

# Score agrégé du risque d'effets indésirables en établissement de santé : une preuve de concept et une étude pilote

Ève Courbon<sup>1</sup>, Isabelle Thériault-Dubé<sup>2</sup>, Marylin  
Comelli<sup>3</sup>, Denis Lebel<sup>4</sup>, Jean-François Bussièrès<sup>5</sup>

*1 : candidate au D.Pharm, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC et interne en pharmacie, Université Paris Sud XI; 2 : B. Pharm., M.Sc. au moment de cette étude, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; 3 : candidate D. Pharm. au moment de cette étude, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; 4 : B. Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P. Adjoint, Département de Pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC; 5 : B. Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P. Chef, Département de Pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC*



# Plan

- Contexte
- Objectifs
- Méthode:
  - Les définitions
  - L’outil (les cotes AGRUME)
  - La validation de l’outil
- Résultats:
  - La cote AGRUME par médicament
  - La cote AGRUME par patient
  - La cote AGRUME totale par jour
  - La validation
- Discussion :
  - Les limites de l’étude
  - L’analyse statistique
  - Les applications
- Conclusion

# Contexte

- Sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux (EIM) par les professionnels de santé
- Risque de survenue d'EIM :
  - Aagaard et coll. → une incidence élevée d'EIM en pédiatrie chez les patients hospitalisés
  - Impicciatore et coll. → une incidence d'EIM en pédiatrie de 9,53 % (IC 6,81-12,26)



# Objectifs

- Développer un outil de mesure du risque d'EIM en pédiatrie pour des patients hospitalisés
- Valider cet outil à partir d'une sélection de dossiers patients hospitalisés



# Méthode

- Étude pilote descriptive et observationnelle à des fins de démonstration de faisabilité.
- Un centre hospitalier universitaire mère-enfant
- Données recueillies en avril-mai 2007

# Méthode : les définitions

- **Un signe**
  - tous les symptômes cliniques ressentis par un patient et documentés dans les notes du personnel soignant
  - tous les tests de laboratoire anormaux d'un patient
- **Un EIM**
  - toutes réactions ou réponses néfastes et non souhaitées survenant chez un patient après la prise d'un médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique
- **Une cote AGRUME (Appréciation de la GRavité à Utiliser un Médicament)**
  - un outil capable de mesurer le risque d'EIM en pédiatrie pour les patients hospitalisés
- **Une fréquence de survenue d'un EIM**
  - établie à partir des monographies de l'USP DI
  - fréquence de 10% aux EIM plus fréquents (cote EIM de 0,1), de 3% aux EIM peu fréquents (cote EIM de 0,03) et de 1% aux EIM rares (cote EIM de 0,01)

# Méthode : l'outil (les cotes AGRUME)

- **La cote AGRUME par médicament**
  - addition de toutes les cotes d'EIM calculées pour tous les EIM potentiels du médicament listés par la monographie.
- **La cote AGRUME par patient**
  - addition des cotes AGRUME pour chaque médicament administré au patient.
- **La cote AGRUME totale par jour**
  - addition de toutes les cotes AGRUME par patient de tous les patients hospitalisés.

# Méthode : la validation de l'outil

- **Reproductibilité**
  - calcul des cotes fait sur 2 journées d'hospitalisation.
- **Analyse statistique**
  - calcul du coefficient de corrélation ( $R^2$ ) entre la cote AGRUME par patient et le recensement du nombre de signes observés par patient pour un même échantillon aléatoire de 36 patients.



# Résultats :

## cote AGRUME par médicament

	Journée d'hospitalisation 1	Journée d'hospitalisation 2
<b>Cote AGRUME par médicament :</b>		
Médiane (IQR)	0,451 (0,124-1,490)	0,491 (0,090-1,771)
Nombre de médicaments différents	227	245

→ Le produit entre la fréquence (exprimée par la cote EIM) et le nombre d'EIM potentiels

→ **Risque d'avoir un EIM pour un médicament**

# Résultats :

## cote AGRUME par médicament

Exemple : acide ursodéoxycholique pour un jour donné (J1)

Effets indésirables médicamenteux (EIM)	Fréquence de survenue des EIM (1=oui / 0=non)			Cote EIM	Nombre total de patients	Cote EIM à J1
	10%	3%	0.1%			
Allergie	1	0	0	0.100	13	1.300
Cholécystite	1	0	0	0.100	13	1.300
Infection des voies urinaires	1	0	0	0.100	13	1.300
Leucopénie	0	1	0	0.030	13	0.390
Dyspepsie	0	1	0	0.030	13	0.390
Alopécie	1	0	0	0.100	13	1.300
Arthrite	1	0	0	0.100	13	1.300
Douleur musculo-squelettique	1	0	0	0.100	13	1.300
Infections des voies respiratoires supérieures	1	0	0	0.100	13	1.300
Constipation	1	0	0	0.100	13	1.300
Toux	1	0	0	0.100	13	1.300
Diarrhée	1	0	0	0.100	13	1.300
Étourdissements	1	0	0	0.100	13	1.300
Céphalées	1	0	0	0.100	13	1.300
Symptômes grippaux	1	0	0	0.100	13	1.300
Nausée	1	0	0	0.100	13	1.300
Vomissements	1	0	0	0.100	13	1.300
Rash cutané	0	0	1	0.001	13	0.013
liste des EIM potentiels identifiés dans la monographie USP DI				TOTAL = Cote AGRUME par médicament = 1,561		TOTAL = Cote AGRUME par médicament à J1 = 20,293 <sup>10</sup>

# Résultats : cote AGRUME par patient

	Cote AGRUME par patient:
Médiane (IQR)	3,053 (2,044-4,152)
Nombre de patients	36

→ 36 patients = échantillon aléatoire pour l'analyse statistique

→ Risque d'avoir un EIM pour un patient donné

# Résultats :

## cote AGRUME totale par jour

	Journée d'hospitalisation 1	Journée d'hospitalisation 2
<b>Cote AGRUME totale par jour:</b>		
Valeur	73,495	71,550
Nombre de médicaments différents	227	245
Nombre d'EIM potentiels	569	701

→ Fonction du nombre de patients présents **ET** fonction du nombre de médicaments administrés pendant une journée d'hospitalisation

→ **Risque d'avoir un EIM par jour**

# Résultats :

## le recensement des signes observés

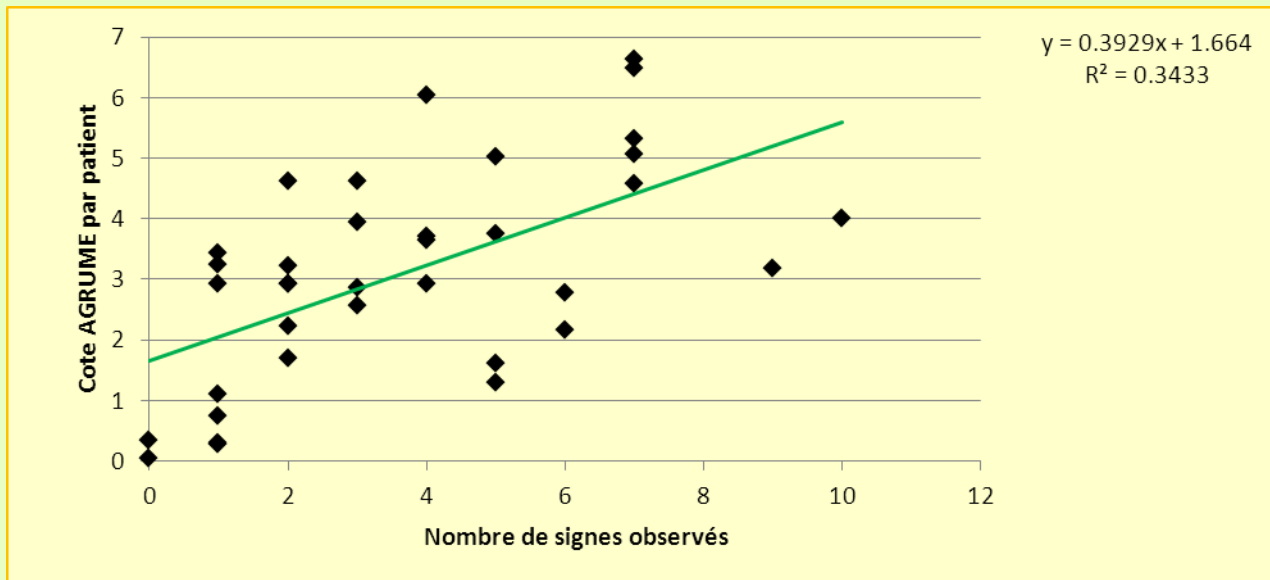
	Recensement des signes observés :
Médiane (IQR) par patient	3 (2-5)
Nombre de signes observés	133

→ Si plusieurs observations d'un même signe chez un même patient → signe comptabilisé qu'une seule fois

→ Pas de recherche de causalité des signes

# Résultats : la validation

- Analyse statistique :



➔ 34,3% des signes ressentis par le patient peuvent être expliqués par la cote AGRUME des médicaments qu'il prend.

# Discussion : les limites de l'étude

- Plusieurs problèmes relatifs aux données issues des monographies de médicaments
  - Sept fabricants de monographies de médicaments contactés
  - Fabricants contactés inclus dans notre étude pilote
  - Peu de détails communiqués
  - Une grande variance dans les modalités et durées de collecte et dans le vocabulaire utilisé
- Raccourci intellectuel qui transforme l'incidence en prévalence dans les calculs des cotes AGRUME

# Discussion : l'analyse statistique

- Certaines situations spécifiques :
  - Patients présentant une pathologie grave :  
nombre de signes observés > risque estimé par la cote AGRUME par patient
  - Patients recevant plusieurs médicaments avec un nombre important d'EIM potentiels : risque estimé par la cote AGRUME par patient > nombre de signes observés



# Discussion : les applications

- Les cotes AGRUME : intégration aux différents outils d'analyse informatique
- La cote AGRUME totale par jour : utilisation comme indice de risque pour un établissement de santé
- La cote AGRUME totale par jour : évaluation du taux de déclaration des EIM dans les hôpitaux

# Conclusion

- Faisabilité de développer un outil de mesure capable d'estimer le risque d'EIM (cote AGRUME) en pédiatrie en hôpital
- Nécessité d'autres travaux pour valider la pertinence et l'utilité d'un tel outil comme un indice de risque en établissement de santé

A photograph of a pile of citrus fruits, including several bright orange oranges and several pale yellow lemons, resting on a bed of smooth, grey river stones. Some green leaves are still attached to the fruit. A semi-transparent green rectangular box is centered over the middle of the image, containing the word "Questions?" in a bold, green, sans-serif font.

**Questions?**

médicament	voie	administration	EIM	cote EIM	cote AGRUME par médicament	cote AGRUME par patient	signes observés
acetaminophen	PO ou IR	non					
acide folique	PO	1 dose	réaction allergique	0.001	0,001	0,297	
nifedipine	PO	1 dose	Réactions allergiques	0.001	0,296		
			Angine	0.001			
			Arthrite	0.001			
			Cécité transitoire	0.001			
			ICC ou œdème pulmonaire	0.03			
			Enflure des gencives	0.001			
			Hypotension	0.001			
			Œdème périphérique	0.1			
			Tachycardie	0.03			
			Constipation	0.03			1
Étourdissements	0.1						

médicament	voie	administration	EIM	cote EIM	cote AGRUME par médicament	cote AGRUME par patient	signes observés
acetaminophen	PO	non					
dimenhydrinate	IV	1 dose	Sédation	0.100	0,9000	2,4526	
			Sécheresse des muqueuses	0.100			
			Désordres TGI (No)	0.100			
			Céphalées	0.100			
			Appétit - Gain de poids	0.100			
			Épaississement du mucus	0.100			
			Vision brouillée	0.030			
			Problèmes de concentration	0.030			
			Excitation paradoxale	0.030			
			Congestion	0.030			
			Constipation	0.030			
			Toux	0.030			
			Diarrhée	0.030			
			Étourdissements	0.030			
			Douleurs musculaires ou crampes	0.030			
Cauchemars	0.030						
huile minérale	PO	2 doses	Irritation rectale	0.1	0,1007		
			Allergie aux composés végétaux	0.0001			
			Blocage oesophagien	0.0001			
			Débalancement électrolytique	0.0001			
			Accumulation de Mg	0.0001			
			Altération de la fonction rénale	0.0001			
			Réaction allergique	0.0001			
			Coloration de l'urine	0.0001			
lorazepam	IV	non					
methylprednisolone	IV	3 doses	Cataractes	0.0300	0,0611		
			Diabète	0.0300			
			Réactions allergiques	0.0001			
			Cécité subite	0.0001			
			Douleur au site inj	0.0001			
			Désorientation psychique	0.0001			
			Euphorie	0.0001			
			Hallucinations	0.0001			
			Épisodes maniaco-dépressifs	0.0001			
			Anaphylaxie généralisée	0.0001			
			Flushing	0.0001			
			Palpitations	0.0001			
Convulsions	0.0001						
nystatine	PO	3 doses	Désordres TGI	0.0300	0,0300		
phytonadione	PO	2x/sem (reçu la veille)	Anémie hémolytique	0.0300	0,1200		
			Hyperbilirubinémie	0.0300			
			Jaunisse	0.0300			
			Kernictère	0.0300			
prednisone	PO	non					
ranitidine	IV	3 doses	Diarrhées	0.1000	0,3504		
			Céphalées	0.1000			
			Étourdissements	0.0300			
			Insomnie	0.0300			
			Nausées	0.0300			
			Prurit	0.0300			
			Vomissements	0.0300			
			Anaphylaxie	0.0001			
			Constipation	0.0001			
			Rash	0.0001			
			Douleur stomacale	0.0001			
			Réactions allergiques	0.0300		0,2303	
			Leucopénie, neutropénie	0.0001			
Dysfonction plaquettaire	0.0001						
Convulsions	0.0001						
tobramycine	IV	3 doses	Nausées	0.1000	0,6601		
			Diarrhées	0.1000			
			Néphrotoxicité	0.1000			
			Neurotoxicité	0.1000			
			Ototoxicité	0.1000			
			Étourdissements	0.1000			
			Nausée	0.1000			
			Névrite périphérique	0.1000			
			Hypersensibilité	0.0300			
			Névrite optique	0.0300			
Bloc neuromusculaire	0.0001						
ticarcilline+ac.clav	IV	4 doses	Réactions allergiques	0.0300	0,2303		
			Leucopénie, neutropénie	0.0001			
			Dysfonction plaquettaire	0.0001			
			Convulsions	0.0001			
			Nausées	0.1000			
			Diarrhées	0.1000			

# Une vidéo

Unboxing Ugli fruit

<http://www.youtube.com/watch?v=1FCPOWdnzW4>