compréhension alarmante des EIM chez les enfants est particulièrement préoccupante. Tandis qu'on sait les enfants plus vulnérables que les adultes, on n'en connaît aucunement pas la cause. Par conséquent, la capacité d'éviter ou de prévenir ces occurrences est limitée. Il est également alarmant de constater que de 13,7 % à 16,6 % des hospitalisations pédiatriques entraînent des EIM, et que 27,9 % de ces EIM sont graves. 8,9 Chaque année, environ 26 500 enfants américains meurent d'EIM (jusqu'à l'âge de 18 ans). 1

Les dossiers de Santé Canada révèlent que les dispensateurs de soins et que les fabricants de produits pharmaceutiques ont déclaré 1 193 EIM chez des enfants entre 1998 et 2002. Cependant, il est indiscutable que ce système de déclaration volontaire reflète seulement une petite proportion des EIM graves. Les organismes d'accréditation reliés au milieu de la santé estiment que 95 % de tous les EIM ne sont pas déclarés au Canada. De toute évidence, il est impossible de procéder à l'examen systématique des issues si seulement 5 % de tous les EIM sont déclarés.

Plus de 75 % des produits pharmaceutiques homologués en Amérique du Nord n'ont jamais fait l'objet d'essais auprès des populations pédiatriques et sont utilisés sans lignes directrices convenables d'innocuité ou d'efficacité. ¹¹ Jusqu'à récemment, on postulait que les enfants réagissaient aux médicaments comme de « petits adultes ». La pratique clinique était axée sur le rajustement des doses pour tenir compte d'une plus petite masse corporelle, selon l'hypothèse que les effets cliniques seraient équivalant à ceux observés chez les adultes.

On sait maintenant qu'un ensemble de facteurs biologiques, développementaux et comportementaux influent sur l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques



utilisés dans la population pédiatrique. Les différences anatomiques des proportions corporelles, les différences reliées à l'âge et la composition corporelle distinguent les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants des adultes. De plus, la cadence biologique de l'humain en développement se caractérise par un pouls et un rythme respiratoire plus rapides et par des besoins nutritionnels beaucoup plus élevés, nécessaires pour soutenir la rapidité du rythme de croissance cérébrale et somatique.

Par ailleurs, les enfants sont souvent incapables d'exprimer verbalement leurs propres expériences relativement à la pharmacothérapie. Par conséquent, les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants qui ont besoin de médicaments pour traiter des maladies aiguës, chroniques ou qui mettent la vie en danger sont vulnérables aux EIM, qui varient entre un traitement inefficace et des EIM mineurs et une grave morbidité et un décès. ^{11,12} C'est pourquoi les enfants du monde sont décrits comme des « orphelins thérapeutiques » et sont plus vulnérables à un échec thérapeutique, tandis que les EIM continuent de provoquer des invalidités et des décès inutiles.

Quelle est la définition d'EIM?

La définition d'EIM, établie dans la *Loi sur les aliments et drogues*, est « une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique. »

L'étude des EIM du PCSP porte sur les EIM graves et potentiellement mortels définies comme « une réaction 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. »

Quels sont les mécanismes qui provoquent les EIM?¹³

Les EIM sont classés comme des réactions « pharmacologiques », qui représentent une augmentation des actions pharmacologiques connues du médicament, ou des réactions « idiosyncrasiques », qui ne sont pas prévisibles.

Les réactions pharmacologiques sont les plus courantes. Elles sont généralement reliées à la dose et imputables aux caractéristiques primaires ou secondaires du médicament. Les facteurs prédisposants de ces EIM sont la dose, une variation pharmaceutique dans la formulation du médicament, des anomalies pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques et des interactions entre médicaments. Les EIM pharmacologiques se manifestent en présence d'une concentration du médicament dans le plasma ou les tissus supérieure à la « marge thérapeutique » ou en présence d'un accroissement de la sensibilité au médicament (même dans des concentrations jugées normales pour la population générale).

Les EIM idiosyncrasiques sont moins courants, souvent graves, non reliés à la dose et ne s'expliquent par aucune relation simple entre la dose et l'occurrence de la toxicité ou de la gravité de la réaction. Les réactions toxiques peuvent toucher n'importe quel système organique, que ce soit de manière isolée ou combinée. Le mécanisme de ces réactions n'est pas clair, mais on pense qu'il inclut une anomalie des récepteurs, une anomalie d'un système biologique révélée par le médicament, une réponse immunologique, ou des interactions entre médicaments, ou qu'il a des causes multifactorielles.

RESSOURCES

Dépister et prévenir les effets indésirables des médicaments chez les enfants (suite)

Quel est le rôle de la pharmacogénétique dans les EIM?

Bien que de nombreux facteurs non génétiques influent sur l'effet des médicaments (p. ex., âge, fonction organique et interactions entre médicaments), les facteurs génétiques contribuent énormément à l'incidence et à la gravité des EIM.^{12,14-21} En fait, les facteurs génétiques sont responsables d'un pourcentage estimatif de 50 % des EIM²² et provoquent de 20 % à 95 % de la variabilité des réponses des médicaments.²³

On sait depuis longtemps que des mutations génétiques précises peuvent provoquer des EIM. Il y a quarante ans, on savait qu'une détérioration de l'hydrolyse de la succinylcholine, un myorelaxant, par la butyrylcholinestérase, était héréditaire. Ce qui est relativement nouveau, c'est la capacité d'interroger les déterminants génétiques des EIM à l'échelle génomique.

Plus de la moitié des médicaments responsables d'EIM sont métabolisés par au moins une enzyme possédant un allèle variant qu'on sait responsable d'un mauvais métabolisme (p. ex., enzymes cytochromes P450).²⁴ En outre, il existe maintenant de nombreux exemples d'autres classes de gènes qui possèdent des variantes présentes à une fréquence modérée à élevée et qui, on le pense, influent sur la réponse aux médicaments, tels que les transporteurs des médicaments (p. ex., famille des protéines cassettes liant l'ATP) ou les cibles des médicaments (p. ex., â2-adrénorécepteur et arachidonate 5-lipoxygénase) et leurs voies associées. Il existe de nombreux autres précédents de déterminants génétiques des EIM.²⁵ Ces mutations pharmacogénétiques peuvent prendre la forme de polymorphismes d'un nucléotide simple, d'insertions et de délétions, de polymorphismes de répétitions variables, de délétions et de duplications géniques. Les thèmes récurrents incluent des variantes courantes ou un grand nombre d'allèles variants rares aux différences souvent frappantes entre les groupes ethniques. Ces observations sont importantes, non seulement en raison des variantes précises repérées, mais également parce qu'elles annoncent la possibilité de trouver bon nombre de variantes dont on ne sait encore rien. Contrairement à d'autres facteurs ayant une influence sur la réponse d'un médicament, les déterminants héréditaires demeurent stables tout au long de la vie d'un individu. À mesure que nos connaissances des variations génétiques contribuant au recaptage, à la distribution, au métabolisme et à l'action des médicaments augmenteront, nous pourrons sélectionner les meilleurs médicaments, selon la dose optimale, pour chaque patient.

Les idées fausses au sujet de la déclaration d'EIM²⁶

- Tous les EIM graves sont documentés au moment de la commercialisation d'un médicament: La plupart des nouveaux médicaments n'ont fait l'objet d'essais qu'auprès d'une petite population de patients, pendant une période relativement courte. Cependant, puisque de nombreux EIM graves sont peu fréquents, ils demeurent souvent non détectés. Au sein de la population pédiatrique, la situation est encore plus aiguë.
- Il est difficile de déterminer si un médicament est responsable : Même s'il peut être impossible d'établir la cause précise de l'EIM, surtout dans des cas complexes où de multiples maladies et de nombreux médicaments cohabitent, la relation



temporelle reliée à l'administration d'un nouveau médicament et la plausibilité biologique peuvent permettre de classer l'EIM parmi les facteurs possibles ou probablement causatifs. Tous les EIM potentiels devraient donc être déclarés.

- Les EIM ne devraient être déclarés qu'en cas de certitude absolue : Une personne qui déclare un EIM n'a pas à être absolument certaine que le médicament présumé est responsable de la réaction. Toutes les déclarations d'EIM contribuent à la sensibilisation à l'innocuité des médicaments en cause. Tous les EIM doivent donc être déclarés.
- Un seul cas déclaré ne peut rien changer: L'expérience démontre que les organismes de réglementation réagissent souvent à un seul rapport clinique d'EIM grave, ce qui entraîne une exploration plus approfondie de l'innocuité du médicament. Puisque les essais précommercialisation ne peuvent déceler tous les EIM graves d'un médicament, les déclarations s'imposent.

Dépister et prévenir les EIM : Les principaux facteurs pour les praticiens

- Demandez les antécédents de prise de médicaments.
- Ayez un fort indice de présomption d'EIM si vous remarquez des effets indésirables peu après le début ou un changement de pharmacothérapie.
- Connaissez le profil toxique des médicaments prescrits.
- Les manifestations de toxicité du médicament peuvent être variables et influer sur n'importe quel système organique.
- Le potentiel d'EIM augmente avec le nombre de médicaments prescrits.
- Les EIM causés par des interactions entre médicaments peuvent être attribuables aux effets du médicament sur les voies métaboliques, l'induction des enzymes (accroissement du métabolisme) ou l'inhibition des enzymes (diminution de la clairance du médicament).
- Les EIM peuvent imiter d'autres maladies.

L'importance de remplir tous les champs de données du formulaire de déclaration d'EIM du PCSP

Les déclarations d'EIM que reçoivent Santé Canada et les chercheurs sont souvent caractérisées par des champs de données vierges. Dans un examen de 1 193 EIM pédiatriques déclarés à Santé Canada entre 1998 et 2002, la formulation posologique du médicament, la dose et la fréquence d'administration des doses n'étaient pas indiqués dans plus de 50 % des rapports. Dans le cadre de l'étude sur les EIM du PCSP, nous demandons de l'information sur le moment de l'apparition de la réaction ainsi que sur l'heure d'administration et la durée de la pharmacothérapie. Ce sont des renseignements importants pour procéder à l'évaluation de la causalité de l'EIM. Un rapport complet de l'EIM permet de ne pas perdre de données précieuses au sujet de l'innocuité du médicament.

Références

- 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.
- 2. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999;15:445-58.
- 3. Phillips KA, Veenstra D, Van Bebber S, Sakowski J. An introduction to cost-effectiveness and cost-benefit analysis of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003;4:231-9.

RESSOURCES

Dépister et prévenir les effets indésirables des médicaments chez les enfants (suite)

- Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash.) 2001;41:192-9.
- 5. Jonsson B. The economic impact of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C7-10.
- Colditz GA. Economic costs of obesity and inactivity. Med Sci Sports Exerc 1999;31: \$663-7.
- 7. American Heart Association. 2002 Heart and stroke statistical update. 2001; Dallas, Texas.
- 8. Gonzalez-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:530-3.
- 9. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
- Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reporting vs event monitoring: a comparison. J R Soc Med 1991;84:341-4.
- Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003;4:331-41.
- Impicciatore M. Pharmacogenomic can give children safer medicines. Arch Dis Child 2003;88(4):366.
- 13. Mann R, Andrews E, éditeurs. *Pharmacovigilance*. Chichester England: John Wiley and Sons Ltd; 2002.
- 14. Jaja C. Foretelling our pharmacogenomic future. Nat Biotechnol 2003;21:487-8.
- 15. Jaja C. *Pharmacogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions*. New York: John Wiley and Sons Ltd; 2003.
- Kling J. US FDA contemplates collection of pharmacogenomic data. Nat Biotechnol 2003;21:590.
- 17. Heath KE, Gudnason V, Humphries SE, Seed M. The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1999;143:41-54.
- Couture P, Brun LD, Szots F, et coll. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998:18:1007-12.
- Sijbrands EJ, Lombardi MP, Westendorp RG, et coll. Similar response to simvastatin in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia with mRNA negative and mRNA positive mutations. *Atherosclerosis* 1998;136:247-54.
- Lutucuta S, Ballantyne CM, Elghannam H, Gotto AM, Jr., Marian AJ. Novel
 polymorphisms in promoter region of ATP binding cassette transporter gene and plasma
 lipids, severity, progression, and regression of coronary atherosclerosis and response to
 therapy. *Circ Res* 2001;88:969-73.
- 21. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, et coll. Genetic polymorphisms: Importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;163: 213-22.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301-6.
- 23. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998;8:283-9.
- 24. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286:2270-9.
- 25. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529-37.
- 26. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. *US FDA: Center for Drug Evaluation and Research*. Le 31 juillet 2002. Disponible à http://www.fda.gov/cder/drug/drugReactions. Version à jour le 2 décembre 2004.



Questionnaire

1. Lequel des énoncés suivants est vrai?

- a) Les EIM sont l'une des dix principales causes de décès et de maladie dans le monde industrialisé.
- b) Les enfants sont plus vulnérables aux EIM que les adultes.
- c) Moins de 95 % des EIM sont déclarés.
- d) Plus de 75 % des produits pharmaceutiques homologués au Canada ont fait l'objet d'essais sur des enfants.
- e) a, b et c
- f) Toutes les réponses précédentes

2. Les facteurs prédisposants aux EIM chez les enfants sont :

- a) les différences anatomiques dans les proportions corporelles
- b) une plus petite masse corporelle
- c) l'incapacité des enfants à exprimer leur expérience
- d) Toutes les réponses précédentes

3. Les EIM idiosyncrasiques sont :

- a) moins courants
- b) souvent graves
- c) reliés à la dose
- d) a et b
- e) a, b et c
- 4. Des facteurs génétiques sont responsables d'un pourcentage estimatif de 50 % des EIM et représentent de 20 % à 95 % de la variabilité des réponses du médicament.
 - a) Vrai b) Faux

5. Lequel des énoncés suivants est faux?

- a) Tous les EIM graves sont documentés au moment de la commercialisation d'un médicament.
- b) Les EIM ne devraient être déclarés qu'en cas de certitude absolue.
- c) Un cas déclaré ne peut rien changer.
- d) Aucune des réponses précédentes
- e) a, b et c
- 6. Si on ne connaît pas l'heure d'administration du médicament et le moment de l'apparition des symptômes d'EIM, il est impossible d'évaluer la cause de l'EIM.
 - a) Vrai b) Faux

7. Il faut tenir compte des facteurs suivants pour dépister et prévenir les ${\rm EIM}$:

- a) Les antécédents de prise de médicaments du patient
- b) Le profil toxique des médicaments prescrits
- c) La possibilité que les EIM imitent d'autres maladies
- d) La possibilité que les EIM augmentent avec le nombre de médicaments prescrits
- e) Toutes les réponses précédentes

Féponses 1-e, 2-d, 4-a, 5-e, 6-a, 7-e