

27 11. 30 56. 4

Université de Montréal

Dermatovigilance Hospitalière chez les enfants de 0 à 4 ans

Par
Solange PAULTRE-BÉLIVEAU

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M. Sc.)
En sciences biomédicales
Option épidémiologie clinique

Mai, 2003

© Solange Paultre-Béliveau, 2003

Université de Montréal
Faculté des études supérieures



W
4
U58
2003
N. 104

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Dermatovigilance Hospitalière chez l'enfant de 0 à 4 ans

Présenté par:

Solange Paultre-Béliveau

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Pierre Biron
Président-rapporteur

Lise Goulet
Directeur de recherche

Pierre Gaudreault
Codirecteur

Danielle Marcoux
Codirecteur



Anne-Claude Bernard-Bonin
Membre du jury

Dédicace

Je dédie ce travail à ma fille Pascale pour son encouragement et pour son aide en informatique.

Remerciements

Je remercie mes directeurs le professeur Lise Goulet et les Docteurs Danielle Marcoux et Pierre Gaudreault pour leur encadrement et leur disponibilité.

Je remercie aussi les médecins et les infirmières des départements de médecine pédiatrique qui ont collaboré activement à la pharmacovigilance des réactions cutanées médicamenteuses.

Je remercie l'Université de Montréal, la Faculté de Médecine, le département de médecine sociale et préventive et le centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine qui ont appuyé ce travail.

Je ne peux passer sous silence la participation des mères qui ont été assez gentilles pour répondre à toutes mes questions, même quand leurs enfants étaient très malades.

Je remercie les étudiants en informatique, Pascale Béliveau et Samuel Kadoury qui ont travaillé à la préparation du logiciel pour calculer l'imputabilité avec la méthode Bayésienne.

Cette étude a été réalisée avec le soutien financier de la Fondation canadienne de dermatologie.

Sommaire

Très peu de recherches ont été faites sur les Réactions cutanées médicamenteuses (RCM) en pédiatrie. Les objectifs étaient de mesurer l'incidence et d'identifier les facteurs de risque des RCM chez les enfants de 0 à 4 ans hospitalisés dans les services de médecine pédiatrique de l'Hôpital Sainte-Justine. Cette enquête épidémiologique de type cas-témoins imbriquée dans une cohorte a été réalisée par un questionnaire administré à la mère et une pharmacovigilance intensive. Sur une période de 2 ans, du 1^{er} novembre 1999 au 31 octobre 2001, 43 cas ont été identifiés, soit une incidence cumulée de 1,24%. Trente cas ont été appariés à trente témoins. Les médicaments les plus impliqués étaient les antibiotiques. Les éruptions morbilliformes et les érythèmes maculopapulaires ont été rapportés plus fréquemment, apparaissant généralement 1 à 48 heures après l'administration du médicament. Des analyses de régression logistique univariées et multivariées nous ont permis de mettre en évidence l'âge comme facteur de risque (RC:1,05; ic95%: 0,99-1,11; p= 0,065), une tendance à l'augmentation des RCM avec l'atopie (RC: 4,48; ic 95%: 0,62-32,17; p= 0,136) et l'analgésie épidurale à l'accouchement (RC: 2; ic 95%: 0,75-5,3; p= 0,166) et une tendance à la protection avec l'allaitement maternel (RC: 0,93; ic 95%: 0,85-1,01; p=0,116).

Mots-clés: effets indésirables cutanés, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, pédiatrie, dermatologie, facteurs de risque, allaitement.

Summary

Title: Pediatric Hospital Dermatovigilance from birth to 4 years.

Very little research has been conducted on cutaneous drug reactions (CDR) in the pediatric population. Our goals were to measure the incidence and identify the risk factors of CDR in children aged 0 to 4 years, hospitalized in the pediatric medical wards of Sainte-Justine Hospital. A prospective nested case-control study has been conducted. An epidemiological inquiry has been made with a questionnaire administered to the mothers supported by intensive pharmacovigilance. Over a period of 2 years from November 1, 1999 to October 31, 2001, we have identified 43 cases representing a cumulated incidence of 1,24%. Thirty cases have been matched to thirty controls. The drugs most frequently responsible of CDR in children were antibiotics. Morbilliform and maculopapular eruptions were more frequent, appearing 1 to 48 hours after drug administration. Main outcome measures after univariate and multivariate statistical analysis were age as a risk factor (OR: 1,05; 95%ci:0,99-1,11; p=0,065), a tendency to increase CDR with atopy (OR: 4,48; 95% ci: 0,62-32,17; p=0,136) and epidural analgesia (OR: 2; 95% ci: 0,75-5,3 p=0,166) and a tendency as protective factor with breastfeeding (OR: 0,93; 95%ci: 0,85-1,01; p=0,116).

Key words: Cutaneous Drug Reactions, epidemiology, children, risk factors, breastfeeding.

Table des matières

DÉDICACE	I
REMERCIEMENTS.....	II
SOMMAIRE.....	III
SUMMARY	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
LISTE DES ANNEXES.....	VIII
1. PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS.....	2
1.1 PROBLÉMATIQUE.....	3
1.2 OBJECTIFS.....	5
2. RECENSION DES ÉCRITS.....	6
2.1 DÉFINITION D'UNE RCM.....	7
2.2 MORPHOLOGIE.....	7
2.4 INCIDENCE.....	10
2.5 MÉDICAMENTS LE PLUS SOUVENT EN CAUSE.....	12
2.6 FACTEURS DE RISQUE.....	13
3. MÉTHODOLOGIE.....	16
3.1 DEVIS.....	17
3.2 SUJETS À L'ÉTUDE.....	18
3.3 DÉFINITION ET IDENTIFICATION DES CAS.....	19
3.3.1 Définition.....	19
3.3.2 Imputabilité.....	21
3.4 DÉFINITION ET IDENTIFICATION DES TÉMOINS.....	24
3.5 VARIABLE DÉPENDANTE.....	25
3.6 VARIABLES INDÉPENDANTES.....	25
3.7.1 CALCUL DE L'INCIDENCE.....	29
3.7.1.1 Incidence Cumulée.....	29
3.7.1.2 Taux d'Incidence.....	30
3.7.1.3 ANALYSES BIVARIÉES.....	30
3.7.1.4 Variables discrètes.....	31
3.7.1.5 Variables continues.....	32
3.7.1.7 Puissance de l'étude.....	33
3.8 Outils de Collecte des Données.....	34
3.8.1 Dossier médical.....	34
3.8.2 Profil médicaments.....	34
3.8.3 Questionnaire.....	34
3.8.4 Note aux témoins.....	35
4. ÉTHIQUE.....	37
5. RÉSULTATS.....	39
5.1 ANALYSE DESCRIPTIVE.....	40
5.1.2. DESCRIPTION DE TOUS LES CAS AVEC LE DÉLAI D'APPARITION ET L'IMPUTABILITÉ.....	40

5.1.3	<i>Caractéristiques des sujets cas et témoins.</i>	41
5.1.4	<i>Type des RCM.</i>	42
5.1.5	<i>Incidence.</i>	42
5.1.6	<i>Analyses Bivariées.</i>	43
5.1.6.1	Variables continues	43
5.1.6.2	Variables discrètes.	43
6.	DISCUSSION ET CONCLUSION	44
6.1	DISCUSSION	45
6.1.1	<i>Incidence globale des réactions cutanées médicamenteuses.</i>	45
6.1.2	<i>Incidence pour chacun des médicaments imputés.</i>	46
6.1.3	<i>Types des RCM.</i>	47
6.1.4	<i>Pathologies.</i>	49
6.1.5	<i>Médicaments le plus souvent en cause.</i>	49
6.1.6	<i>Facteurs de risques.</i>	50
6.1.7	<i>Biais.</i>	53
6.2	CONCLUSION	56
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	68
	ANNEXES	XI

Liste des Tableaux

Tableau I.: Description des 43 cas rapportés avec les délais d'apparition et l'imputabilité.....	57
Tableau II.: Caractérisations des cas et des témoins.....	59
Tableau III.: Type des RCM.....	60
Tableau IV.: Incidence cumulée et taux d'incidence.....	61
Tableau V.:Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque des réactions cutanées médicamenteuses. .	62

Liste des abréviations

RCM	Réactions cutanées médicamenteuses
ic 95%	Intervalle de confiance
95%ci	Confidence interval
IC	Incidence cumulée
RC	Rapport de cotes
OR	Odds ratio
$\sum_{i=1}^n$	Somme éléments x , chaque élément x est identifié par un indice
ie	Ici i varie de 1 à n . Il y a donc n éléments à additionner.
p	signification du test
Rx	Médicaments
HIB	Hemophilus Influenzae B
RRO	Rougeole, Rubéole, Oreillons
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
DCT	Diphtérie, Coqueluche, Tétanos
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des annexes

Annexe I	Questionnaire.....	xi
Annexe II	Note aux témoins.....	xxvi
Annexe III	Feuilles de dermatologie.....	xxvii
Annexe IV	Consentement éclairé.....	xxxiii



1. Problématique et objectifs

1.1 Problématique

Parmi les réactions indésirables aux médicaments, les réactions cutanées médicamenteuses (RCM) sont certainement les plus fréquentes¹. La prévalence chez les malades adultes hospitalisés est évaluée entre 2 à 5%^{2,3,4}. Chez l'adulte, certains facteurs associés à la survenue des RCM ont été identifiés: ainsi, l'incidence s'accroît avec l'âge et la polymédication². Par contre, peu de données épidémiologiques existent en pédiatrie. Les problèmes d'éthique et le peu de médicaments utilisés chez l'enfant par rapport à l'adulte limitent de beaucoup les recherches en pédiatrie.

La population pédiatrique se distingue de la population adulte par le diagnostic primaire (infections des voies respiratoires supérieures, otites, infections urinaires, asthme, épilepsie) et conséquemment par les types de médicament le plus fréquemment prescrits (antibiotiques, antiasthmatiques, anticonvulsivants). Les études antérieures sur les RCM sont principalement basées sur les notifications spontanées identifiant leur survenue. Or la sous-notification, les biais de sélection ainsi que l'absence d'un dénominateur approprié limitent l'utilité de cette méthode dans l'évaluation des RCM et des facteurs de risque⁵.

Dans les cas d'infections bactériennes ou virales traitées avec une antibiothérapie par voie buccale, il est plus difficile de distinguer les exanthèmes médicamenteux survenant dans ce contexte des exanthèmes infectieux. Quand un patient est allergique à un médicament, il est privé de toute la classe de médicament qui lui est reliée, ainsi que des autres médicaments ayant une allergie croisée. Si une infection grave se présente, les ressources seront plus limitées.

Aux enfants non hospitalisés chez qui la forme liquide est le plus souvent utilisée, la réaction cutanée peut-être due à un excipient (colorant ou agent de conservation)^{6,7}.

L'identification de la symptomatologie clinique et le diagnostic différentiel sont les problèmes les plus rencontrés avec les réactions cutanées médicamenteuses en pédiatrie. La recherche de l'incidence et des facteurs de risque, la morphologie, les médicaments le plus à risque ainsi que le délai d'apparition de la réaction cutanée sont tous des facteurs qui aideraient à mieux identifier ces réactions et à les prendre en charge

1.2 Objectifs

Les objectifs de cette recherche sont: 1. d'établir l'incidence et d'identifier les facteurs de risque des RCM dans la population pédiatrique de 0 à 4 ans hospitalisée dans les services de médecine pédiatrique et 2. d'identifier les formes de RCM les plus fréquentes dans cette population et les médicaments responsables de ces réactions. Ayant identifié ces divers éléments, il serait possible de recommander des mesures qui viseront à décroître la fréquence et la sévérité des RCM qui sont évitables.



2. Recension des écrits

2.1 Définition d'une RCM

Une réaction cutanée médicamenteuse (RCM) est une réaction indésirable à un médicament qui modifie l'aspect et la physiologie de la peau. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé "une réaction indésirable à un médicament est un effet nocif, inattendu en réponse à un médicament qui survient à des doses normales utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification physiologique d'une fonction (WHO Technical Report numéro 498, 1972)

2.2 Morphologie

Les RCM ont le plus souvent une présentation clinique polymorphe et sont dans la plupart des cas non spécifiques. Les plus fréquentes sont les éruptions érythémateuses et urticariennes qui ont le plus souvent une évolution favorable⁸. Elles peuvent être prurigineuses, quelquefois associées à des lésions maculopapuleuses, scarlatiniformes, morbilliformes.

Ces manifestations guérissent le plus souvent sans séquelles dans les 2 à 10 jours après leur apparition. Plus rarement, ces formes évoluent vers des toxidermies graves comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (NET) appelée aussi syndrome de Lyell. Dans ces derniers cas, l'atteinte cutanée est douloureuse, les macules prennent un aspect de lésions bulleuses typiques. Le frottement peut mettre le derme à nu (signe de Nikolsky). Les médicaments causant le plus souvent ce syndrome sont les sulfamidés, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, l'allopurinol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens⁹.

L'érythème pigmenté fixe apparaît dans les 30 minutes à 24 h après l'ingestion du médicament et est toujours d'origine médicamenteuse. Les médicaments le plus souvent responsables sont: les sulfamidés, l'aspirine, les tétracyclines, la phénolphtaléine, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens^{9,10}.

La vasculite leucocytoclasique est une réaction d'hypersensibilité caractérisée par l'infiltration de neutrophiles dans la peau, cet aspect clinique s'associe quelquefois à la maladie sérique, dans 10% des cas les médicaments sont reliés. Le délai d'apparition est de 24 à 72 heures. Les médicaments le plus souvent responsables sont les antibiotiques, les diurétiques et les anticonvulsivants^{10,11,12}.

Une étude sur les réactions indésirables aux médicaments chez les enfants hospitalisés en Norvège a montré que sur 414 événements 11% étaient des éruptions érythémateuses⁸.

Certaines réactions cutanées aux médicaments surviennent seulement si la peau est exposée au soleil, ces phototoxicités dépendent de la dose et de l'exposition. Les médicaments responsables de ces réactions appartiennent à plusieurs classes. On distingue deux types de phototoxicité, dans le premier cas, la peau a l'aspect d'un coup de soleil, le second cas se présente plutôt sous forme de lésions polymorphes quelques fois d'aspect maculo-papuleux, eczématiforme et urticarien. Les médicaments le plus souvent responsable sont: l'amniodarone, la tétracycline et ses dérivés⁹. Les RCM le plus souvent rencontrées chez les enfants sont les exanthèmes, les éruptions médicamenteuses fixes, les urticaires, les réactions de type maladie sérique et les photosensibilités. Les médicaments le plus souvent responsables sont les pénicillines et leurs dérivés¹³.

2.3. Délai d'apparition.

Le délai d'apparition est l'intervalle de temps entre l'administration du médicament suspecté et le début de la réaction indésirable. Plusieurs facteurs comme la pharmacocinétique et la formation de métabolites doivent être pris en considération. Ce délai ou critère chronologique revêt une importance considérable en pharmacovigilance. Si l'événement se produit quelques minutes après l'administration du médicament le lien de causalité est très fort.

Dans les cas d'une urticaire induite par un médicament le délai peut aller de quelques minutes à quelques heures tandis que dans les cas de photo-allergie le temps minimum requis entre l'administration du médicament et la réaction est de 5 jours dans les cas de première sensibilisation³. Les délais d'apparition, varient aussi avec les médicaments et la voie d'administration¹⁴.

2.4. Incidence

En milieu hospitalier, on retrouve quelques études sur les réactions indésirables aux médicaments en pédiatrie avec seulement un volet sur les réactions cutanées. Aux Etats-Unis dans les années 1984 à 1986 certains auteurs rapportent une incidence de 0,1 à 0,5% d'allergie aux médicaments en pédiatrie dans les régions du Connecticut et du Michigan^{14,15,16}. Plus récemment, une incidence de 3% a été trouvée suite à des recherches faites dans une clinique privée en Virginie avec une incidence cumulée de 4,8% pour le céfador, 3,5% pour les sulfamidés, 2,7% pour les pénicillines et 1% pour les céphalosporines. Ces médicaments étaient surtout utilisés sous la forme de suspension et on sait que ces suspensions renferment des excipients qui sont aussi reliés aux RCM chez les enfants. Plus de 7% des patients qui avaient reçu l'amoxicilline et la pénicilline dans cette étude ont développé des RCM. L'auteur note aussi que pour beaucoup de patients des tests cutanés à l'antibiotique en question ne sont pas toujours positifs, dans ces cas, il ne s'agit pas d'une

réaction de type immunologique ou encore la réaction a pu être due à une autre cause. Environ 50% des enfants qui font des allergies à la pénicilline et aux céphalosporines ne sont pas confirmés allergiques après un test cutané¹⁷.

À partir des rapports de réactions aux médicaments recueillis sur une période de 15 ans dans un hôpital aux Pays-Bas une incidence de 1,8% de RCM a été notée dans la population pédiatrique¹⁸. Une revue de la littérature scientifique faite par le département de dermatologie de la Harvard Medical School à Boston note qu'une recherche de la "Boston Collaborative Drug Surveillance" a montré une incidence cumulée de 5,1% pour l'amoxicilline, 4,5% pour l'ampicilline, 3,7% pour le co-trimoxazole, 2,9% pour les pénicillines semi synthétiques, 1,6% pour la pénicilline G, 1,5% pour les céphalosporines et 1% pour la gentamicine; une recherche de la "Berne Comprehensive Drug Monitoring" qui a révélé une incidence cumulée de 8% pour les aminopénicillines, 2,8% pour le co-trimazole, 4,4% pour les pénicillines, 2,5% pour les sulfonamidés et une étude faite en Allemagne démontra une incidence cumulée de 1,2% pour l'amoxicilline, 1,1% pour les pénicillines, 0,3% pour les macrolides et les céphalosporines¹⁹.

En France le risque de survenue d'une RCM chez les malades hospitalisés est de 2,2%²⁰. Il faut noter que la plupart des recherches faites sur les RCM en pédiatrie ont été faites sur des populations de clinique externe où les formes liquides étaient le plus souvent utilisées^{14,17}.

2.5. Médicaments le plus souvent en cause

Les médicaments les plus souvent à l'origine des exanthèmes chez les enfants sont l'ampicilline et l'amoxicilline, chez 3 à 7 % de patients. Ces éruptions sont non prurigineuses, maculopapulaires et se retrouvent le plus souvent chez les enfants atteints de leucémie lymphatique, de mononucléose, d'infections à cytomégalovirus, d'hyperuricémie ou chez les patients qui prennent l'allopurinol en même temps que ces antibiotiques. Les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), les sulfamidés, le dapsonne et l'allopurinol ont plus souvent été associés au syndrome d'hypersensibilité caractérisé par de la fièvre, une éruption cutanée et une atteinte organique. Des études épidémiologiques ont montré que le cefaclor, beaucoup plus que tous les autres antibiotiques, incluant les céphalosporines, a été fréquemment relié à des symptômes ressemblant à la maladie sérique et se manifestant par de la fièvre, une éruption cutanée (urticaire) et des arthralgies^{17,18}.

Les médicaments qui ont causé des exanthèmes chez les enfants hospitalisés, selon une recherche sur les réactions indésirables aux médicaments à Oslo en Norvège étaient: l'amoxicilline, la phénoxyéthylpénicilline, l'ampicilline, la clindamycine, la vancomycine, l'érythromycine, le céfuroxime, le budésonide, l'acide acétylsalicylique, la méthylprednisolone et les vaccins⁸.

2.6. Facteurs de risque

Une recherche faite sur une population fréquentant des cliniques externes aux Indes montre que sur 300 patients avec des éruptions cutanées, 16% étaient des enfants âgés de 1 à 18 ans, de ceux-là 68% étaient des garçons et 32 % étaient des filles. Chez 32% des patients, il y avait une histoire d'atopie (asthme, eczéma, rhinite allergique, etc.). Les types cliniques rencontrés étaient plutôt des éruptions maculopapulaires et des érythèmes multiformes. Les médicaments les plus à risque étaient les antibiotiques, les antiépileptiques et le cotrimazole. Il y avait un groupe témoin, mais l'auteur ne mentionne pas si une analyse statistique a été faite pour montrer si les différences entre les cas et les témoins étaient significatives pour le sexe ou pour l'atopie²¹.

Certains facteurs de risque des RCM ont été identifiés, le sexe, les associations médicamenteuses (aminopénicilline et allopurinol), les maladies virales (mononucléose infectieuse, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'infection par le cytomégalovirus (CMV), les anomalies du métabolisme des médicaments, les maladies auto-immunes et les hémopathies^{9,18}.

Une RCM peut survenir dans 3 à 19% des mononucléoses à virus d'Epstein-Barr et 10 à 40% des mononucléoses avec cytomégalovirus. Quand les patients sont traités avec l'ampicilline le risque peut augmenter

jusqu'à 90 à 100%. Après l'infection, le risque d'allergie à l'ampicilline demeure le même que le reste de la population. Dans les cas d'immunodéficience, le risque persiste avec cette pathologie^{22,23}.

Spécifiquement chez les enfants, dont l'organisme est en maturation et en formation, l'immaturation du mécanisme de transformation des xénobiotiques a été dans certains cas responsable de réactions aux médicaments, comme l'ont montré les accidents aux sulfamidés.

En Europe la fréquence des RCM chez les enfants hospitalisés a été estimée à 2 à 3%. Le risque affecte 2 garçons pour une fille, il augmente avec l'âge et l'influence de l'atopie est controversée, faute de méthodologie précise. Les RCM peuvent aussi être liées à des facteurs génétiques. L'hypersensibilité aux anticonvulsivants a été reliée au déficit en époxyde hydrolase et le groupe HLA favorise certains types de RCM comme le syndrome de Lyell et les réactions à l'allopurinol et aux sulfamidés²⁴.

Les réactions indésirables aux médicaments sont de deux types, le type A comprend les effets pharmacologiques et le type B inclut les effets immunologiques. La fréquence de ces dernières est très élevée, dépendant du type de médicament, comme on le note pour les antibiotiques et les antiépileptiques^{17,18}.

Les anomalies enzymatiques (d'origine génétique), la voie d'administration, la dose et les facteurs environnementaux (photo toxicité) ont aussi été reliés aux RCM^{24,25,26}.

Des études montrent que l'allaitement maternel assurerait une certaine protection contre les maladies atopiques, et les maladies de l'enfance. Cette protection semblerait beaucoup plus prononcée entre 1 et 3 ans^{27,28,29}. Cependant il y a beaucoup de controverse dans les écrits concernant la protection de l'allaitement contre les allergies et les maladies atopiques³⁰. Des études récentes faites l'une en Allemagne et l'autre en Nouvelle-Zélande montrent que l'allaitement, loin d'être un facteur protecteur, peut être un facteur de risque de l'eczéma et de l'asthme chez les enfants^{31,32}.

Une étude faite par la Harvard Medical School à Boston montre que les nouveau-nés de mères qui ont reçu une analgésie épidurale à l'accouchement recevait 4 fois plus d'antibiotiques que ceux nés de mères qui n'ont pas reçu d'analgésie épidurale à l'accouchement³³. Ces enfants seraient-ils plus à risques de faire des allergies aux médicaments? Aucune étude n'a essayé de le démontrer.



3. Méthodologie

3.1. Devis

Afin de répondre à nos objectifs, nous avons utilisé un devis de type cas-témoins imbriqué dans une cohorte (nested case control study). Ce modèle a été utilisé avec succès en pharmacoépidémiologie et permet non seulement de déceler les effets rares des médicaments (1/10,000) mais aussi accorde plus de flexibilité à l'analyse statistique, sachant que l'exposition aux médicaments varie avec le temps. En effet, ce modèle permet d'assembler les membres de la cohorte qui sont à risque de faire une réaction indésirable et de choisir les témoins le plus près dans le temps de l'identification du cas^{34,35,36}.

Une étude de cohorte prospective nous a permis de déterminer l'incidence cumulée des RCM en cours d'hospitalisation durant la période étudiée du 1^{er} novembre 1999 au 31 octobre 2001. Les médicaments responsables des RCM ont été identifiés à l'aide d'un algorithme d'imputabilité intégré à la méthode bayésienne. L'étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte nous a permis d'identifier les facteurs favorisant la survenue des RCM.

3.2. Sujets à l'étude.

Notre cohorte comprenait tous les enfants âgés de 0 à 4 ans hospitalisés dans les unités de médecine de l'Hôpital Sainte-Justine pendant la période à l'étude, du 1^{er} novembre 1999 au 31 octobre 2001. Ces unités comprennent des patients de pédiatrie générale ou de maladies infectieuses. Tous les patients qui prenaient au moins un médicament étaient considérés à risque de développer une RCM et formaient ainsi la cohorte à l'étude. Les patients étaient recensés à partir des registres d'admission des services concernés.

Des sous-cohortes de patients à risque de développer une RCM suite à la prise de médicaments imputés ont donc été identifiées à postériori, suite à l'identification des cas. La date index d'apparition de la RCM chez les cas a servi de point de départ à l'identification des témoins. Pour chaque classe de médicaments imputés, une sous-cohorte de patients a été formée incluant tous les enfants traités avec les mêmes classes de médicaments pendant la même période. Les témoins ont été choisis à l'intérieur de ces sous-cohortes.

3.3 Définition et identification des cas.

3.3.1 Définition

Les cas étaient des patients chez qui nous avons identifié une éruption cutanée survenue après l'administration d'un ou des médicaments pris par ces patients. La date Index a été la date de prise du médicament par les cas. Le diagnostic et la morphologie des éruptions cutanées ont été confirmés par un dermatologue associé au projet.

Tous les enfants de 0 à 4 ans, hospitalisés dans les services de médecine pédiatrique, et qui ont présenté une RCM en cours d'hospitalisations ont été identifiés. Ont été exclus tous les enfants hospitalisés dont les parents ne pouvaient s'exprimer en français ou en anglais. Nous avons aussi exclu un cas et un témoin qui étaient des enfants adoptés, car nous ne pouvions pas obtenir les renseignements souhaités sur les antécédents personnels et familiaux et un cas dont le père a refusé de participer à l'étude. Les cas exclus ont été conservés pour le calcul de l'incidence.

Un recrutement actif a été effectué en collaboration avec les médecins et les infirmières des unités de médecine pédiatrique désignées. La pharmacienne, assistante de recherche, a quotidiennement visité les unités de soins et pris connaissance du profil médicamenteux de tous les patients et a fait un examen systématique des dossiers-patients le cas échéant, afin d'identifier les cas potentiels en vérifiant les notes

d'hospitalisation. Une enquête quotidienne faite auprès des infirmières-assistantes aux unités de soins a été aussi faite. L'infirmière de chaque patient notait sur son rapport toute éruption cutanée, cette information a été transmise tous les jours, par l'infirmière-assistante de l'unité concernée.

Une recherche exhaustive et quotidienne s'avérait nécessaire afin d'éviter d'omettre les patients qui ne restaient que très peu de temps à l'hôpital. Pour tous les événements dermatologiques observés, le dossier a été examiné afin de vérifier si une cause autre que le médicament aurait pu entraîner l'éruption cutanée. Le médecin ayant diagnostiqué l'événement a également été consulté afin d'obtenir, le cas échéant, l'information complémentaire sur l'effet indésirable.

3.3.2 Imputabilité

L'imputabilité a été basée sur les principes reconnus de pharmacovigilance en utilisant la méthode bayésienne. Les critères utilisés étaient la probabilité à priori ou critère bibliographique, le rapport de vraisemblance de l'histoire de cas ou critère sémiologique de l'imputabilité intrinsèque, le rapport de vraisemblance du délai d'apparition ou critère chronologique d'imputabilité intrinsèque^{37,38,39}. L'approche bayésienne a été utilisée pour chacun de ces critères. Cela nous a permis d'avoir une réponse plus nuancée que celle qu'on obtient avec un algorithme plus rigide où il faut répondre par oui ou par non et que par surcroît certains critères qu'ils comportent ne sont pas disponibles. Nous avons dans cette approche utilisé deux hypothèses, la première était que le médicament était responsable de la RCM, la deuxième que d'autres causes pourraient être responsables de la RCM. Selon le théorème de Bayes: probabilité à posteriori = probabilité à priori x rapport de vraisemblance. Ce qui peut se traduire par la formule suivante:

$$P = p s / ps + p' s'$$

P = probabilité à posteriori (si le médicament est responsable de la RCM)

p = probabilité à priori (si la RCM est due au médicament)

p' = probabilité à priori d'autres causes

s = probabilité d'obtenir la RCM

s' = probabilité d'autres causes.

Étant donné que nous avons plusieurs critères, la formule générale utilisée, avec laquelle un logiciel a été créé pour faciliter les calculs, était

la suivante:

$$P = \frac{ps}{\sum_{i=1}^n Z(p_i s_i)}$$

n = nombre de patients

$\sum_{i=1} Z(p_i s_i)$ = somme de tous les produits.

Références: Auriche M. Approche bayésienne de l'imputabilité des phénomènes indésirables aux médicaments. *Thérapie* 1985; 40:301-6

L'imputabilité des cas a été établie selon les jugements d'experts à partir des données extraites des dossiers médicaux (fournies par le médecin) et des profils médicamenteux des patients en provenance de la pharmacie de l'hôpital ainsi que du questionnaire (Annexe I) administré aux parents. Seuls les cas ayant un score d'imputabilité de 50% ou plus ont été retenus. La méthode bayésienne a pris en compte le délai de survenue, la durée de la réaction, l'évolution à l'arrêt du médicament, les diagnostics différentiels, la vraisemblance physiopathologique, les antécédents de prise du médicament et la réaction du patient. Cette méthode, basée sur la probabilité de chaque critère, est la plus fiable de toutes les méthodes utilisées présentement. Elle est plus exhaustive à cause du temps nécessaire pour la recherche des données. Le temps moyen requis pour son exécution peut aller de quelques heures à une semaine.

Pour faciliter les calculs de la méthode bayésienne, un logiciel a été préparé en collaboration avec deux étudiants en génie informatique en se basant sur l'opinion d'experts en pharmacovigilance³⁷. Les niveaux de causalité étaient: certains, probables, possibles, peu probables et exclus⁴⁰. L'imputabilité a été calculée par la pharmacienne, aidée des informations recueillies du questionnaire de dermatologie fait par le dermatologue et des informations données par le médecin traitant ou le résident en médecine qui ont vu le patient.

3.4. Définition et Identification des témoins.

Les témoins étaient des patients hospitalisés en même temps que les cas, dans les mêmes unités de soins et qui prenaient le ou les mêmes médicaments que les cas et qui étaient donc à risque de développer une RCM. Des sous-cohortes de patients à risque de développer une RCM suite à la prise de médicaments imputés ont donc été identifiées à postériorité, suite à l'identification des cas. La date index d'apparition de la RCM chez les cas a servi de point de départ à l'identification des témoins. Pour chaque classe de médicaments imputés, une sous-cohorte de patients a été formée incluant tous les enfants traités avec les mêmes classes de médicaments pendant la même période. Les témoins ont été choisis à l'intérieur de ces sous-cohortes et ont été appariés pour le ou les mêmes médicaments. Les témoins étaient suivis jusqu'à la date du délai moyen d'apparition d'une RCM pour le ou les médicaments impliqués. Une note a été remise aux témoins afin de nous contacter si dans un délai moyen prévu ce témoin faisait une RCM (Annexe II). Dans ce dernier cas le témoin devient un cas, nous avons eu seulement un cas recruté de cette façon et le médicament impliqué était l'insuline.

En raison de la différence de délai de recrutement entre les cas et les témoins, un appariement a été effectué sur la date Index afin de

standardiser la fenêtre temporelle d'exposition à des co-facteurs possiblement impliqués dans le processus d'apparition de la RCM.

3.5. Variable dépendante.

La variable dépendante a été la survenue de la réaction. Les causes de RCM pour chaque type de médicament imputé ont été également déterminées, afin de voir si l'effet indésirable était évitable ou inévitable. Cette information sera importante dans la planification d'interventions futures.

Cette étude n'a porté que sur les RCM qui ne sont pas liées à des erreurs. Les analyses décrites ci-dessous ont été répétées pour chaque classe de médicaments ayant un nombre suffisant de cas.

3.6. Variables indépendantes.

Les facteurs associés à la survenue des RCM qui ont été examinés consistaient en des caractéristiques des sujets (âge, sexe, poids, taille, origine ethnique), le diagnostic principal d'hospitalisation, les

antécédents personnels (incluant allergies et atopies) et maternels, les antécédents de prise du même médicament, les antécédents de réactions indésirables aux médicaments et autres antécédents (indication justifiant la prise du médicament imputé).

Le genre, l'origine ethnique, la raison d'admission, les antécédents personnels (allergie, atonie, pathologie, hérédité), maternels (allergie, atonie, grossesse, analgésie à l'accouchement), de prises médicamenteuses et de réactions cutanées médicamenteuses ont été des variables catégorielles. L'âge, le poids, la taille et l'allaitement maternel ont été mesurés sur une échelle continue.

Les vitamines et le fer n'ont pas été considérés comme médicaments quand ils étaient pris durant la grossesse ou l'allaitement. Pour l'allaitement, nous avons compté le nombre de semaines. Le lait de formule, la langue parlée, les médicaments ont été identifiés par des codes (Annexe III).

Caractéristiques des sujets.

L'âge lors de l'éruption cutanée et le sexe de tous les patients de la cohorte, le poids en kilogramme au moment de l'admission et l'origine ethnique des cas et des témoins ont été obtenus du dossier médical et du questionnaire administré aux parents de l'enfant.

L'ethnie a été définie par le pays de naissance et la langue parlée à la maison. L'ethnie canadienne-française mixte a été définie comme un parent canadien-français et un autre parent d'une ethnie différente.

Diagnostic principal d'hospitalisation.

La raison pour laquelle le patient a été hospitalisé ainsi que l'histoire au moment de l'hospitalisation étaient aussi notés.

Antécédents médicaux.

Pour tous les cas et pour l'échantillon de chaque sous-cohorte, l'histoire médicale dans le mois précédant la survenue de l'éruption cutanée

a été recueillie par questionnaire aux parents de l'enfant. Afin d'établir la chronologie des événements, la durée ainsi que la date de début et de fin des diverses maladies ont été notées. Les pathologies chroniques ont été également identifiées afin de définir un terrain potentiel de susceptibilité. Les antécédents de prise du même médicament et de réactions indésirables depuis la naissance ont été obtenus.

Les données sur la grossesse ont été relevées en interrogeant la mère. Les renseignements qui ont été recueillis sont: la prématurité, le type d'accouchement, le type d'analgésie utilisée à l'accouchement, ainsi que l'état de santé de la mère pendant la grossesse (allergies, pathologies et médicaments consommés). Ces informations nous ont fourni des éléments sur une première sensibilisation du fœtus à un agent donné.

3.7. Analyses statistiques

3.7.1 Calcul de l'Incidence

3.7.1.1 Incidence Cumulée

L'incidence cumulée (IC) était le risque qu'une personne exposée fasse une RCM au cours de la période à risque.

$$IC = n/R$$

C'est le rapport entre le nombre de nouveaux cas apparus pendant la période à risque (n) sur le nombre de personnes à risque au début de la période (R). La période à risque est définie pour les cas de la façon suivante: elle commence à la première admission du médicament et se termine au début de la RCM. La période à risque pour les témoins commence à la première administration du médicament et se termine à la fin du délai moyen d'une RCM associé au médicament auquel il est exposé.

3.7.1.2 Taux d'Incidence.

Le Taux d'Incidence (I) était la vitesse d'apparition de l'événement (RCM) dans la population étudiée.

$$I = n / \Sigma \text{ personnes-temps.}$$

Le numérateur n représentait le nombre de nouveaux cas apparus pendant la période à risque. Le dénominateur (Σ personnes-temps) était le cumul du temps écoulé (en jours) entre le début et la fin de la période à risque pour chaque membre de la cohorte.

3.7.1.3 Analyses bivariées

L'association entre les variables catégorielles et continues et la survenue de RCM a été examinée à l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle simple. Les ratios de cotes (RC) et leurs

intervalles de confiance à 95% (ic 95%) ont été calculés pour chacune des variables.

Seuls les résultats des variables dont le ratio de cotes est différent de 1,00 sont rapportés dans la section des résultats. Les autres variables dont le ratio était égal à 1,00 étaient: médicaments pris par l'enfant 1 mois avant l'hospitalisation, allergie aux médicaments chez l'enfant, allergie aux médicaments chez la mère, atopie chez la mère, allergie aux médicaments chez le père, langue parlée à la maison, urticaire chez l'enfant, infection de la mère durant la grossesse, eczéma chez la mère, allergie à la poussière chez le père, allergie aux graminées chez le père, allergie à la moisissure chez le père, rhinite allergique chez le père.

3.7.1.4 Analyse multivariée.

Une régression logistique conditionnelle multiple a été faite afin de contrôler l'effet des facteurs de confusion. Pour le modèle, nous avons retenu les variables qui, en analyse bivariée, avaient un degré de signification statistique inférieur à 0,20. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS, version 10.0.

3.7.1.5 Puissance de l'étude

La puissance de l'étude a été calculée avec la formule selon les données de l'atopie:

$$Z_{\beta}^{\wedge} = [- Z_{\alpha}/2 + \sqrt{m (P - 1/2)^2}] / \sqrt{P (1-P)}$$

$$P = OR/1 + OR$$

m = nombre de paires discordantes.

La valeur d' α a été fixée à 5%, par conséquent $Z_{\alpha/2} = 1.96$.

En se basant sur l'atopie (OR=3): $P = 3/1+3 = 0,75$

$$Z^{\wedge}\beta = [-0,98 + \sqrt{11 (0,75-0,5)^2}] / \sqrt{0,75(1-0,75)}$$

$$Z^{\wedge}\beta = 0,348$$

Pour $Z^{\wedge}\beta = 0,348$ la table de distribution normale donne une puissance de 0,3

la puissance souhaitée était de 0,8. Mais les résultats que nous avons

trouvés montrent une tendance de certaines variables.

Référence: Schlesselman JJ. *Case-Control Studies. Design, Conduct,*

Analysis. In: Monographs in Epidemiology and Biostatistics. (ed) Oxford

University Press 1982

3.8. Outils de Collecte des Données.

3.8.1 Dossier médical

La consultation des dossiers s'est faite régulièrement pour le diagnostic, l'histoire d'hospitalisation, les antécédents, les maladies chroniques et les analyses de laboratoires. Certaines informations données par la mère ont été vérifiées dans le dossier patient.

3.8.2 Profil médicaments

Pour chaque patient faisant partie de l'étude un profil des médicaments pris par le patient a été fait avec la date de début, la durée et l'arrêt de tous les médicaments pris par les patients (Annexe IV)

3.8.3 Questionnaire

Le questionnaire administré à la mère nous a permis d'avoir les informations sur le pays de naissance, l'ethnie, les médicaments pris par le patient avant l'hospitalisation, les allergies de l'enfant, de la

mère, du père, de la fratrie ainsi que sur l'histoire de grossesse et d'allaitement.

3.8.4 Note aux témoins

Cette note remerciait les témoins pour leur participation à l'étude, et leur demandait de nous rapporter toute éruption cutanée chez les témoins dans un délai moyen après l'interrogatoire.

3.8.5. Feuille de dermatologie

La feuille de dermatologie (Annexe V) a été utilisée par le dermatologue, à l'aveugle avec les médicaments pris par le patient, afin de décrire la morphologie de la RCM et de faire le diagnostic.

3.8.6. Validité de l'information recueillie.

Nous avons demandé de nous rapporter toutes les éruptions cutanées et nous avons aussi vérifié dans les dossiers des patients certaines informations données par les mères. Une grande partie des données a été recueillie en questionnant les parents. Pour réduire le biais de mémorisation résultant du fait que les parents d'enfant ayant des RCM se souvenaient mieux des événements antérieurs que ceux des témoins, nous avons administré un questionnaire (Annexe I), pré-testé auprès de 15 patientes, qui incluait des listes de pathologies afin de faciliter le rappel des événements passés, chez les témoins. Puisqu'il s'agit d'une population hospitalisée, il est fort probable que le rappel des expositions antérieures soit comparable chez les cas et chez les témoins⁴¹.

Les données de la taille n'étaient pas toujours faciles à obtenir. Quand l'enfant n'avait pas été mesuré, la mère donnait la mesure la plus récente



4. ÉTHIQUE

Éthique

L'inclusion dans l'étude s'est faite après que l'information aux parents ait été fournie et que le consentement éclairé ait été signé. (Annexe IV)

La feuille de consentement éclairé expliquait aux parents le déroulement ainsi que l'intérêt de l'étude. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique à la recherche de l'Hôpital Sainte-Justine.



5. Résultats

5.1 Analyse Descriptive.

5.1.2. Description de tous les cas avec les délais d'apparition et l'imputabilité.

Le tableau I à la page 57 fait une description de toutes les réactions cutanées médicamenteuses rapportées avec les médicaments imputés, les délais d'apparition en heures et l'imputabilité calculée en pourcentage. Tel que fixée par Biron, une imputabilité au-dessus de 95% est certaine, au-dessus de 50% est probable, 50% est possible et en dessous de 5% est improbable

5.1.3 Caractéristiques des sujets cas et témoins.

Le tableau II à la page 59 présente la distribution des patients cas et témoins avec l'âge, le poids, la taille, le genre, et l'allaitement maternel en fonction de toutes les variables à l'étude.

Les témoins étaient beaucoup plus jeunes que les cas. L'âge moyen des cas était de 22 mois alors que celui des témoins était de 16 mois. Parmi les cas, les garçons étaient beaucoup plus représentés que les filles tandis que chez les témoins les filles étaient plus représentées que les garçons.

L'ethnie canadienne-française était plus représentée chez les cas que chez les témoins. Parmi les cas les ethnies se répartissaient de la façon suivante: 73% canadienne-française, 7% haïtienne, 3% latino-américaine, 3% philippine, 3% métissées des Séchelles, 3% française.

Dans le groupe des témoins, on retrouvait les ethnies de la façon suivante: 56,7% canadienne-française, 13,3% latino-américaine, 10% canadienne-française mixte, 3,3% canadienne-anglaise, 3,3% haïtienne, 3,3% arabe, 3,3% arménienne, 3,3% laotienne, 3,3% grecque.

5.1.4 Type des RCM

Les éruptions cutanées médicamenteuses étaient surtout des éruptions morbilliformes et des éruptions maculopapulaires. Le tableau III à la page 60 décrit les éruptions observées ainsi que les médicaments impliqués. Dans la majorité des cas le délai moyen était de 1 à 48 heures. La plupart des éruptions cutanées étaient de sévérité mineure à modérée. Il y a eu un cas sévère imputé à la lécithine de soya utilisée comme excipient dans l'Atrovent aérosol doseur, ce cas mérite publication.

5.1.5 Incidence

L'incidence cumulée globale était de 1,24% pour tous les médicaments imputés. L'incidence cumulée et le taux d'incidence des médicaments les plus utilisés sont présentés dans le tableau IV à la page

5.1.6 Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées se retrouvent dans le tableau V à la page 62 (Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque des réactions cutanées médicamenteuses). Ces résultats nous ont permis de comparer les ratios de cotes bruts et ajustés. De façon générale, l'ajustement a eu peu d'effets sur les ratios de cotes sauf pour l'atopie. Dans ce cas, la force de l'association a sensiblement augmenté. L'âge augmente le risque de RCM chez l'enfant. On peut discerner une tendance soit à l'accroissement du risque de RCM pour l'atopie et l'épidurale soit à un effet protecteur pour l'allaitement.

5.1.7 Cas non-appariés

Pour les treize cas non appariés, l'âge moyen était de 21 mois, le poids moyen de 10 kilogrammes et la taille moyenne était de 75 centimètres. Dans ce groupe 70% étaient des garçons et 30 % des filles; 62% faisaient de l'atopie; 70% des mamans de ces patients avaient reçu une analgésie épidurale à l'accouchement et les patients ont eu un allaitement moyen de 3 semaines. Les cas non-appariés diffèrent peu des cas appariés pour ces variables.



6. Discussion et conclusion

6.1 Discussion

Les objectifs de cette étude étaient: 1. D'établir l'incidence et d'identifier les facteurs de risque des RCM dans la population pédiatrique de 0 à 4 ans hospitalisée dans les services de médecine pédiatrique et 2. D'identifier les formes de RCM les plus fréquentes dans cette population et les médicaments responsables de ces réactions.

6.1.1 Incidence globale des réactions cutanées médicamenteuses.

Sur une période s'étendant du 1^{er} novembre 1999 au 31 octobre 2001, une incidence de 1,24% a été retrouvée. Elle se rapproche de l'incidence en général comprise entre 0,1 à 3%, rapportée par les études antérieures pour les médicaments prescrits en pédiatrie, compte tenu que le groupe de patients étudiés était très restreint^{17,18}. La sous-notification vérifiée avec la recapture des dossiers par les archivistes a montré que 4 cas/43 (9,3%) n'ont pas été notifiés. Les cas non rapportés

montré que 4 cas/43 (9,3%) n'ont pas été notifiés. Les cas non rapportés sont surtout survenus en fin de semaine où le personnel semblait moins sensibilisé à la pharmacovigilance des RCM et où les durées d'hospitalisation avaient été très courtes.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre recherche bibliographique des informations sur la sous-notification des réactions cutanées médicamenteuses en pédiatrie.

6.1.2 Incidence pour chacun des médicaments imputés.

L'incidence a aussi été calculée pour chacun des médicaments imputés: 6,7% pour la pénicilline G, (ic 95%: 5,9-19,2), 2,16% pour l'ampicilline (ic 95%: 0,8-3,4), 1,62% pour le céfuroxime (ic 95%: 1,2-4,35) et 0,5% pour la gentamicine (ic 95%: 0,4-9,1), lesquels étaient le plus souvent prescrits. Les données d'incidence cumulée que l'on retrouve dans certaines études ont été faites sur la population en général. Le groupe "Boston Collaboration Drug Surveillance" rapporte

pour l'ampicilline (ic 95%: 3,9-5,1), 1,6% pour la pénicilline G (ic 95%: 1,2-2), 1,5% pour les céphalosporines (ic 95%: 0,9-2,1) et 1% pour la gentamicine (ic 95%: 0,5-1,6)¹⁹. La plupart de ces études ont été faites dans les cliniques et le plus souvent avec des médicaments pris par voie buccale tant chez l'adulte que chez l'enfant. La population n'était pas semblable à nos patients et les formes de médicaments utilisées n'étaient pas les mêmes.

6.1.3 Types des RCM.

Les éruptions morbilliformes et les éruptions maculopapulaires sont les formes d'éruptions cutanées le plus fréquemment retrouvées. Elles étaient associées aux antibiotiques, le plus souvent l'ampicilline et le céfuroxime. Ces résultats corroborent les résultats des études préalables sur les RCM en pédiatrie⁸. La plupart des recherches portant sur les RCM chez les enfants regroupent tous les patients âgés de 0 à 18 ans incluant les nouveau-nés et les patients traités en oncologie. Les délais

les nouveau-nés et les patients traités en oncologie. Les délais d'apparition des réactions cutanées médicamenteuses rapportés dans la littérature varient entre 2 à 10 jours et englobent les médicaments utilisés aussi bien sous forme de comprimés que sous forme de suspensions^{14,18,19}.

Il n'y a pas eu d'érythème multiforme ni de syndrome de Stevens Johnson; ces réactions sévères surviennent le plus souvent avec les sulfamidés et les anticonvulsivants. Ces médicaments ont été rarement prescrits aux patients inclus dans l'étude. Les réactions de phototoxicité n'ont pas non plus été retrouvées, étant plutôt rares chez les enfants de 0 à 4 ans car les médicaments habituellement responsables de ces types de réactions sont très peu prescrits dans ce groupe d'âge. La plupart des éruptions cutanées étaient de sévérité mineure à modérée. Il y a eu un cas sévère imputé à la lécithine de Soya utilisée comme excipient dans l'Atrovent aérosol doseur, ce cas sera soumis pour publication.

6.1.4 Pathologies.

Les pathologies le plus souvent responsables des hospitalisations dans la population étudiée étaient des pneumonies, des bronchites et des infections urinaires. Les antibiotiques étaient donc les médicaments les plus souvent prescrits. L'utilisation fréquente de la voie intraveineuse pourrait expliquer partiellement nos délais d'apparition plus courts.

6.1.5 Médicaments le plus souvent en cause.

Les médicaments le plus souvent en cause dans notre population, l'ampicilline et le céfuroxime, étaient aussi le plus souvent prescrits. Les autres études rapportent surtout des RCM avec le céfaclor, l'ampicilline et les sulfamidés^{17,18}.

6.1.6 Facteurs de risque.

Les facteurs de risque retrouvés dans l'étude faite aux Indes sur les RCM en pédiatrie, étaient l'âge, le sexe et l'atopie. La fréquence des

éruptions augmentait avec l'âge. Parmi les cas il y avait 68% de garçons et 32 % de filles et 32 % des cas avaient une histoire d'atopie (asthme, eczéma, rhinite allergique, etc.)²¹. L'âge plus avancé en mois a été retrouvé comme facteur de risque, (OR brut: 1,05; ic95%: 0,99-1,11); p= 0,065. Bien que nous ayons remarqué qu'il y avait plus de garçons parmi les cas, la différence entre les cas et les témoins n'était pas significative (OR brut: 1,75; ic 95%: 0,51-5,98; p= 0,549). Un ratio de cotes ajusté de 4,48 a été retrouvé pour l'atopie chez l'enfant (ic 95%: 0,62-32,17; p= 0,136), il faut mentionner que tous les auteurs ne sont pas certains que l'atopie soit un facteur de risque, puisque le terme atopie regroupe plusieurs pathologies. Pour deux pathologies regroupées sous l'atopie les valeurs suivantes ont été retrouvées: rhinite allergique (OR=4; ic 95%: 0,45-35,79 p=0,375), ici aussi l'étendue de l'intervalle de confiance autour des rapports de cotes pourrait s'expliquer par le petit nombre de cas; eczéma (OR=1,67; ic 95%: 0,40-6,97 p=0,727). Compte tenu du jeune âge des patients, il est possible que les manifestations d'atopie respiratoire ou cutanée n'apparaissent que plus tard. Pour les autres variables, les différences n'étaient pas significatives et le ratio de cotes était égal à 1.

Un effet protecteur a été retrouvé pour l'allaitement maternel. Pour une mesure plus précise, l'allaitement a été compté en semaines. Les cas étaient la plupart du temps plus âgés que les témoins. Malgré le plus jeune âge des témoins, ils ont été allaités sur une période plus longue que les cas (OR:0,93; ic95%: ,85-1,01; p=,116). Pour l'allaitement compté en nombre de semaines nous avons retenu seulement les enfants qui ont reçu uniquement un allaitement maternel avec occasionnellement un biberon avec une formule de lait, ceux qui ont reçu un allaitement prolongé ont reçu des aliments solides à partir de 5 mois. Bien que controversé, il semblerait que l'allaitement maternel procurerait à l'enfant une protection contre les allergies, surtout si l'allaitement est prolongé de 4 à 6 mois^{27,29}. L'allaitement prolongé durant six mois et plus a pu réduire ou retarder l'apparition de phénomènes atopiques comme la dermatite atopique durant les 3 premières années de vie²⁹. Toutefois, la controverse demeure concernant la protection que pourrait apporter l'allaitement comme prévention des allergies³⁰. Plusieurs études n'ont pas un modèle approprié ou ne sont pas bien randomisées ou n'ont pas assez de puissance⁴². Dans les cas d'histoire familiale d'atopie, la diète restrictive empêcherait possiblement l'incidence des maladies atopiques

atopiques chez l'enfant^{27,30}. Les conseils sur l'allaitement devraient s'adapter à chaque cas. Certains auteurs recommandent d'éviter les allergènes autant que possible pendant la lactation tout en gardant une diète bien équilibrée, mais l'effet protecteur d'une diète hypoallergène n'a pas été prouvé⁴³.

L'analgésie épidurale chez la femme enceinte lors de l'accouchement est moins documentée comme facteur de risque pour les RCM chez l'enfant. La morphine ou le fentanyl, en cas d'allergie à la morphine est administrée par cette voie. Nous avons identifié une tendance à l'augmentation du risque de RCM lorsque la mère a reçu une analgésie épidurale à l'accouchement (OR brut: 2; ic95%: 0,75-5,3; p=0,166). Des recherches ont montré que les analgésiques donnés à la mère par épidurale à l'accouchement avaient été retrouvés en quantité significative chez le fœtus^{44,45}. Des études ont montré que l'analgésie épidurale donnée lors de l'accouchement peut causer de la fièvre chez la mère, ce qui augmente de 4 fois plus l'administration d'antibiotiques chez les nouveau-nés³³. Ceci pourrait expliquer le fait que l'analgésie épidurale soit un facteur de risque des RCM.

6.1.7 Biais.

Afin de minimiser les biais qui auraient pu survenir dans la sélection des cas, les médecins et les infirmières nous ont rapporté toutes les éruptions cutanées survenant en cours d'hospitalisation. Le dermatologue qui a identifié le type de la RCM l'a fait à l'aveugle quant aux médicaments pris par le patient. Les infirmières des unités pédiatriques choisies avaient été entraînées à la pharmacovigilance intensive des effets indésirables des médicaments. Seulement les éruptions survenues après que les cas aient reçu les médicaments durant l'hospitalisation ont été retenues.

Avant de commencer l'étude, un prétest a été fait en administrant le questionnaire à une quinzaine de mères afin de vérifier si toutes les questions étaient compréhensibles. Les questions étaient très objectives et comprenaient des informations dont on se souvient facilement comme les allergies, l'histoire de grossesse et d'allaitement. Le dossier-patient a été utilisé comme source d'information pour vérifier

chaque fois que cela était nécessaire les informations recueillies avec le questionnaire. Nous avons utilisé quelques fois plusieurs items pour aller chercher la même information, comme cela a été le cas pour l'histoire de grossesse et l'atopie. Les pathologies aussi bien que les médicaments pris durant la grossesse ont été demandés. Nous avons questionné la mère pour l'atopie en général et pour chacune des pathologies faisant partie de l'atopie. Les médecins traitants et les pharmaciens des patients ont été consultés pour préciser soit les médicaments prescrits durant la grossesse soit les ordonnances prescrites par les pédiatres. Les questions ont toujours été posées par la même pharmacienne faisant partie du projet.

Les témoins ont été choisis dans les mêmes départements de médecine pédiatriques que les cas afin qu'ils soient aussi comparables que possible.

Les cas et les témoins ont été appariés selon le même médicament ayant causé la réaction et selon tous les médicaments concomitants que prenait le cas au moment où il a fait la réaction. Cependant nous avons eu des difficultés à appairier certains cas. Nous

avons donc décidé que les cas qui prenaient un seul médicament seraient appariés avec des témoins qui prenaient le même médicament et d'autres médicaments concomitants. Sachant que les effets indésirables augmentent avec la polymédication, cet appariement n'influencera pas beaucoup la probabilité du risque recherché.

Le choix du modèle de cas imbriqué dans une cohorte nous a permis d'assembler (risk set) les cas et les témoins dans le temps le plus proche de la date index des cas, ce qui a l'avantage d'éliminer l'influence que pourraient apporter les variations saisonnières vu que la plupart des infections traitées sont causées par des virus et des bactéries qui varient avec le temps. Les témoins ont été suivis jusqu'à la date du délai moyen d'apparition d'une RCM par le ou les médicaments qu'ils avaient pris. Les cas et les témoins n'ont pas été appariés pour l'âge, parce que nous voulions savoir si l'âge était un facteur de risque.

6.2 Conclusion.

Cette étude est limitée au groupe d'enfants de 0 à 4 ans à cause des diagnostics différents et conséquemment des médicaments prescrits à cette population par rapport à une population plus âgée et d'autre part pour réduire le biais de mémoire que pourraient avoir les mères au sujet d'événements qui auraient pu se produire durant leur grossesse et la période d'allaitement.

Les recherches faites sur les réactions cutanées médicamenteuses n'ont pas jusqu'ici permis d'identifier avec un modèle approprié les facteurs de risque des RCM chez les enfants.

L'identification des médicaments le plus à risque de causer les RCM, la morphologie, les délais d'apparition ainsi que l'incidence de ces réactions sont autant d'informations qui contribuent à la connaissance des RCM chez les enfants. Ces informations peuvent être un apport au

diagnostic précoce et à l'imputabilité des réactions indésirables aux médicaments.

À ce moment de l'étude nous estimons une incidence cumulée de 1,24% pour les RCM chez les enfants de 0 à 4 ans hospitalisés. Un facteur de risque potentiel tel l'âge plus avancé, des tendances à l'augmentation du risque de RCM par l'atopie personnelle et l'analgésie épidurale lors de l'accouchement et une tendance à la protection par l'allaitement maternel prolongé ont pu être observés en rapport avec la survenue des RCM.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car la petite taille de notre échantillon a pu faire en sorte que des facteurs de risque de RCM n'aient pu être identifiés et par conséquent n'aient pu être pris en compte dans l'analyse multivariée.

La prolongation de l'étude avec inclusion d'un plus grand nombre de cas et de témoins nous permettrait d'apporter plus de précision sur les facteurs de risque et sur l'effet protecteur de l'allaitement prolongé.



Tableau I.: Description des 43 cas rapportés avec les délais d'apparition et l'imputabilité.

Cas	Médicaments imputés	Délais d'apparition en heures	Imputabilités en pourcentage	Appariés
1.	ampicilline	11	80	oui
2.	cloxacilline	5	90	oui
3.	cisapride	24	67	oui
4.	Clavulin	336	80	non
5.	ampicilline	12	85	oui
6.	nembutal	33	66	non
7.	clindamicine	24	80	non
8.	céfuroxime	1	88	oui
9.	céfuroxime	31	80	oui
10.	nystatin	36	78	non
11.	céfuroxime	1	79	oui
12.	cloxacilline	4	80	oui
13.	ampicilline	24	78	oui
14.	ampicilline	24	70	non
15.	insuline	48	66	oui
16.	ampicilline	0.5	79	non
17.	cefotaxime	24	58	oui
18.	cefuroxime	24	65	oui
19.	ampicilline	1,30	66	oui
20.	cefuroxime	18	80	oui
21.	insuline	48	58	oui
22.	gentamicine	42	77	non
23.	gentamicine	1	68	oui
24.	cefuroxime	29	79	oui
25.	ampicilline	1	85	oui
26.	pipéracilline	24	68	non
27.	Clindamicine	0.5	70	oui
28.	ceftriaxone	0.25	86	oui
29.	cloxacilline	48	67	oui
30.	ampicilline	24	78	oui
31.	gentamicine	24	85	oui
32.	ampicilline	48	80	oui
33.	ipratropium	3	90	non

cas	Médicaments imputés	Délais d'apparition en heures	Imputabilités en pourcentage	appariés
34.	Céfuroxime	33	78	non
35.	cefuroxime	48	88	non
36.	ampicilline	17	86	oui
37.	cefuroxime	24	77	oui
38.	cefuroxime	24	78	oui
39.	tobramicine	168	75	non
40.	cefuroxime	24	70	non
41.	ampicilline	1	87	oui
42.	cefuroxime	48	78	oui
43.	penicilline	6	88	oui

Tableau II.: Caractérisations des cas et des témoins

	Cas n=30	Témoins n=30	Bivarié ¹		
			OR	ic95%	p
Variables continues					
Âge moyen (en mois) $\bar{x} \pm \bar{e}$ type	22,3±16,95	16,1±12,80	1,05	(,99-1,11)	0,065
Poids moyen (en kilos) $\bar{x} \pm \bar{e}$ type	11,0±3,76	10,0±3,72	1,10	(,93-1,30)	0,239
Taille moyenne (en cm) $\bar{x} \pm \bar{e}$ type	75,5±21,55	77,6±17,26	0,99	(,96-1,02)	0,606
Moyenne de l'allaitement (en semaines) $\bar{x} \pm \bar{e}$	8,1±9,16	17,3±21,57	0,93	(0,85-1,01)	0,116
Variables catégorielles					
Genre (%)			1,75	(,51-5,98)	0,549
Garçon	56%	46%			
Fille	43,3%	53,8%			
Atopie de l'enfant	53.3%	33%	4,48	(0,62-32,17)	0,136
Médicament de grossesse	33.3%	23.3%	1,75	(,51-5,98)	0,546
Atopie chez la mère	33,3%	33,3%	1,00	(,38-2,66)	1,00
Autre allergie chez la mère	33.3%	46.7%	0,43	(,11-1,66)	0,344
Autre allergie chez le père	36.7%	30%	1,33	(0,46-3,84)	0,791
Atopie chez le père	40%	23.3%	2,67	(0,71-10,05)	0,227
Rhinite allergique enfant	16.7%	6.7%	4,00	(0,45-35,79)	0,375
Eczéma chez l'enfant	26.7%	20%	1,67	(0,40-6,97)	0,727
Vaccination de l'enfant	86.7%	76.7%	2,00	(,50-8,00)	0,508
Allergie au pollen mère	20%	30%	0,57	(0,17-1,95)	0,549
Allergie au graminées mère	13.3%	20%	0,60	(0,14-2,51)	0,747
Asthme chez la mère	20%	16%	2,00...	(0,37-10,92)	0,687
Allergie au pollen père	16.7%	23.3%	0,67	(0,19-2,36)	0,754
Allergie aux poils d'animaux père	13.3%	6.7%	3,00	(0,31-28,84)	0,625
Eczéma chez le père	16.7%	6.7%	4,00	(0,45-35,79)	0,375
Fratrerie	53.3%	60%	0,83	(0,36-1,93)	0,832
Allergie dans la fratrie	16.7%	10%	2,00	(0,37-10,32)	0,687
Analgésie épidurale	73.7%	46.7%	2	(0,75-5,3)	,0166

¹ Régression logistique conditionnelle

Tableau III.: Type des RCM

Éruption	Nombre	Médicaments imputés (pourcentage)
Morbilliforme	11	ampicilline (25%) cloxacilline (8.3%) cisapride (8.3%) pentobarbital (8.3%) céfuroxime (33.3%) insuline (8.3%) céfotaxime (8.3%)
Érythème pigmenté fixe	1	nystatine (100%)
Éruption maculaire	4	ampicilline (25%) clindamycine (25%) gentamicine (50%)
Urticaire	11	ampicilline (9%) cloxacilline (9%) clindamycine (9%) céfuroxime (27.3%) clarythromycine (9%) ceftriaxone (9%) ipratropium avec lécithine de soya (9%)
Pustulose exanthématique aiguë	1	cloxacilline (100%)
Érythrodermie	1	insuline (100%)
Éruption maculopapulaire	14	ampicilline (50%) clindamycine (7%) céfuroxime (36%) pipéracilline (7%) tobramycine (7%)

Tableau IV.: Incidence cumulée et taux d'incidence.

Médicament	nombre. de cas.	Nombre de. sujets à risques	I.C. N=43	ic 95%	Taux d'incidence N=43 /100 p.jours.
Céfuroxime	12	433	2,77%	0,1-4,31	1,10
Ampicilline	11	509	2.16%	0,8-3,4	0,90
Cloxacilline	3	69	4.35%	0,19-1,18	1,0
Gentamycine	2	402	0,49%	0,4-9,1	0,13
Clindamycine	2	69	2.3%	0,7-2,4	0,31
Cefotaxime	1	119	0.84%	1,05-6,8	0,20
Tobramycine	1	30	3.33%	3,09-9,75	0,53
Pénicilline G	1	15	6.66%	5,9-19,2	1.35
Nystatin	1	143	0,69%	0,6-2,06	0,115

Formule utilisée pour calculer l'intervalle de confiance (ic), de la

proportion (IC) : $ic = P \pm 1,96 \sqrt{PQ/n}$; P= la proportion (IC) :

Q=1-P n=nombre de sujets.

Références: Ahlbom A. *Biostatistics for epidemiologists*. Boca Raton (FL):

Lewis Publishers. 1993, 214 p.

Tableau V.:Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque des réactions cutanées médicamenteuses.

Facteur de risque	OR brut	ic 95%	p	OR ajusté	ic 95%	p
Age	1,05	0,99-1,11	0,065	1,04	0,98-1,11	0,118
Atopie	2,66	0,70-10,05	0,147	4,48	0,62-32,17	0,136
Allaitement	0,95	0,90-1,01	0,145	0,93	0,85-1,01	0,116
epidural	2	0,75-5,3	0,166	1,91	0,59-5,51	0,293



Références Bibliographiques.

- 1 Heusghem C, Lagier G, Lechat P. Atteinte de la peau et des phanères.
Dans: Risques et Maladies Liés aux Médicaments. Paris: Masson, 1978:60-68
- 2 Alain H. Conséquences dermatologiques indésirables des médicaments.
Résultat d'une enquête de pharmacovigilance. *Ann Intern med* 1983;134,6:
530-534
- 3 Rougeau JC, Cutaneous reactions. In: Bénichou C. Adverse Drug Reactions. A Practical Guide To Diagnosis and Management. Toronto: Wiley, 1994:31-53
- 4 Swinyer LJ, MD. Determining the Cause of Drug Eruptions. *Dermatol Clin* 1993;1:417
- 5 Ibanez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991;6,6:450-459.
- 6 Smith JM. Adverse reactions to pharmaceutical excipients. *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 1982;1:93-142
- 7 Paultre-Béliveau S. Les réactions indésirables aux excipients en pédiatrie. *Repères. Med Que* 1987;51-55
- 8 Buajordet I, Wesenberg F, Brors O et al. Adverse Drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian University Hospital. *Acta Paediatr* 2002;91:88-94.

- 9 Julien D, Grande S, Faure M. Toxidermies médicamenteuses. Rev Prat 2000;50:2045-2052
- 10 Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. Pharm J 1999;262,13: 357-362
- 11 Orfan NA, Stocker WW. Cutaneous Drug Eruptions P&S Medical Review e 1994;vol 1, No.2
- 12 Goldstein MS, Wintroub BU. Adverse Cutaneous Reactions To Medication Canada : Williams & Wilkins, 1996
- 13 Shin HT, Chang MW. Drug Eruptions in Children. Curr Probl Pediatr Aug 2001;207-234
- 14 Huang SW, Borum PR. Study of Skin Rashes After Antibiotic Use in Young Children Clin Pediatric Oct 1998;601-607
- 15 Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP. Et al. Routine elective penicillin allergy testing in children and adolescents: study of sensitization J Allergy Clin Immunol Jan 1984;76-81
- 16 Mathews KP, Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. J Allergy Clin Immunol 1984;74:558-566
- 17 Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic Rashes in Children. Arch Dermatol 2000;136: July 849-854

- 18 Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Drug Eruptions in Children. In:
Advances in Dermatology vol. 14 Toronto : Mosby, 1999:399-416
- 19 Bigby M. Rate of cutaneous Reactions to Drugs. Arch Dermatol 2001;137:
765-770
- 20 Boulinguez S. Pour la pratique. Rev Prat 2000;50:1334-1337
- 21 Sharma VK, Dhar S. Clinical Pattern of Cutaneous Drug Eruption among
Children and Adolescents in North India Pediatric Dermatol 1995;12:178-
183
- 22 Chosidow O, Exanthèmes médicamenteux. Rev Prat 2000;50:1310- 1313
- 23 Pichler WJ, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T
Cells. Thorax 2000;55,2:S61-S65
- 24 Bonnetblanc JM. Réactions Cutanées Aux Médicaments Chez l'Enfant Ann
Dermatol Venereol 1997;124:339-345
- 25 Bonnetblanc JM, Vaillant L, Wolkenstein P. Facteurs prédisposants Des
Réactions Cutanées Aux Médicaments. Ann Dermatol Venereol 1995;122:
484-486
- 26 Marguery MC. Réactions cutanées aux médicaments Photodermatoses
médicamenteuses. Rev Prat 2000;50:1315-1319

- 27 Saarinen U, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 1995; 346: 1065-1069
- 28 Gdalevich M, Mimouni D, David M, Minouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systemic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45,4:520-527
- 29 Hanson LA, Breastfeeding provides passive and likely longlasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*: 1998;81:523-534
- 30 Rubin DH, Leventhal JM, Krasilnijoff PA et al. Relationship between infant feeding and infectious illness: a prospective study of infants during the first year of life. *Pediatrics* 1990;85:464-471
- 31 Bergmann RL, Diepgent TL, Kusst O, Bergmann KE et al Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp All* 2002;32:205-209
- 32 Sears MR, Greene JM, William AR, Taylor DR et al Longterm relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360: 901-907
- 33 Liberman EL, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD et al. Intrapartum Maternal Fever and Neonatal Outcome. *Pediatrics* 2000; 105: 8-13

- 34 Strom BL Novel Approaches To Pharmacoepidemiology Study Design and Statistical Analysis. In: Brian L Strom. Pharmacoepidemiology 1994:629-645
- 35 Wacholder S. Practical Considerations in Choosing between the Case-Cohort and Nested Case-Control Designs. Epidemiology 1991
- 36 Breslow N. Statistics. Epidemio Rev 2000;22,1:126-130
- 37 Auriche M. Approche bayésienne de l'imputabilité des phénomènes indésirables aux médicaments. Thérapie 1985;40:301-6
- 38 Bate A, Lindquist M, Edwards R et al A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:315-321
- 39 Goodman SN. Toward Evidence-Based Medical Statistics. 2: The Bayes Factor. Ann Intern Med 1999;130,12:1005-1013
- 40 Cobert BL, Biron P. PHARMACOVIGILANCE from A To Z Adverse Drug Event Surveillance. England : Blackwell Science, 2001
- 41 Hennekens CH, Buring JE. Case-Control Studies. In: Epidemiologie In Medicine Toronto Little, Brown and co. 1987;132-152

- 42 Wang EEL. Breastfeeding. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa: Health Canada 1994; 232-42.
- 43 Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999;88:7-12
- 44 Thallon A, Shennan A. Epidural and spinal analgesia and labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13,6:583-7
- 45 Nybell-Lindhl G, Carisson C, Ingemarsson I et al. Maternal and fetal concentrations of morphine after epidural administration during labor. *Anesthesia and Analgesia* 1980;139:20-21



Annexes

PROJET RCM
Hôpital Ste-Justine

QUESTIONNAIRE

No. du sujet.....

No. d'identification du groupe.....

Statut

Cas = 1

Témoins = 2.....

Date de naissance.....

Date de l'interrogatoire.....

Code Postal.....

Genre

Garçon = 1

Fille = 2.....

Taille en cm.....

Poids en kilos.....

Pays de naissance de l'enfant (voir code).....

Pays de naissance de la mère (voir code).....

Pays de naissance du père (voir code).....

Pays ou région de résidence habituelle.....

Scolarité de la mère (en année).....

Langue parlée à la maison

Français:

Oui =1

Non =2.....

Anglais:

Oui = 1

Non = 2.....

Autre langue parlée à la maison:

Oui =1

Non = 2.....

Si autre langue, laquelle (Voir code).....

Maladies

Diagnostic (Voir code).....

Médicaments reçus 1 mois avant l'hospitalisation:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui , quel(s) médicament (s):

Médicament 1.....

Médicament 2.....

Médicament 3.....

Médicament 4.....

Autre (s) maladie(s) 1 mois avant l'hospitalisation:

Oui = 1

Non = 2

Si autre(s) maladie(s), quelle(s) maladie(s):

1 (voir code).....|_|_|

2.....|_|_|

3.....|_|_|

Antécédents personnels

Allaitement maternel :

Avez-vous allaité votre enfant:

Oui = 1

Non = 2.....|_|

Si oui, combien de semaines.....|_|

Avez-vous pris des médicaments pendant l'allaitement:

Oui = 1

Non = 2.....|_|

Si oui, quel(s) médicament(s)

Médicaments 1.....|_|_|

Médicament 2.....|_|_|

Médicament 3.....|_|_|

Médicament 4.....|_|_|

Nutrition

Votre enfant a-t-il toujours eu une bonne alimentation:

Oui = 1

Non = 2.....|_|

Votre enfant a-t-il reçu les aliments suivants:

Lait maternisé:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, quel lait (voir code).....| |

Céréales:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, les céréales ont été commencées à quel âge...| |

Légumes:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, les légumes ont été commencés à quel âge.....| |

Fruits:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, les fruits ont été commencés à quel âge.....| |

Viande:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, la viande a été commencée à quel âge.....| |

Lait homogénéisé:

Oui = 1

Non = 2.....| |

Si oui, le lait a été commencé à quel âge.....| |

Allergies

Votre enfant fait-il des allergies:

Oui = 1

Non = 2.....

Allergie aux médicaments:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, quel(s) médicament(s):

1.....

2.....

3.....

4.....

Si allergie à médicament(s) quelle(s) réaction(s):

1.....

2.....

3.....

Votre enfant fait-il des allergies aux aliments:

Oui = 1

Non = 2

Si oui, Quel(s) aliment(s):

1.....

2.....

Si allergie à un aliment, quelle réaction:

1.....

2.....

Autres allergies.

Votre enfant fait-il des allergies aux produits suivants:

Poussière:

Oui = 1

Non = 2.....

Pollen:

Oui = 1

Non = 2.....

Poils d'animaux:

Oui = 1

Non = 2.....

Graminées:

Oui = 1

Non = 2.....

Moisissures:

Oui = 1

Non = 2.....

Atopie

Votre enfant fait-il des maladies allergiques:

Oui = 1

Non = 2.....

Asthme:

Oui = 1

Non = 2.....

Si asthme, depuis quel âge.....

Asthme résolu:

Oui = 1

Non = 2.....

Rhinite allergique:

Oui = 1

Non = 2.....

Conjonctivite:

Oui = 1

Non = 2.....

Eczéma

Oui = 1

Non = 0.....

Urticaire

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, durée:

> 1 semaine = 1

< 1 semaine = 2.....

Immunisation

Votre enfant a-t-il été vacciné:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui quel vaccin:.....

DCT,HIB. Polio:

Oui = 1

Non = 2.....

RRO:

Oui = 1
Non = 2.....

Varicelle:

Oui = 1
Non = 2.....

Méningite:

Oui = 1
Non = 2.....

BCG:

Oui = 1
Non = 2.....

Autres:

Oui = 1
Non = 2.....

Si autres, quel(s) vaccin(s):

1.....

2.....

3.....

Votre enfant a-t-il fait une réaction à un vaccin:

Oui = 1
Non = 2.....

Si réaction au vaccin, quel vaccin.....

Si réaction à un vaccin, quelle réaction.....

Maladie chronique

Votre enfant est-il atteint d'une maladie chronique:

Oui = 1

Non = 2.....

Si maladie chronique, quelle maladie:

1.....

2.....

3.....

Antécédents obstétricaux.

La grossesse a duré combien de semaines:.....

Type d'accouchement:

Quel type d'accouchement avez-vous eu:

Vaginal:

Oui = 1

Non = 2.....

Césarienne:

Oui = 1

Non = 2.....

Avez-vous eu une analgésie durant l'accouchement:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, quelle analgésie:

Épidurale:

Oui = 1

Non = 2.....

Anesthésie générale:

Oui = 1

Non = 2.....

Si analgésie, quel produit:

1.....

2.....

Médicaments durant la grossesse.

Avez-vous pris des médicaments durant la grossesse:

Oui = 1

Non = 2.....

Si vous avez pris des médicaments durant la grossesse quel(s) médicament(s):

1.....

durant quel trimestre.....

2.....

durant quel trimestre.....

3.....

durant quel trimestre.....

Pathologie durant la grossesse.

Avez-vous été malade durant la grossesse:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, quelle maladie:

Diabète de grossesse:

Oui = 1

Non = 2.....

Hypertension:

Oui = 1

Non = 2.....

Anémie:

Oui = 1

Non = 2.....

Asthme:

Oui = 1

Non = 2.....

Infections:

Oui = 1

Non = 2.....

Autres maladies durant la grossesse:

1.....

2.....

3.....

Antécédents familiaux

Mère

Quel âge avez-vous.....

Faites-vous des allergies:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, faites-vous des allergies aux médicaments:

Oui = 1

Non = 2.....

A quel(s) médicament(s):

1..... [] [] [] []

2..... [] [] [] []

3..... [] [] [] []

Si allergie aux médicaments, quelle réaction:

1..... [] [] [] []

2..... [] [] [] []

3..... [] [] [] []

Allergie alimentaire

Faites-vous des allergies aux aliments:

Oui = 1

Non = 2..... []

Si, oui quel(s) aliment(s)

1..... [] [] [] []

2..... [] [] [] []

3..... [] [] [] []

Si allergie alimentaire, quelle réaction:

1..... [] [] [] []

2..... [] [] [] []

3..... [] [] [] []

Allergies aux produits.

Faites-vous des allergies à un des produits suivants:

Poussière:

Oui = 1

Non = 2

Pollen:

Oui = 1

Non = 2.....

Poils d'animaux:

Oui = 1

Non = 2.....

Graminées:

Oui = 1

Non = 2.....

Moisissures:

Oui = 1

Non = 2.....

Autres:

Oui = 1

Non = 2

Si autre produit, lequel.....

Si allergies aux produits, quelle réaction:

1.....

2.....

3.....

Atopie

Faites-vous des maladies allergiques:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, avez-vous un des problèmes suivants:

Asthme:

Oui = 1

Non = 2.....

Rhinite allergique:

Oui = 1

Non = 2.....

Conjonctivite allergique

Oui = 1

Non = 2.....

Eczéma:

Oui = 1

Non = 2.....

Urticaire:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, quelle en est la durée:

< 1 semaine = 1

> 1 semaine = 2..... **Père biologique**Quel âge a le père:.....

Le père fait-il des allergies:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, fait-il des allergies aux médicaments:

1..... 2..... 3.....

Si allergie aux médicaments, quelles réactions:

- 1.....
- 2.....
- 3.....

Allergie alimentaire.

Le père fait-il des allergies aux aliments:

Oui = 1

Non = 2.....

Si allergie aux aliments, quels aliments:

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

Si allergie aux aliments, quelles réactions:

- 1.....
- 2.....
- 3.....

Allergies aux produits:

Le père fait-t-il des allergies à un des produits suivants:

Poussière:

Oui = 1

Non = 2.....

Pollen:

Oui = 1

Non = 2.....

Poils d'animaux:

Oui = 1

Non = 2.....

Graminées:

Oui = 1

Non = 2.....

Moisissures:

Oui = 1

Non = 2.....

Autres.....

Si le père fait des allergies à un produit, quelles réactions:

1.....

2.....

3.....

Atopie

Le père fait-il des maladies allergiques:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, a-t-il un des problèmes suivants:

Asthme

Oui = 1

Non = 2.....

Rhinite allergique:

Oui = 1

Non = 2.....

Conjonctivite allergique:

Oui = 1

Non = 2.....

Eczéma

Oui = 1

Non = 2:.....

Urticaire:

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, quelle en est la durée:

➤ 1 semaine = 1

< 1 semaine = 2.....

Fratrie

Avez-vous d'autres enfants

Oui = 1

Non = 2.....

Si oui, combien d'enfants..... .

Quel rang votre enfant occupe dans la fratrie, 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème}

Les autres enfants font-ils des allergies:

Oui = 1

Non = 2.....

ANNEXE II

Témoins

Note aux témoins

Projet RCM
Hôpital Sainte-Justine
3175 Chemin de la côte Ste-Catherine
Tel.: (514) 345-4931

Nous vous remercions d'avoir participé à notre projet sur les Réactions Cutanées Médicamenteuses (RCM). Si à la suite de cet interrogatoire votre enfant développait une réaction cutanée voulez-vous communiquer cette information en appelant l'infirmière assistante du département où votre enfant à été hospitalisé.

Merci de votre collaboration.
Solange Béliveau
M.Sc.pharm.

Projet RCM**DERMATOLOGIE****HISTOIRE ET EXAMEN DE LA RÉACTION CUTANÉE**Date de la réaction cutanée..... Heure de la réaction cutanée am. ou pm.....**TYPE DE LA RÉACTION CUTANÉE****Érythme**

Oui = 1

Non = 2.....Surface corporelle en % (voir localisation topographique).....**Éruptions maculaires**

Oui = 1

Non = 2.....Surface corporelle en %.....**Éruptions maculopapulaires**

Oui = 1

Non = 2.....Surface corporelle en %.....**Pustules**

Oui = 1

Non = 2.....Surface corporelle en %.....

Bulles

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %.....| |

Érosions

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %| |

Purpura

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %| |

Orties

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %| |

Exfoliations

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %| |

Lésions en cocarde ou cible

Oui = 1

Non = 2.....| |

Surface corporelle en %| |

Atteintes muqueuses

Conjonctivite:

Oui = 1
Non = 2.....|

Bouche:

Oui = 1
Non = 2.....|

Nez:

Oui = 1
Non = 2.....|

Vulve:

Oui = 1
Non = 2.....|

Vagin:

Oui = 1
Non = 2.....|

Anus:

Oui = 1
Non = 2.....|

Gland:

Oui = 1
Non = 2.....|

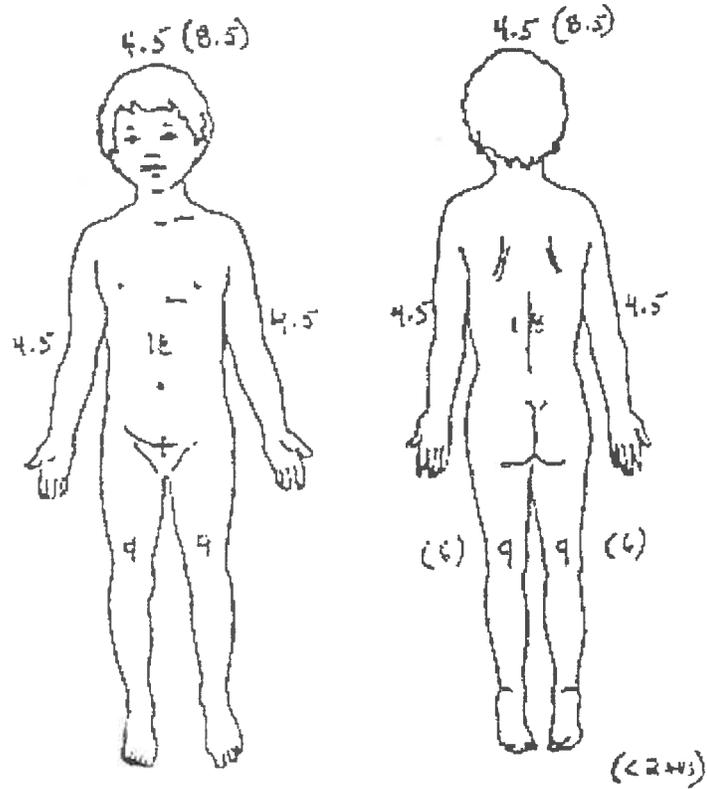
Ongles:

Oui = 1
Non = 2.....|

Cheveux:

Oui = 1
Non = 2.....|

LOCATION TOPOGRAPHIQUE:



BIOPSIES CUTANÉES:

Histo:

Oui = 1
Non = 2.....

IFD:

Oui = 1
Non = 2.....

ME:

Oui = 1
Non = 0.....

FSC:

Oui = 1
Non = 2.....

Sed:

Oui = 1
Non = 2.....

TEST DE LA FONCTION HÉPATIQUE:

Oui = 1
Non = 0.....

TEST DE LA FONCTION RÉNALE:

Oui = 1
Non = 2.....

Diagnostic de la réaction cutanée: (voir légende).....

Date de l'examen.....

Heure de l'examen

Diagnostic (légende):

Érythème = 1

Éruption maculaire = 2

Éruption maculopapulaires = 3

Éruption morbiliforme = 4

Érythème pigmenté fixe = 5

Stevens-Johnson (SJS) = 6

Dermite Exfoliatrice = 7

Éruption vésiculobulleuse = 8

Érythrodermie = 9

Érythème noueux = 10

Purpura = 11

Trouble pigmentaire = 12

Urticaire = 13

Érythème polymorphe = 14

Nécrolyse Épidermique Toxique = 15

Vasculite leucocytoclasique = 16

Pustulose érythémateuse aigue = 17

Éruption eczémateuse = 18

Nécrolyse hémorragique = 19

Potosensibilité = 20

Éruption lichénoïde = 21

Atrophie (vergetures, atrophie épidermique, lipoatrophie) = 22

Atteinte de ongles (lignes de Beau tec..) = 23

Allopécie = 24

Hypertrichose = 25

INFORMATIONS AUX PARENTS ET CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES RÉACTIONS CUTANÉES
MÉDICAMENTEUSES CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE 0 À 4 ANS HOSPITALISÉS
DANS UN HÔPITAL DE SOINS TERTIAIRES

1. But de l'étude

- Déterminer l'incidence (la fréquence) des réactions cutanées médicamenteuses (des allergies aux médicaments) survenant chez des enfants âgés de 0 à 4 ans hospitalisés dans un hôpital pédiatrique de soins spécialisés.
- Identifier les facteurs pouvant prédisposer un enfant à des réactions cutanées médicamenteuses (caractéristique du patient: allergies, réactions à des médicaments etc, caractéristiques du(des) médicament(s) reçu(s): dose, durée d'administration etc).
- Éventuellement, après avoir identifié ces facteurs, nous aimerions être en mesure de faire des recommandations qui réduiront la fréquence de ces réactions aux médicaments et leur sévérité.

2. Méthode de l'étude

- Tout enfant âgé de 0 à 4 ans, hospitalisé dans une unité de médecine (non chirurgicale), présentant une éruption cutanée lors de son hospitalisation pourra être inclus dans l'étude avec l'accord des parents.

L'étude consiste en une révision du dossier médical en rapport avec les événements entourant l'hospitalisation de l'enfant et les motifs d'administration du(des) médicament(s). Ensuite, un questionnaire détaillé portant sur les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, sur les événements et les médicaments pris au cours du mois sera administré au(x) parent(s).

Le recueil des informations et le questionnaire seront effectués par une pharmacienne.

Finalement, un examen cutané complet de l'enfant sera fait y compris des muqueuses, des cheveux, des ongles par un(e) spécialiste en dermatologie. Pour fins de comparaison et de calculs statistiques, un groupe contrôle sera aussi évalué. Il s'agira d'enfant du même âge, ayant reçu le(s) même(s) médicament(s) mais n'ayant pas présenté de réaction cutanée médicamenteuse. Le même questionnaire sera administré aux parents et enfants de ce groupe. Ce groupe sera identifiée à partir des données de la pharmacie de l'hôpital.

