

## LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX : EXPERIENCE DE L'UNITE DE PHARMACOVIGILANCE DE MONASTIR

### ADVERSE DRUG REACTIONS : MONASTIR PHARMACOVIGILANCE EXPERIENCE

A. CHAABANE \*, K. AOUAM \*, H. BELHADJALI \*\*, NA. BOUGHATTAS \*, M. CHAKROUN \*\*\*

\* Laboratoire de Pharmacologie. Faculté de Médecine. Monastir. Tunisie.

\*\* Service de Dermatologie. CHU Fattouma Bourguiba. Monastir. Tunisie

\*\*\* Service de Maladies Infectieuses. CHU Fattouma Bourguiba. Monastir. Tunisie

Correspondance :

Docteur Karim Aouam

Laboratoire de Pharmacologie.

Faculté de Médecine. 5019 Monastir

---

#### Résumé

Introduction : Les effets indésirables médicamenteux représentent une cause importante de morbidité voire de mortalité. Notre étude a pour objectifs d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et chronologiques des effets indésirables et de cerner les différents médicaments impliqués dans l'apparition d'effets indésirables. Matériel et méthodes : Etude rétrospective portant sur toutes les observations notifiées à l'unité de pharmacovigilance de Monastir pendant 45 mois (de avril 2004 à décembre 2007). L'imputabilité médicamenteuse a été établie selon la méthode de Bégaud *et al.* Résultats : Nous avons été sollicités pour établir l'imputabilité médicamenteuse de 277 événements. L'origine médicamenteuse a été retenue pour 157 patients (56,6%). Il s'agissait de 77 hommes et 80 femmes. L'âge des patients a varié de 1 à 87 ans avec une médiane de 39 ans. La majorité des effets imputés aux médicaments étaient des manifestations cutanées (70,7%) suivies des effets indésirables hépatiques (10,2%). Les autres événements étaient à type de syndrome pseudo parkinsonien, des réactions anaphylactiques et hématologiques. Les bêta-lactamines étaient les plus incriminées aux manifestations cutanées (35%), suivies des autres anti-infectieux (30%). Conclusion : Nous avons mis en évidence une prédominance des effets indésirables cutanés et une implication accrue des anti-infectieux dans la survenue de ces effets.

**Mots clés** : Effets indésirables – Imputabilité – Pharmacovigilance

#### Summary :

Introduction : adverse drug reactions are frequent and may be potentially life threatening. The aim of our study was to evaluate epidemiological, clinical and chronological characteristics of adverse drug reactions and to identify implicated drugs.

Material and Methods: We involved in our retrospective study all suspected adverse drug reactions notified to the Pharmacovigilance Unit of Monastir during 45 months (2004 - 2007). Imputability was established according to Bégaud's method *et al.* Results: two hundred and seventy seven events thought to be adverse reactions to drugs were notified to our unit. One hundred and fifty seven (56.6%) were judged as being related to drugs. Patients were 77 men and 80 women. (Median: 39 years). Most frequent adverse drug reactions were skin eruptions (n=111), liver injury (n=16) and pseudo parkinson syndrome (n=13). Other adverse effects were anaphylactic symptoms, haematological reactions and tendinitis. Skin eruptions were mainly induced by betalactam agents (35% of cases) and other anti infectious agents (30%). Conclusion: Skin eruptions were the most notified adverse drug effects and antibiotics were the most implicated agents.

**Keywords** : Adverse drug reactions – Pharmacovigilance

## INTRODUCTION

Un effet indésirable médicamenteux est une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament » [1].

En fonction de leur mécanisme de survenue, on classe les effets indésirables en effets attendus ou prévisibles et effets inattendus ou imprévisibles. Les effets prévisibles découlent directement des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont dose-dépendants, fréquents et rarement graves. Quant aux effets imprévisibles, ils ne sont pas directement liés aux propriétés pharmacologiques du médicament. De ce fait, ils ne sont pas dose-dépendants, rares et souvent graves (exemple: les réactions d'hypersensibilité) [2].

Avant sa mise sur le marché, l'établissement d'une liste exhaustive d'effets indésirables d'un médicament est impossible malgré l'inclusion d'un grand nombre de patients au cours de la phase III des essais cliniques. Dans ces conditions, les effets indésirables rares et potentiellement graves ont peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché, la prescription du médicament s'étend à un effectif plus important et plus hétérogène de malades. C'est à ce moment que des effets indésirables rares peuvent être notés et que le rôle de la pharmacovigilance prend toute son importance. La pharmacovigilance est donc indispensable pour compléter les insuffisances obligatoires des essais cliniques. Ainsi, elle se définit par « l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré » [3].

En pratique, la Pharmacovigilance repose sur la notification des observations des effets indésirables médicamenteux, leur analyse moyennant une méthodologie spécifique et appropriée et l'information en retour des professionnels de santé dans une optique essentiellement préventive.

L'organisation générale de la pharmacovigilance préconisée par l'OMS à l'échelon international comprend un centre mondial de pharmacovigilance instauré en 1978, son siège technique se trouve à Uppsala (Suède) « Uppsala Monitoring Centre » et a pour mission principale la centralisation des rapports émanant des centres nationaux de pharmacovigilance [4]. En Tunisie, le Centre National de Pharmacovigilance a été créé sous la

tutelle du Ministère de la Santé Publique par la loi N°84 – 84 parue dans le journal officiel du 31 Décembre 1984, et son statut fut adopté par un décret présidentiel du 27 juillet 1993 [5, 6]. Sa principale mission est de promouvoir, sur le plan national, les mesures permettant une meilleure connaissance de la nature et de la fréquence des effets indésirables des médicaments. Il participe actuellement à l'effort international grâce aux cas notifiés au Centre International de l'OMS auquel il est affilié depuis 1993 (40<sup>ème</sup> membre).

Afin de savoir dans quelle mesure la pharmacovigilance permet de mieux connaître les effets indésirables médicamenteux, nous nous sommes proposé d'évaluer l'expérience de l'unité de pharmacovigilance de Monastir dont la mise en place est relativement récente (Avril 2004) en analysant l'ensemble des aspects inhérents aux notifications des effets indésirables provenant du personnel de santé exerçant à la région de Monastir. Cette étude a pour objectifs d'évaluer la méthode d'imputabilité préconisée, d'analyser le profil des patients ayant manifesté des effets indésirables, d'étudier les aspects cliniques et chronologiques des effets indésirables et de cerner enfin les différents médicaments impliqués dans l'apparition d'effets indésirables.

## MATERIEL ET METHODES

### 1. Matériel

Nous avons procédé par une étude rétrospective portant sur toutes les observations notifiées à l'unité de pharmacovigilance de Monastir sur une période de 45 mois (Avril 2004 - Décembre 2007) quelle que fut l'implication médicamenteuse. L'imputabilité médicamenteuse a été étudiée pour chacune de ces observations.

### 2. Méthode d'imputabilité médicamenteuse

L'imputabilité médicamenteuse a été établie selon la méthode de Bégaud et al [7] qui est la méthode d'imputabilité officielle du système français de pharmacovigilance. Cette méthode envisage séparément l'imputabilité intrinsèque relative aux données de l'observation et l'imputabilité extrinsèque basée sur des données bibliographiques.

#### 2.1. L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque utilise deux groupes de critères, chronologiques et sémiologiques.

Pour la chronologie, on étudie :

- Le délai entre la première prise médicamenteuse et la date de la constatation de l'évènement, qui peut être suggestif, compatible ou incompatible.
- L'évolution de l'évènement à l'arrêt du médicament suspect pouvant être suggestive, non concluante ou non suggestive.

- L'étude des conséquences d'une éventuelle réintroduction, dite (R+) ou positive si récidive de l'évènement, (R-) ou négative en l'absence de récidive et (R0) si non disponible ou non interprétable.

La combinaison de ces trois critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire C avec quatre possibilités : C3 ou vraisemblable, C2 ou plausible, C1 ou douteuse et C0 ou incompatible (Tableau I)

L'étude sémiologique prend en compte les signes cliniques et la recherche des autres étiologies pouvant expliquer l'évènement. Les examens complémentaires spécifiques en faveur du rôle causal du médicament peuvent être positifs (L+), négatifs (L-) ou non disponibles (L<sub>0</sub>). Ainsi, le score sémiologique est de S3 ou vraisemblable, S2 ou plausible et S1 si sémiologie douteuse (Tableau II). Après l'analyse de ces paramètres, on établit un score suivant une échelle d'imputabilité allant de I0 ou exclu où l'origine médicamenteuse est exclue à I4 ou très vraisemblable où le rôle médicamenteux est certain. Le score I1, I2 et I3 correspondant respectivement au rôle douteux, plausible et vraisemblable du médicament (Tableau III).

**Tableau I : Critères chronologiques**

	Délai de survenue						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Réadministration	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C3	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

**Tableau II : Critères sémiologiques**

	Sémiologie					
	Evocatrice du médicament ou facteur favorisant			Autres situations		
Test spécifique	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Cause non médicamenteuse						
Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**Tableau III : Imputabilité intrinsèque**

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I2	I2	I3
C3	I3	I3	I4

**2.2. L'imputabilité extrinsèque**

A côté de l'imputabilité intrinsèque, l'imputabilité extrinsèque est fondée sur la bibliographie cotée de B0 quand l'effet paraissant nouveau et jamais publié à B3 si l'effet est notoirement décrit dans la littérature.

Au terme de l'étude d'imputabilité, trois situations décisionnelles sont envisageables :

1- L'origine médicamenteuse a été retenue devant une imputabilité intrinsèque évocatrice.

2- L'origine médicamenteuse a été écartée devant :

- Une chronologie d'administration médicamenteuse incompatible avec cette étiologie : délai incompatible, évolution non suggestive ou réintroduction médicamenteuse négative

- Une sémiologie n'évoquant pas le rôle médicamenteux : cause non médicamenteuse retrouvée ou test cutané vis-à-vis du médicament négatif.

3- L'imputabilité médicamenteuse était non concluante : Il s'agissait des notifications où nous n'avons pas pu récupérer la liste des médicaments pris avant l'évènement, des notifications avec des renseignements insuffisants où des renseignements inhérents aux médicaments ou aux critères chronologiques n'ont pas pu être obtenus.

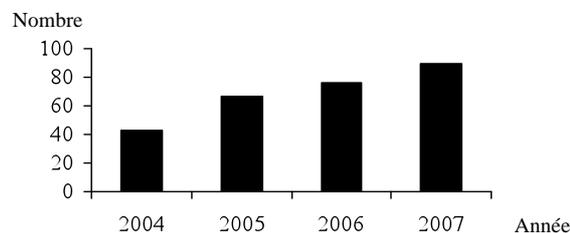
L'analyse statistique a utilisé le test Chi-carré avec un seuil de signification p < 0,05.

**RESULTATS**

Au total, 277 observations ont été notifiées à l'unité de pharmacovigilance de Monastir.

**1. Evolution des notifications dans le temps**

Depuis 2004, un nombre croissant de cas d'effets indésirables a été notifié à l'unité de pharmacovigilance. En effet, en 2007, 90 évènements ont été notifiés contre 43 en 2004 (Fig1).



**Fig 1 : Nombre de notifications des effets indésirables en fonction du temps.**

## 2. Profil des notificateurs

Les médecins du centre hospitalo-universitaire de Monastir représentent les principaux notificateurs des effets indésirables avec 92,5% des cas de l'ensemble des notifications. Les notifications émanant des services de Dermatologie et de Maladies infectieuses représentaient 22,4% et 21,3% respectivement. Certains hôpitaux régionaux, centres de santé de base ainsi que des médecins de libre pratique ont contribué à la notification des effets indésirables avec un taux de 7,5%. La répartition des notifications par service est illustrée dans la Figure 2.

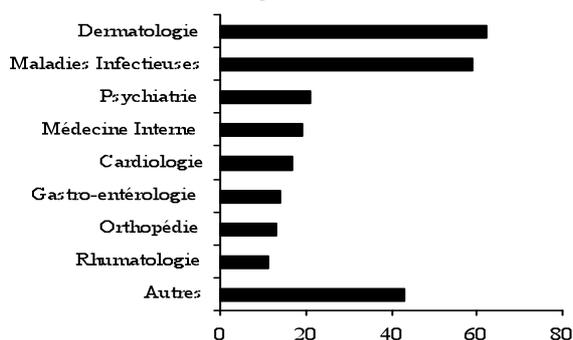


Fig2 : Répartition des notificateurs

## 3. Caractéristiques des notifications

Durant la période d'étude, nous avons été sollicités pour établir l'imputabilité médicamenteuse de 277 événements. Il s'agit de manifestations cutanées (73%, n=204). Les éruptions cutanées étaient à type d'exanthème maculo-papuleux dans 55% des cas et l'urticaire aiguë occupait la seconde place avec 18,5% des atteintes cutanées (n=38) (Tableau IV). L'atteinte hépatique, le syndrome pseudo parkinsonien aux neuroleptiques, les réactions anaphylactiques et les atteintes hématologiques ont été notifiées à part égale de 5% pour chacune.

Tableau IV : Répartition des atteintes cutanées notifiées

Type d'atteinte cutanée	Nombre	Pourcentage (%)
Exanthème maculo-papuleux	112	55
Urticaire aiguë	38	18,5
DRESS	9	4,5
Réaction de photosensibilité	9	4,5
Purpura	9	4,5
PEAG	8	4
Eruption bulleuse	7	3,5
Eczéma	7	3
Lichen	5	2,5
<b>Total</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

## 4. Imputabilité médicamenteuse

L'imputabilité médicamenteuse a été clairement établie dans 242 cas (87,3%). Dans les cas restants (n=35), l'enquête de pharmacovigilance n'a pu aboutir à des conclusions notoires par défaut de renseignements cliniques et/ou évolutifs. L'origine médicamenteuse a été retenue chez 157 patients (56,6%). L'imputabilité était de type très vraisemblable dans 5 cas, vraisemblable dans 69 cas, plausible dans 64 et douteux dans 19 cas. Le rôle médicamenteux a été écarté chez les 85 (30,7%) patients restants.

## 5. Profil épidémiologique des patients ayant manifesté des effets indésirables

Les effets indésirables médicamenteux concernaient 77 hommes et 80 femmes (p > 0,05). L'âge des patients a varié de 1 à 87 ans avec une médiane de 39 ans.

## 6. Types d'effets indésirables

La majorité des effets imputés aux médicaments étaient des manifestations cutanées (70,7%, n=111). Les effets indésirables hépatiques ont été notés chez 25 patients. L'atteinte hépatique était isolée chez 16 patients ce qui représente 10,2% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux. Chez 9 patients, l'atteinte hépatique était associée à des signes extra-hépatiques d'hypersensibilité médicamenteuse. Le syndrome pseudo-parkinsonien aux neuroleptiques était présent chez 13 patients (8,3%). Les réactions anaphylactiques étaient présentes dans 5,7% des cas, n=9. Sept cas d'atteintes hématologiques et une tendinite de l'épaule ont été également signalées (Tableau V).

Tableau V : Répartition des effets indésirables

Type d'effets indésirables	Nombre	Pourcentage (%)
Manifestions cutanées	111	70,7
Atteinte hépatique	16	10,2
Syndrome pseudo parkinsonien des neuroleptiques	13	8,3
Réactions anaphylactiques	9	5,7
Atteintes hématologiques	7	4,5
Tendinite	1	0,6
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>100</b>

### 6.1. Les effets indésirables cutanés

Les exanthèmes maculo-papuleux représentaient 48% des manifestations cutanées (n=53). Cette éruption était associée à une fièvre dans 6 cas et à une atteinte cytolytique dans 4 cas. L'urticaire aiguë représentait 22% des cas (n=25). Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) était retenu dans 9 cas. Les autres manifestations cutanées étaient une réaction de photosensibilité dans 5 cas, une pustulose exanthématique aiguë généralisée dans 5 cas, une éruption purpurique dans 4 cas, des lésions eczématiformes dans 3 cas et un lichen dans 2 cas. Les éruptions bulleuses ont été notées dans 5 cas (deux cas de syndrome de Lyell, deux cas d'érythème polymorphe et un cas de syndrome de Stevens Johnson).

La moitié des toxidermies survenaient au décours de la première semaine du traitement. Le nombre de médicaments pris avant l'évènement a varié de 1 à 10 avec une moyenne de 3. L'évolution était favorable dans tous les cas. La responsabilité d'un seul médicament a été retenue dans 104 cas (93%). Dans les 7 autres cas, l'origine médicamenteuse a été retenue sans que le médicament en cause n'ait été identifié. La récurrence de l'éruption cutanée a été constatée suite à une réintroduction médicamenteuse chez 15 patients. Les tests cutanés médicamenteux réalisés chez 19 patients étaient positifs chez 11.

Sur la base des éléments chronologiques, sémiologiques et bibliographiques, l'imputabilité médicamenteuse a été considérée comme très vraisemblable (ou I4) dans 5 cas, vraisemblable (ou I3) dans 47 cas, plausible (ou I2) dans 41 cas et douteuse (ou I1) dans 18 cas.

La classe thérapeutique la plus incriminée correspondait aux bêta-lactamines (35% des cas), suivie des autres anti-infectieux dans 30% des cas. Les autres classes médicamenteuses étaient par ordre décroissant les antiépileptiques dans 9 cas, les anti-inflammatoires dans 6 cas, les antidiabétiques dans 4 cas, l'allopurinol dans 4 cas, l'amiodarone dans 4 cas. Les autres médicaments incriminés étaient l'hydrochlorothiazide, l'alpha méthyl-dopa, la salazopyrine, le captopril, la chlorpromazine, le fénofibrate, le paracétamol, l'avlocardyl, l'acénocoumarol, le phloroglucinol et le clomifène. La répartition des médicaments en fonction de l'atteinte cutanée est représentée dans le tableau VI.

### 6.2. Les effets indésirables hépatiques

L'atteinte hépatique a été notée dans 25 cas. Elle était cytolytique chez 19 patients, cholestatique chez 2 patients et mixte chez 2 patients. Une insuffisance hépatique associée à une cholestase a été notée chez un seul patient. La cytolyse était isolée dans 11 cas et faisait partie du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse dans 9 cas. Le délai entre la prise médicamenteuse et la découverte de l'atteinte hépatique a varié de 2 jours à 3 mois (moyenne = 19 jours). L'évolution s'est faite vers la normalisation du bilan hépatique

dans tous les cas. Une réintroduction positive nous a permis de confirmer le diagnostic chez 5 patients. En dehors des 9 cas du DRESS syndrome, l'imputabilité était de type vraisemblable (ou I3) dans 7 cas, plausible (ou I2) dans 8 cas et douteuse (ou I1) dans 1 cas. L'atteinte cytolytique était imputée à l'isoniazide dans 2 cas, au pyrazinamide dans 2 cas et à l'azathioprine dans 2 cas. Par ailleurs, les médicaments impliqués étaient l'allopurinol, l'acitrétine, le fluconazole, le cyclophosphamide et le paracétamol. L'atteinte cholestatique était secondaire au fénofibrate et au pyrazinamide. L'atteinte mixte était secondaire au pyrazinamide et à l'azathioprine. L'insuffisance hépatique était secondaire à l'azathioprine.

### 6.3. Le syndrome pseudo-parkinsonien des neuroleptiques

Cette entité pathologique a été constatée chez 13 patients. Il s'agit d'un syndrome clinico-biologique qui associe un syndrome extrapyramidal en général fébrile avec une élévation des taux sériques des transaminases, CPK et LDH. Ce syndrome est susceptible d'évoluer vers le syndrome malin des neuroleptiques. Le délai de survenue de l'évènement variait de 1 jour à 2 mois avec une moyenne de 10 jours. L'évolution a été totalement régressive à l'interruption de la prise du médicament en cause. L'imputabilité était de type vraisemblable (ou I3) dans 5 cas et plausible (ou I2) dans 8 cas. Les médicaments impliqués étaient la chlorpromazine dans 9 cas, l'halopéridol dans 3 cas et la lévomépromazine dans 1 cas.

### 6.4. Les réactions anaphylactiques

Les réactions anaphylactiques ont été notifiées dans 9 cas. Il s'agissait de choc anaphylactique dans 2 cas. Par ailleurs, la réaction était de type de dyspnée, d'hypotension artérielle, de marbrures, d'extrémités froides, d'œdème de la face, d'hyperhémie conjonctivale, de tremblement et de vertige. Le délai variait de 10 minutes à 48 heures. L'évolution était régressive dans tous les cas. L'imputabilité médicamenteuse était de type vraisemblable (ou I3) dans tous les cas. Les médicaments incriminés étaient les pénicillines dans 4 cas, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 2 cas, le paracétamol dans 2 cas et la rifampicine dans 1 cas.

### 6.5. Autres effets indésirables

Des atteintes hématologiques à type d'anémie, leucopénie, neutropénie et pancytopenie ont été notées dans 5 cas. Les médicaments impliqués étaient le benzylthiouracile, l'azathioprine, la ceftazidime et la disulone. Un cas de tendinite de l'épaule à la ciprofloxacine et un cas de toux sèche secondaire à l'administration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, confirmé par une réintroduction positive ont été notifiés.

## DISCUSSION

Les effets indésirables médicamenteux constituent un véritable problème de santé publique du fait qu'ils sont responsables d'une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité. En effet, d'après les données de la littérature, les effets indésirables médicamenteux touchent 5 à 7% de la population générale [8-10] et entre 10 et 20% des patients hospitalisés [11, 12, 13]. Il est en outre démontré que les effets indésirables médicamenteux sont responsables de près de 5% des hospitalisations [9, 14, 15] et de 0,15% des décès [16]. Quoi qu'il en soit, le nombre de notifications des effets indésirables demeure en augmentation (estimée à 45% entre 1998 et 2005 selon une étude anglaise) [17] et ceci est attribué non seulement au changement de la pratique médicale mais aussi au développement des systèmes de pharmacovigilance mis en place.

En Tunisie, l'activité de pharmacovigilance a été lancée d'une manière effective au courant de l'année 1993 à travers le Centre National de Pharmacovigilance qui est chargé de recueillir toutes les données relatives aux effets indésirables, les valider, les recenser et les déclarer enfin au centre mondial. La validation des effets indésirables médicamenteux est le reflet de l'étude d'imputabilité qui permet non seulement d'établir une relation de cause à effet entre un événement observé et une prise médicamenteuse mais aussi de planifier une conduite à tenir chez les patients atteints, quant à la prise ultérieure du ou des médicament (s) impliqué (s). L'unité de Pharmacovigilance de Monastir, d'où émane la présente étude, a été créée au courant de l'année 2004 et est dotée des mêmes attributions que celles du Centre National de Pharmacovigilance.

Grâce à la sensibilisation répétitive du personnel de santé à notifier les effets indésirables, la sollicitation de notre unité était en augmentation continue. Ainsi, le nombre de notifications est passé de 43 en 2004 à 90 en 2007. Pratiquement, tous les services hospitaliers du CHU de Monastir ont contribué à ces notifications avec une implication accrue des services de Dermatologie (22,4%) et de Maladies Infectieuses (21,3%). L'implication intensive des anti-infectieux dans l'induction d'effets indésirables et la prédominance des effets indésirables cutanés des médicaments expliquerait l'abondance des notifications émanant de ces deux services.

L'analyse de l'imputabilité médicamenteuse dans notre étude a été effectuée moyennant la méthode Française basée sur des données chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Plusieurs autres méthodes notamment celles de Naranjo *et al.* [18] et de Jones [19] sont largement utilisées par les anglo-saxons. Elles font également appel à des

considérations chronologiques, sémiologiques et bibliographiques avec quelques différences lors de l'évaluation finale de la probabilité du lien de cause à effet. A notre connaissance aucune étude comparative n'a permis d'apprécier la supériorité d'une méthode par rapport à une autre.

Par ailleurs, la médiane d'âge de nos patients était de 39 ans. Contrairement à certaines études [12, 14, 15, 20], nous n'avons pas noté une prédominance d'effets indésirables médicamenteux chez les enfants ou les sujets âgés.

Il est largement admis que le sexe féminin est plus prédisposé à développer des effets indésirables aux médicaments [13, 14, 15, 22]. Les résultats de notre étude n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative entre les deux sexes. Il a été suggéré que la susceptibilité féminine à développer les effets indésirables provient des différences immunologiques, pharmacologiques et hormonales entre les deux sexes.

En ce qui concerne la nature d'effets indésirables médicamenteux, nous avons noté que les toxidermies occupaient 70% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux notifiés. Les exanthèmes maculo-papuleux suivis de l'urticaire aiguë étaient les manifestations cutanées les plus fréquentes avec des taux respectifs de 55% et 22,5%. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature [12, 22-24]. En effet, d'après l'étude « Boston Collaborative Drug Surveillance (BCDS) », incluant 37000 patients, les manifestations cutanées suspectes être médicamenteuses ont été notées chez 30% de l'ensemble des hospitalisés. Les réactions majoritaires étaient l'exanthème maculo-papuleux (94,3%) et l'urticaire (5%) [21]. Récemment, d'après une étude prospective incluant 4785 patients hospitalisés, 0,7% ont développé une toxidermie et les manifestations cliniques les plus retrouvées étaient les exanthèmes maculo-papuleux (51%) et les urticaires (12%) [13].

Nous avons également observé dans notre cohorte que les antibiotiques et notamment les bêta-lactamines étaient les médicaments les plus impliqués dans la survenue de ces réactions cutanées. Cette prédominance a été retrouvée dans la littérature. En effet, d'après l'étude BCDS, 17% des médicaments incriminés étaient des antibiotiques dont 72% des bêta-lactamines [21]. Hernandez-Salazar *et al* ont retrouvé des résultats similaires [13].

D'autres manifestations cutanées tels que le DRESS syndrome, la photosensibilité, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, les éruptions purpuriques, les lésions eczématiformes, le lichen et certaines éruptions bulleuses ont été notées dans notre étude.

Le DRESS syndrome est rare mais considéré

comme une toxidermie grave. Son incidence réelle n'a pas été précisée. Toutefois, la survenue du DRESS syndrome a été constatée chez 1/1000 à 1/10.000 expositions médicamenteuses notamment suite à la prise d'antiépileptiques et de sulfamides [23]. Dans notre série, nous avons recensé 9 cas de DRESS syndrome. Les médicaments incriminés étant la carbamazépine dans 4 cas dont un avec réactivité croisée vis-à-vis de la lamotrigine, la sulfasalazine dans 2 cas, l'allopurinol dans 2 cas et l'alpha-méthylidopa dans un cas.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée est une dermatose qui est dans 90% des cas d'origine médicamenteuse. Plusieurs classes médicamenteuses sont incriminées notamment les antibiotiques (bêta-lactamines, macrolides...) [23]. Parmi les bêta-lactamines, les aminopénicillines sont les plus fréquemment impliquées. Dans notre étude, nous avons compté 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée, deux induits par le céfotaxime, un par la spiramycine, un par la terbinafine et un par le glimépiride.

Les dermatoses bulleuses (syndrome de Lyell, érythème polymorphe et syndrome de Stevens Johnson (SJS) représentaient 4,5% des toxidermies notifiées à notre unité. L'incidence des dermatoses bulleuses a varié de 0,4 à 1,2 cas par million d'habitants et par an pour le syndrome de Lyell et de 1 à 6 pour le SJS [23]. Ces effets indésirables sont parmi les plus graves du fait qu'ils sont responsables d'un taux de mortalité pouvant être de 70% des cas [26]. Les médicaments les plus incriminés sont les sulfamides antibactériens, les antiépileptiques et le anti-inflammatoires non stéroïdiens [23]. Dans notre étude, l'évolution clinique était régressive chez tous les patients et les médicaments responsables étaient le sulfaméthoxazole-triméthoprim, la lamotrigine, le paracétamol et l'avlocardyl. Chez un patient ayant développé un syndrome de Lyell, il a été impossible de trancher entre trois médicaments ayant la même chronologie d'administration.

A côté de l'enquête de pharmacovigilance, essentiellement basée sur l'histoire clinique et l'examen physique, nous avons eu recours aux tests cutanés médicamenteux afin d'étayer le diagnostic d'effets indésirables médicamenteux d'ordre allergique. Les tests cutanés nous ont permis non seulement de confirmer l'origine médicamenteuse mais d'étudier également la réactivité avec d'autres médicaments notamment entre les bêta-lactamines. Si la valeur prédictive positive des tests cutanés est inéluctable, les faux tests négatifs sont plus ou moins fréquents en fonction de la nature du test et le médicament en question. Par exemple, la valeur prédictive négative des tests cutanés vis-à-vis des bêta-

lactamines est autour de 80%, mais celle relative aux sulfamides est beaucoup moindre [24, 27]. Un test cutané négatif n'autorise par conséquent pas la réadministration du médicament suspect. En effet, il est actuellement préconisé dans cette dernière circonstance de recourir aux tests de provocation médicamenteuse selon des modalités basées sur la réintroduction graduelle du médicament suspect commençant par des doses infimes pour atteindre la dose thérapeutique sous surveillance médicale rigoureuse [25, 28]. Dans notre série, les tests cutanés ont été réalisés chez 35 patients. La réaction d'hypersensibilité initiale était de deux types : immédiate chez 13 patients (urticaire aiguë), retardée chez 22 patients (exanthème maculo-papuleux, DRESS syndrome et pustulose exanthématique aiguë généralisée). Les médicaments testés étaient des bêta-lactamines dans 62% des cas (amoxicilline, céfotaxime, oxacilline, benzylpénicilline et céfixime). Les autres antibiotiques testés étaient la vancomycine et le sulfaméthoxazole-triméthoprim. Les autres médicaments testés étaient l'allopurinol, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, le clomifène, la salazopyrine et le sulpiride. Les tests étaient positifs dans 31% des cas (céfotaxime, amoxicilline et oxacilline). L'évaluation d'une allergie croisée entre les bêta-lactamines a été objectivée chez 3 patients.

A côté des toxidermies, les effets indésirables hépatiques occupaient le second rang des effets indésirables médicamenteux notifiés à notre unité (10%). A travers la littérature, l'incidence exacte de l'atteinte hépatique médicamenteuse demeure inconnue du fait de la variabilité entre les populations et les méthodes d'étude. La prédominance de l'atteinte cytolitique (68,7%) notée dans notre étude, a été retrouvée à travers la littérature [29, 30, 31]. L'atteinte hépatique médicamenteuse serait la conséquence soit d'une toxicité directe, soit d'une réaction immuno-allergique. Le mécanisme immuno-allergique serait impliqué dans le quart des cas [29, 31]. Dans notre étude, la recherche des signes immuno-allergiques extra-hépatiques nous a permis de retenir le diagnostic de DRESS syndrome chez 9 patients (26,4%). Les médicaments incriminés étaient les antibiotiques (43%) notamment les antituberculeux (l'isoniazide et le pyrazinamide), les antiépileptiques (31%). Dans la littérature, bien que les antibiotiques aient été souvent les médicaments les plus impliqués dans les atteintes hépatiques médicamenteuses [29, 30, 31, 32], d'autres médicaments tels que le paracétamol, l'allopurinol, les hypolipémiants et certains immunosuppresseurs ont été fortement incriminés par certains auteurs [33-36].

Les neuroleptiques étaient à l'origine d'un

syndrome pseudo-parkinsonien chez 8,3% des patients. Il s'agit d'une pathologie aiguë, rare, potentiellement grave. Son mécanisme implique en partie l'exacerbation du blocage des récepteurs dopaminergiques. Cliniquement, il associe d'une façon variable une fièvre non expliquée à des troubles du tonus et de la conscience, une élévation des taux sériques des transaminases et une lyse musculaire plus ou moins sévère [37]. L'incidence de cet accident thérapeutique a été estimée à 0,2% [38]. La reprise d'un traitement neuroleptique demeure une controverse du fait de la possibilité de récurrence. Toutefois, certains auteurs, optent pour le recours à un neuroleptique appartenant à une famille différente du premier, deux à trois semaines après l'évènement [37]. Enfin, l'anaphylaxie médicamenteuse est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. Dans notre étude, les réactions anaphylactiques ont été notifiées chez 5,7% des patients. L'évolution clinique était favorable dans tous les cas. Les médicaments incriminés étaient les pénicillines suivies des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du paracétamol et de la rifampicine. D'après les données de la littérature, les bêta-lactamines, probablement en raison de leur fréquence d'utilisation sont les médicaments les plus impliqués [39]. Le mécanisme est le plus souvent immuno-allergique faisant appel aux IgE. Il peut être aussi pharmacologique par inhibition excessive de la cyclo-oxygénase induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens [40].

## CONCLUSION

Les effets indésirables médicamenteux représentent une cause importante de morbidité voire de mortalité. La prévention primaire et secondaire de ces effets indésirables relève de leur notification systématique et l'analyse minutieuse de l'imputabilité médicamenteuse. Avec l'avènement de notre unité de pharmacovigilance, il serait possible, non seulement de contribuer à la prise en charge des patients manifestant des effets indésirables mais aussi d'enrichir les bases de données nationale et internationale de pharmacovigilance. Les résultats de notre étude ont mis en évidence une prédominance des effets indésirables cutanés et une implication accrue des anti-infectieux dans la survenue de ces effets. L'analyse d'une population plus large permettrait certes d'appréhender les aspects épidémiologiques et les facteurs de risque inhérents aux effets indésirables médicamenteux.

## RÉFÉRENCES

- [1] Expert Group on Safe Medication Practices. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Glossary of terms related to patient and medication safety 2005.
- [2] Montastruc JL, Sommet A, Lacroix *et al.* La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes. *Rev Rhum* 2006 ; 73 : 1021-4.
- [3] Afssaps. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Arrêté du 28 avril 2005 (*Journal d'Officiel* du 26 mai 2005).
- [4] Barbadoro E. The international system of drug control. *Boll Chim Farm* 1990 ; 129(3) : 140-3.
- [5] Ministère de la santé publique. Article 78 de la loi 84/84 du 31-12-1984 : portant sur la loi de finance pour l'année 1985. *JORT* 1984 ; 79 : 2962.
- [6] Ministère de la santé publique. Décret 93/1523 du 19-07-1993 : fixant les attributions, de l'organisation administrative et financière ainsi que les règles de fonctionnement du CNPV. *JORT* 1993 ; 55 : 1063-5.
- [7] Bégaud B, Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
- [8] Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 63(2) : 148-56.
- [9] Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S *et al.* Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 63(2) : 136-47.
- [10] Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E *et al.* A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 1018-22.
- [11] Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Therap* 2006 ; 31 : 335-41.
- [12] Jose J, Rao PGM. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Research* 2006 ; 54 : 226-33.
- [13] Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch Med Research* 2006 ; 37 : 899-902.
- [14] Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol* 2005 ; 45 : 626-32.
- [15] Alexopoulou A. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions : A 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med* 2008 (sous presse)
- [16] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004 ; 329 : 15-9.
- [17] Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007 ; 7 : 9-19.
- [18] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 30(2) : 239-45.
- [19] Jones JK. Adverse drug reaction in the community health setting: approaches to recognizing, counseling and reporting. *Fam Community Health* 1982 ; 5 : 58-67.
- [20] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 : 301-308.
- [21] Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt KA. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug

- Surveillance Program on 15, 438 consecutive inpatients, 1975-82. *JAMA* 1986 ; 256 : 335-63.
- [22] Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002 ; 16(5) : 343-6.
- [23] Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005 ; 209 : 123-9.
- [24] Ponvert C. Nouveautés en allergie médicamenteuse. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2008 ; 23 : 49-53.
- [25] Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2004 ; 1 : 75-86.
- [26] Dalli RL, Kumar R, Kennedy P, Maitz P, Lee S, Johnson R. Toxic Epidermal Necrolysis/Stevens-Johnson Syndrome: current trends in management. *ANZ J Surg* 2007 ; 77 : 671-6.
- [27] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006 ; 46 : 14-28.
- [28] Demoly P. Controverse : les tests de provocation médicamenteux assurent toujours le diagnostic d'allergie médicamenteuse. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007 ; 47 : 240-3.
- [29] Sgro C, Clinard F, Ouazir K *et al.* Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002 ; 36 : 451-5.
- [30] Galan MV, Potts JA, Siverman AL, Gordon SC. Hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 64-7.
- [31] Andrade R, Lucena I, Fernandez C *et al.* Drug-induced liver injury : an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 512-21.
- [32] Ibanez L, Perez E, Vidal X *et al.* Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatology* 2002 ; 37 : 592-600.
- [33] Masumoto T, Horiike N, Abe M *et al.* Diagnosis of drug-induced liver injury in Japanese patients by criteria of Consensus Meetings in Europe. *Hepatology* 2003 ; 25 : 1-7.
- [34] Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O *et al.* Hépatotoxicité des médicaments 14<sup>ème</sup> mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : 720-59.
- [35] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003 ; 329 : 474-85.
- [36] Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002 ; 22(2) : 169-83.
- [37] Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Dis* 2003 ; 9(Suppl 1) : S3-9.
- [38] Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993 ; 77 : 185-202.
- [39] Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I *et al.* Drug-induced anaphylaxis : case/non-case study based on an italian pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2005 ; 28(6) : 547-56.
- [40] Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. *EMC-Médecine* 2004 ; 1 : 59-69.