

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE GENERALE**

présentée et soutenue publiquement

par

**Raphaël BISSUEL**

Le 25 juin 2013

**Conformité des prescriptions pédiatriques à l'AMM en Médecine  
Générale et Effets Indésirables Médicamenteux**

Directrices de Thèse :

Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE, Dr Brigitte ESCOURROU

**JURY**

Mr le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC	Président
Mr le Professeur Stéphane OUSTRIC	Assesseur
Mr le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN	Assesseur
Mme le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE	Assesseur
Mme le Docteur Brigitte ESCOURROU	Assesseur



## TABLEAU DU PERSONNEL HU

### Des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier

au 1<sup>er</sup> Septembre 2012

#### Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER G.
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER F.
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PASCAL JP
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

#### Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R.(C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O.R.L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASEHMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E.)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch.	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct..
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologique Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E.)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E.)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (CE)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E.)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E.)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E.)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD J.P.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologie
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS. Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
Mme LAPRIE A.	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique

**M.C.U.**

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.  
 Dr STILLMUNKES A  
 Dr. BRILLAC Th  
 Dr. ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
 Dr BISMUTH M  
 Dr BOYER P.

## Table des matières

Abréviations .....	3
I. Le médicament et l'enfant.....	4
A. Introduction .....	4
B. Particularités pédiatriques.....	4
1. Particularités pharmacologiques .....	4
2. Les essais cliniques pédiatriques .....	5
3. Règlementation européenne.....	5
C. La prescription hors AMM.....	7
1. Une problématique au quotidien.....	7
2. Causes de prescription hors AMM chez l'enfant.....	7
D. Particularités des effets indésirables médicamenteux chez l'enfant.....	9
E. Sécurité d'emploi des médicaments chez l'enfant : nécessité d'une surveillance spécifique .....	10
F. Problématique : la prescription hors AMM chez l'enfant est-elle un facteur de risque d'effet indésirable médicamenteux en médecine générale ?.....	11
II. Etude réalisée .....	13
A. Objectifs .....	13
1. Objectif principal .....	13
2. Objectifs intermédiaires .....	13
B. Matériel et méthode .....	14
1. Population d'étude et modalités de recueil des données.....	14
2. Données recueillies .....	15
3. Calcul du nombre de sujets nécessaire .....	18
4. Plan d'analyse .....	19
5. Aspects réglementaires .....	20

C.	Résultats .....	21
1.	Caractéristiques des consultations .....	21
2.	Caractéristiques des patients .....	21
3.	Caractéristiques des prescriptions.....	22
4.	Les effets indésirables médicamenteux .....	34
D.	Discussion.....	41
1.	Mise en perspective de nos résultats.....	41
2.	Comparaison avec l'étude de B. Horen et al. ....	47
3.	Biais possibles et validité externe de notre étude .....	48
4.	Perspectives .....	49
III.	Conclusion.....	50
IV.	Bibliographie .....	51
V.	Annexes.....	53
	Annexe 1 : Masque de saisie.....	53
	Annexe 2 : Questionnaire papier.....	55
	Annexe 3 : Plaquette d'information remise aux internes .....	57
	Annexe 4 : Classification ATC .....	62
	Annexe 5 : Détermination de l'imputabilité intrinsèque selon la méthode française (27).....	63
	Annexe 6 : Exposition au médicament selon la classe ATC.....	64
	Annexe 7 : Exposition au médicament selon la classe ATC 2 <sup>e</sup> niveau par classe d'âge .....	65
	Annexe 8 : Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites pour chaque classe d'âge .....	66

## **Abréviations**

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Médicaments et produits de santé

ATC : classification internationale des médicaments « Anatomic Therapeutic Chemical »

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10<sup>e</sup> révision

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMA : European Medicines Agency

GP : Stage ambulatoire en Gynécologie et Pédiatrie

IC : Intervalle de Confiance à 95%

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

RC : Rapport de Cote

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SASPAS : Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoire Supervisé

# **I. Le médicament et l'enfant**

## **A. Introduction**

Au cours de mes études, aussi bien en cours théorique qu'en stage pratique, j'ai été confronté de façon courante, en médecine spécialisée hospitalière aussi bien qu'en médecine générale, à la prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). C'est en stage de pédiatrie à l'hôpital d'Albi que j'ai pu particulièrement mesurer la part importante de cette pratique.

## **B. Particularités pédiatriques**

### **1. Particularités pharmacologiques**

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. Son organisme possède un métabolisme particulier qui évolue au cours de sa maturation, influant sur chaque étape de la pharmacocinétique du médicament (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), source de modifications pharmacodynamiques (1-4). Ainsi l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments sont modifiées selon le stade de maturation de l'organisme. Ils diffèrent donc pour chaque classe d'âge.

Les particularités pharmacocinétiques obligent à déterminer la posologie selon chaque classe d'âge. Un simple calcul linéaire en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle de l'enfant n'est pas toujours adapté. Chez le nouveau-né les capacités d'élimination sont diminuées et le volume de distribution est augmenté ; ce qui nécessite des doses unitaires proches de celles de l'adulte mais un espacement plus large des doses. Chez le nourrisson le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand nécessitent une dose unitaire plus élevée associée à un intervalle de dose plus court que chez l'adulte.

La non prise en compte des éléments pharmacocinétiques peut rendre un médicament particulièrement toxique. Par exemple, chez le nouveau-né, les sulfamides se trouvent en compétition sur les sites de fixation de la bilirubine sur l'albumine, entraînant une augmentation des taux de bilirubine non conjuguée dans le sang fœtal et un risque d'ictère nucléaire.

La pharmacodynamie des médicaments peut aussi être modifiée. Certains médicaments peuvent altérer les mécanismes de croissance et de maturation spécifiques à

l'enfant. On éte décrits par exemple : retard de croissance dû aux corticoïdes, dyschromie dentaire associée aux cyclines, retentissement sur le développement psychomoteur du valproate de sodium.

La forme galénique doit être adaptée aux enfants. En effet la plupart des formes solides (comprimé, gélule ou capsule molle) sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de six ans en raison du risque de fausse route. Les médicaments à inhaler nécessitent une chambre d'inhalation avant 8 ans, les aérosols doseurs n'étant indiqués qu'après cet âge.

Les nouveau-nés et les nourrissons peuvent être exposés accidentellement ou non à un médicament par transmission in utéro ou par l'allaitement maternel. Ces types d'exposition sont d'autant plus délicats à étudier que le double métabolisme du médicament est complexe.

## **2. Les essais cliniques pédiatriques**

Ils sont peu nombreux car ils posent plusieurs problèmes :

- Sur le plan éthique avec notamment le problème du consentement qui doit être obtenu des deux parents et de l'enfant selon son âge (2).
- Sur le plan méthodologique les essais cliniques chez les enfants posent des problèmes particuliers car il est difficile de constituer des groupes homogènes d'enfants suffisamment nombreux pour répondre aux exigences scientifiques : les enfants sont moins malades que les adultes et ils se subdivisent en plusieurs sous-catégories d'âge. Il est également très difficile de leur imposer des examens invasifs ou répétés. Le recrutement est d'autant plus difficile que les maladies sont rares. Les outils d'évaluation ne sont pas toujours adaptables à l'enfant.
- Sur le plan économique, la rentabilité de ces essais est souvent faible car le marché potentiel est restreint et l'investissement financier est lourd.

## **3. Règlementation européenne**

Les freins éthiques et méthodologiques étant inéluctables, c'est sur le plan économique que l'agence européenne du médicament (EMA) a voulu faciliter les essais cliniques chez l'enfant en éditant un règlement pour faciliter le développement des médicaments pédiatriques (5).

Au centre du dispositif se situent les Plans d'Investigations Pédiatriques (PIP) qui doivent être soumis au comité pédiatrique de l'EMA. Ils s'appliquent pour toute demande d'AMM pour un nouveau médicament ainsi que pour les demandes de nouvelles formulations ou voies d'administration ou indications pour des médicaments encore couverts par un brevet.

Ainsi depuis juillet 2008 les industriels ont l'obligation de procéder à des travaux de recherche pédiatrique pour chaque médicament élaboré pour les adultes et présentant une utilisation possible chez l'enfant. Des dérogations sont accordées si le médicament concerné n'est « probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique », si la maladie n'existe pas chez les enfants ou si le médicament concerné « ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants ».

Les laboratoires pharmaceutiques présentant un PIP en retirent plusieurs avantages :

- Pour les nouveaux médicaments et ceux encore couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection : prolongation de six mois du certificat complémentaire de protection.
- Pour les médicaments tombés dans le domaine public : les laboratoires peuvent demander une AMM en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) qui offre une protection des données pendant dix ans, voir deux années supplémentaires si le médicament concerne une maladie rare.

Ces mesures ont eu un effet favorable puisque le nombre d'essais cliniques pédiatriques a été significativement augmenté. Ainsi la pharmacopée pédiatrique s'enrichissant, le recours à la prescription hors AMM par voie de conséquence devrait diminuer.

Un élément joue en faveur de la pédiatrie ambulatoire : la grande majorité des consultations pédiatriques réalisées par les médecins généralistes concernent des pathologies bénignes et fréquentes ou des actes de prévention. Elles suscitent par leur volume l'intérêt de l'industrie pharmaceutique et par conséquent le développement de spécialités pédiatriques appropriées.

## **C. La prescription hors AMM**

### **1. Une problématique au quotidien**

Le recours à la prescription hors AMM est particulièrement important en pédiatrie : 16 à 62% des prescriptions en milieu hospitalier, et tout de même 11 à 37% en ambulatoire (6).

La prévalence du hors AMM est majorée dans certaines spécialités comme l'ophtalmologie, la cardiologie, la dermatologie. Elle est également augmentée chez les enfants qui consultent plus souvent leur médecin généraliste, chez ceux qui reçoivent plus de prescriptions et chez ceux qui ont recours à plus de consultations spécialisées (7-9).

L'évaluation du rapport bénéfice/risque inhérente à toute prescription est difficile en dehors du cadre de l'AMM : l'efficacité n'est pas certaine (elle n'est pas toujours prouvée scientifiquement et est alors supposée de façon empirique) et le risque d'effet indésirable médicamenteux (EIM) lié à la prescription est mal connu.

Elle met en jeu la responsabilité juridique du prescripteur. En effet, il doit pouvoir justifier par des arguments scientifiques le recours à la prescription hors AMM et non par de simples habitudes de prescriptions basées sur une efficacité supposée.

### **2. Causes de prescription hors AMM chez l'enfant**

Le manque de médicaments pédiatriques validés disponibles pousse les prescripteurs à sortir de l'AMM, par « nécessité » :

- pour l'indication : par extrapolation d'indications voisines (ex : utilisation des antihistaminiques pour l'asthme allergique, alors qu'ils sont indiqués pour l'urticaire et la rhinite allergique) ou bien en exploitant un effet collatéral du médicament (ex : utilisation des antihistaminiques comme traitement symptomatique du prurit).
- pour une autre classe d'âge : médicaments destinés à des enfants plus âgés ou l'adulte. Par exemple, la carence en psychotropes ou en médicaments à visée cardiologique « oblige » les praticiens à utiliser des médicaments réservés à l'adulte, même s'il faut déconditionner les médicaments puis les reconditionner pour pouvoir les administrer aux enfants. Autre exemple : des médicaments destinés à l'usage parentéral sont administrés par voie orale afin de pouvoir fractionner les

doses avec le plus de précision possible. Cette pratique concerne particulièrement le milieu hospitalier. Elle expose au risque d'erreur de dose à la fois par l'absence de données sur la biodisponibilité effective du médicament lorsque la voie d'administration diffère de celle validée et par le risque d'erreur dans la préparation du produit.

La spécificité pédiatrique favorise les erreurs :

- Erreurs de la part du prescripteur :

La prescription en pédiatrie est plus complexe que chez l'adulte. La posologie doit être particulièrement bien adaptée, selon chaque classe d'âge. Le calcul de dose est nécessaire au moins en fonction du poids, de l'âge ou bien de la surface corporelle. Il est source d'erreurs de posologie au quotidien (10). Certaines spécificités pharmacologiques pédiatriques et les modifications d'AMM (qui sont relativement fréquentes pour les médicaments pédiatriques) ne sont pas toujours bien connues des médecins.

Ces erreurs peuvent être limitées par la consultation systématique du RCP ou par l'aide informatisée à la prescription.

- Erreurs dans la préparation du médicament en cas de déconditionnement-reconditionnement du médicament (10, 11).
- Erreurs dans la délivrance du médicament lorsque la forme galénique est mal adaptée (par exemple les sirops prescrits en cuillères à café ou à soupe). De plus, les parents constituent un intermédiaire entre le prescripteur et l'enfant, lui aussi possible source d'erreur.

## **D. Particularités des effets indésirables médicamenteux chez l'enfant**

La sécurité d'emploi des médicaments est difficilement extrapolable de l'adulte à l'enfant en raison des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'enfant. En effet l'expression des EIM en qualité, sévérité, gravité, fréquence peut varier entre l'adulte et l'enfant, avec d'éventuelles spécificités pour chaque classe d'âge (3).

Les effets indésirables peuvent être retardés avec des conséquences dont la sévérité est spécifique à l'enfant. Par exemple : retard de croissance dû aux corticoïdes, dyschromie dentaire associée aux cyclines, retentissement sur le développement psychomoteur du valproate de sodium.

Malgré un risque théorique accru, la sécurité d'emploi des médicaments est meilleure chez les enfants (généralement moins malades et moins consommateurs de médicaments que les adultes). D'après l'enquête française réalisée par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en 2007 l'incidence des hospitalisations pour EIM est de 1,35% (0,54%-2,78%) avant 16 ans ; 3,29% (2,4%-4,18%) entre 16 et 64 ans ; 4,91% (3,78%-6,03%) après 65 ans (12).

## **E. Sécurité d'emploi des médicaments chez l'enfant : nécessité d'une surveillance spécifique**

Dans les essais pédiatriques, les effectifs sont réduits au maximum et leur durée est limitée pour des raisons pratiques, économiques et éthiques. Les connaissances au moment de la commercialisation du médicament sont donc incomplètes notamment pour les effets indésirables les plus rares et ceux qui apparaissent avec retard.

Pour les médicaments utilisés hors AMM ou sans AMM, qu'ils soient prescrits ou pris en automédication, la sécurité de leur emploi n'est pas évaluée. C'est seulement après utilisation que sont constatés leurs effets indésirables.

La pharmacoépidémiologie a pour rôle l'évaluation épidémiologique en conditions réelles de l'efficacité, du risque et de l'usage des médicaments commercialisés. La pharmacovigilance est en charge de la détection des EIM, de la mise à jour de l'information sur les EIM connus, de l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans l'utilisation des médicaments et de la diffusion d'informations aux professionnels de santé. Ces deux disciplines ont donc une importance capitale en pédiatrie. Les études prospectives restent les plus pertinentes pour étudier les EIM car elles limitent le biais de sous-notification (13).

Dans l'actualité récente, grâce aux études de pharmacovigilance, plusieurs produits d'usage courant en médecine générale chez l'enfant ont été restreints, voire retirés du marché par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Médicaments et produits de santé) après réévaluation du rapport bénéfice/risque :

- La quasi-totalité des antitussifs ont été retirés pour les enfants de moins de 30 mois depuis 2 ans : retrait des suppositoires à base de terpènes en février 2012 en raison du risque convulsif ; contre-indication des mucolytiques et mucofluidifiants chez les enfants de moins de 2 ans en 2010 suite à plusieurs cas d'encombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite aiguë du nourrisson ; contre-indication des médicaments antitussifs antihistaminiques H1 de 1ère génération et du fenspiride utilisés dans le traitement de la toux chez l'enfant de moins de deux ans en 2011 en raison de dépressions respiratoires et de troubles neuropsychiatriques.
- La mequitazine a été mise sous surveillance depuis 2011 pour plusieurs cas d'augmentation de l'intervalle QT.
- Le métoprolol est responsable d'un risque de syndrome extrapyramidal plus élevé chez l'enfant. Il est contre-indiqué avant 18 ans depuis février 2012.

## **F. Problématique : la prescription hors AMM chez l'enfant est-elle un facteur de risque d'effet indésirable médicamenteux en médecine générale ?**

Chez l'adulte, des facteurs de risque d'effet indésirable médicamenteux ont été définis : grand âge, polymédication, maladie sous-jacente complexe, alors que chez l'enfant, en dehors de la polymédication, ils sont mal connus (14, 15).

En dehors du cadre de sécurité imposé par l'AMM, nous sommes en droit de supposer que la prescription hors AMM comporte plus de risque d'effet indésirable médicamenteux. Bien que les définitions et les méthodologies employées varient, plusieurs études ont essayé d'établir le lien potentiel entre exposition à la prescription hors AMM ou sans AMM et survenue d'EIM (7).

Des études prospectives en pédiatrie ambulatoire :

- En 1985, M.S. Kramer et al. ont relevé un lien entre dose journalière supérieure à celle recommandée par le RCP et survenue d'EIM en pédiatrie libérale au Canada (16).
- En 2001, B. Horen et al. ont mené une étude prospective sur la conformité des prescriptions à l'AMM et les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie ambulatoire. Cette étude a retrouvé un lien significatif entre la prescription hors AMM et le risque d'EIM (RR ajusté 3,44 (IC 95% : 1.26- 9.38)) (17).

Des études prospectives en milieu hospitalier :

- En 1999, S. Turner et al. ont réalisé une étude prospective en service hospitalier de pédiatrie au Royaume-Uni retrouvant une incidence d'EIM supérieure chez les enfants exposés à la prescription hors AMM mais sans lien statistiquement significatif (11).
- En 2001, P. Impicciatore et al. ont réalisé une étude prospective sur les EIM responsables d'hospitalisations et ceux survenant chez les enfants hospitalisés. Ils ont retrouvé une part importante d'EIM imputables à des prescriptions hors AMM, sans pouvoir conclure statistiquement en raison de la petite taille de l'échantillon (15).
- En 2008, D. Santos et al. ont réalisé une étude prospective relevant les EIM survenant chez des enfants hospitalisés dans un service de pédiatrie au Brésil. Ils ont établi un lien significatif entre exposition au hors AMM et EIM avec un Risque Relatif de 2,44 (IC 95% : 2,12- 2,89) (18).

Des études rétrospectives sur les effets indésirables déclarés aux services de pharmacovigilance :

- Des études ont retrouvé une incidence d'EIM supérieure chez les enfants exposés au hors AMM, sans pour autant afficher un lien statistiquement significatif (19, 20).
- En 2011, une étude suédoise rétrospective sur les bases de données nationales de pharmacovigilance des années 2006 et 2007 et sur le registre national des prescriptions, a relevé elle aussi un risque d'EIM majoré chez l'enfant exposé à la prescription de médicaments n'ayant pas d'AMM pédiatrique avec un Risque Relatif significatif de 3.44 (IC 95%: 2.67-4.43). Ce risque était supérieur à celui retrouvé chez l'adulte (21).

Peu d'études ont recherché une association entre prescription hors AMM et survenue d'EIM auprès des médecins généralistes, alors qu'en France ils sont les principaux prescripteurs chez l'enfant (22, 23).

## **II. Etude réalisée**

Il s'agit d'une enquête prospective observationnelle menée en coopération entre le département de Médecine Générale du Professeur Oustric et le département de Pharmacologie Clinique de Toulouse du Professeur Montastruc visant à évaluer l'incidence des effets indésirables chez l'enfant de moins de 16 ans, en médecine générale ambulatoire, selon le respect ou non de l'AMM, par l'étude des prescriptions d'un échantillon de médecins généralistes de la région Midi-Pyrénées. Elle a été réalisée de mars à juillet 2011 en région Midi Pyrénées avec le concours des internes en médecine générale en stage ambulatoire et leurs maîtres de stage.

### **A. Objectifs**

#### **1. Objectif principal**

Estimer l'incidence des effets indésirables médicamenteux (EIM) selon la conformité des prescriptions à l'AMM en Médecine Générale ambulatoire.

#### **2. Objectifs intermédiaires**

- Décrire les caractéristiques des prescriptions et la typologie du hors AMM.
- Décrire les effets indésirables.
- Comparer nos résultats à ceux recueillis lors d'une étude similaire réalisée en 2001.

## **B. Matériel et méthode**

Nous avons adopté la méthodologie déjà éprouvée en 2001 par B. Horen et le service de Pharmacologie Clinique de Toulouse à la différence que la population ciblée est exposée aux prescriptions de médecins généralistes et non à celles de pédiatres.

### **1. Population d'étude et modalités de recueil des données**

#### ***a) La population ciblée***

Ce sont les patients de moins de 16 ans qui consultent au cabinet de médecine générale, quel que soit le motif de consultation, dans la Région Midi-Pyrénées.

#### ***b) Les investigateurs***

Il s'agit de 38 internes de médecine générale en stage ambulatoire chez le praticien en région Midi-Pyrénées. 20 étaient en stage SASPAS (Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoire Supervisé) et 18 étaient en stage ambulatoire GP (Gynécologie-Pédiatrie).

Leur rôle a été d'inclure les enfants de moins de 16 ans au fur et à mesure des consultations, quel que soit le motif de leur venue, sans aucune sélection, de relever les diagnostics établis, les prescriptions médicamenteuses réalisées. Les parents ont été informés de la nécessité de reconsulter ou d'appeler en cas d'effet indésirable survenant dans les 10 jours suivant la consultation.

Les internes en stage SASPAS, jeunes médecins prescripteurs, ont relevé leurs prescriptions et celles de leurs maîtres de stage, alors que les internes en stage GP, non prescripteurs, ont relevé uniquement les prescriptions de leurs maîtres de stage.

#### ***c) Saisie des données***

La saisie a été faite grâce au logiciel EpiData Entry 3.1. Le masque de saisie que nous avons réalisé contenait les champs suivants : renseignements généraux sur l'enfant (date de naissance, sexe, poids, premières lettres du nom et du prénom et date de consultation), le ou les motifs de consultation, les médicaments prescrits à l'enfant avec en regard : l'indication, la posologie et la voie d'administration ainsi que le descriptif de l'effet indésirable s'il y en avait un. ([Annexe 1](#))

Des questionnaires papier ont été distribués aux internes. Ils contenaient l'ensemble des champs du masque de saisie, afin qu'ils puissent recueillir les informations au cabinet pour compléter leurs fichiers informatiques ultérieurement si cela leur était utile. (Annexe 2)

*d) Mise en place de l'étude*

Dans le cadre de l'étude de faisabilité une phase de test a été menée en mars 2011 avec le concours de 5 internes en stage ambulatoire SASPAS ou GP et leurs maîtres de stage. Ils ont recueilli les données de 46 consultations. Ils ont mis en pratique les outils papiers et informatiques qui étaient mis à leur disposition. Grâce à leur retour d'expérience nous avons pu optimiser la mise en place pratique de notre étude et anticiper les différents problèmes liés à l'utilisation du logiciel EpiData® pour la saisie des données. Les données qu'ils ont recueillies ont été prises en compte dans notre étude.

Le 30 mars 2011 nous avons présenté notre étude aux internes qui allaient être en stage ambulatoire SASPAS ou GP pour la période de mai à novembre 2011. Nous leur avons remis des plaquettes explicatives concernant l'étude avec le protocole à suivre, une clé USB contenant les outils informatiques : le logiciel Epidata à installer ainsi qu'un guide d'utilisation de ce logiciel et les fichiers à compléter. (Annexe 3)

Un cas « Test » a été envoyé deux semaines avant le début du stage des internes pour qu'ils se familiarisent avec l'outil informatique utilisé et la marche à suivre.

*e) Période d'inclusion*

L'inclusion des enfants a été réalisée du 2 mai au 16 juillet 2011.

## **2. Données recueillies**

Les diagnostics et les indications des prescriptions ont été codées selon la Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision de l'Organisation Mondiale de la Santé (24). En l'absence de précision, le code le plus général a été favorisé.

Les médicaments ont été codés selon la classification internationale "Anatomic Therapeutic Chemical" des médicaments (ATC) (25). (Annexe 4)

*a) Catégorisation du hors AMM*

Nous avons défini comme hors AMM toute prescription ne respectant pas le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) présent dans le dictionnaire Vidal® 2011 (26).

La catégorisation du hors AMM n'est pas universelle. Nous avons défini les catégories de hors AMM de la même façon que B. Horen et al. (17) en y ajoutant une catégorie pour les médicaments retirés du marché.

- *code RET* : médicaments retirés du marché au moment de la prescription.
- *code HCI* : prescription de médicaments contre-indiqués chez l'enfant, qu'il s'agisse de contre-indications théoriques (absence d'étude chez l'enfant), ou pour des raisons cliniquement pertinentes.
- *code HAI* : utilisation dans une indication non décrite dans le RCP.
- *code HAA* : utilisation dans une classe d'âge autre que celle préconisée par l'AMM.
- *code HVA* : voie d'administration du médicament non conforme
- *code HDE* : prescription où le déconditionnement du médicament est nécessaire faute de forme galénique adaptée à l'enfant.
- *code HPF* : utilisation à une posologie trop forte, pour la dose par prise ou pour la dose cumulée journalière.
- *code HPB* : utilisation à une posologie trop faible, pour la dose par prise pour tous les médicaments et pour la dose cumulée journalière pour les traitements non symptomatiques. En effet, nous avons considéré que les symptômes n'étant pas toujours permanents sur le nyctémère : si la dose par prise était conforme nous avons considéré la prescription comme conforme, bien que la dose recommandée journalière ne soit pas atteinte.
- *code HAM* : association médicamenteuse non recommandée.

Les prescriptions ont été codées « conformes » ou « non conformes » aux données de l'AMM et ce selon le type de hors AMM comme défini ci-dessus. Nous avons attribué à chaque prescription hors AMM qu'un seul type de non-conformité à l'AMM en faisant l'hypothèse que le hors AMM de contre-indication et d'indication sont potentiellement les

plus délétères devant, par ordre de priorité, les problèmes d'âge, de déconditionnement, de non-respect de la posologie (trop élevée ou trop faible) ou d'associations médicamenteuses non conformes. Le retrait du marché du médicament a été considéré comme prédominant sur les autres motifs de hors AMM.

Les produits de la catégorie « sans AMM » (*code SAM*) ont regroupé les produits diététiques (solutés oraux de réhydratation ou les laits infantiles, les associations de vitamines, minéraux, oligoéléments), d'hygiène (sérum physiologique), de cosmétologie, les préparations magistrales... et autres produits ne disposant pas d'AMM.

Les médicaments homéopathiques ont été eux aussi considérés comme sans AMM dans notre étude. En effet, la plupart d'entre eux ne disposaient pas d'AMM au moment de l'étude et ceux qui en avaient une bénéficiaient d'une AMM simplifiée, spécifique à l'homéopathie qui ne comporte pas les mêmes critères d'obtention que les autres médicaments.

#### ***b) Analyse des effets indésirables***

Un effet indésirable médicamenteux est défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme toute manifestation nocive non désirée survenant chez un patient traité par un médicament et attribué à ce dernier.

Il est considéré comme « grave » lorsqu'il :

- est à l'origine d'un décès.
- met en jeu le pronostic vital.
- entraîne ou prolonge une hospitalisation.
- est responsable d'une anomalie congénitale ou d'atteinte périnatale.

Nous avons évalué l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon la méthode française (27). (Annexe 5)

Nous avons caractérisé les effets indésirables « attendus » ou « non attendus » selon leur mention ou non dans le RCP du dictionnaire Vidal® 2011 (26).

### 3. Calcul du nombre de sujets nécessaire

L'étude de B. Horen et al. en 2001 (17) rendait compte de 42.3% d'enfants exposés à la prescription d'au moins un médicament hors AMM. L'exposition au hors AMM augmentait la survenue d'EIM avec un risque relatif de 3,44 (IC 95% : 1,26-9,38).

Dans notre étude, la population « non exposée » est définie comme étant l'ensemble des enfants n'ayant pas subi de prescription hors AMM. A l'inverse, la population « exposée » est définie par l'ensemble des enfants ayant subi au moins une prescription hors AMM.

Le nombre de patients nécessaires a été calculé via le module de calcul Statcalc du logiciel Epi Info version 3.5.2. en utilisant les valeurs suivantes : risque alpha de 5% (approche bilatérale), une puissance de 80%, un ratio exposé : non exposé de 1 : 1, et un risque relatif de 3,44.

Ceci nous donne une population non exposée et exposée de 461 patients chacune, soit un total de 922 patients.

En reprenant l'hypothèse posée d'une diminution des prescriptions non conformes à l'AMM, ainsi qu'une baisse de survenue des effets indésirables, il a été estimé, dans le meilleur des cas, un pourcentage d'exposition au hors AMM de l'ordre de 30% et une diminution du risque relatif d'effets indésirables médicamenteux liés à la prise de médicament hors AMM à 2,5.

Il a été calculé, de la même manière que précédemment, le nombre de patients nécessaire en utilisant les valeurs suivantes : risque alpha de 5% (approche bilatérale), une puissance de 80%, un ratio (exposé : non exposé) de 2 : 1, un risque relatif de 2,5.

Ceci nous donne une population non exposée de 1336 patients et une population exposée de 668 patients, soit 2004 patients au total.

De ces deux valeurs (922 et 2004), l'objectif d'inclusion des prescriptions était de 2000 patients, ce qui pourrait permettre d'analyser les prescriptions au minimum de 1200 à 1500 patients.

#### 4. Plan d'analyse

Les caractéristiques démographiques des patients ont été décrites. Une analyse descriptive des prescriptions effectuées a été réalisée : fréquences des prescriptions par classe ATC (niveau 1 et 2) et substance active. Les caractéristiques des EIM ont été décrites : effets observés et codage correspondant en CIM 10, détail des médicaments impliqués, classe ATC et conformité à l'AMM, score d'imputabilité. La fréquence de survenue des EIM a été détaillée selon l'origine de la non-conformité à l'AMM, ainsi que selon le genre et la classe d'âge des patients.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des variables recueillies a été effectuée. Pour les variables quantitatives, les données relevées ont été : la moyenne, l'écart-type et les valeurs minimales et maximales. Les variables qualitatives ont été décrites chez les exposés et les non-exposés en termes d'effectifs et de pourcentages, complétés de l'intervalle interquartile (25 % et 75 %).

Afin de rechercher les facteurs associés à la survenue d'un EIM, une analyse par régression logistique univariée et multivariée a été effectuée. Dans un premier temps, les variables potentiellement explicatives ont été recherchées en analyse bivariée. Les caractéristiques liées au patient (genre et âge), aux prescriptions (exposition à au moins une prescription hors AMM, nombre de médicaments par prescription, classe ATC) ont été comparées entre les patients ayant présenté ou non un EIM. Les comparaisons ont été réalisées au moyen de tests statistiques usuels : test d'indépendance du Chi-carré ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives et test t de Student ou non paramétriques (Wilcoxon) pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité était de 0,05 %. La log linéarité a été testée pour les variables continues. A l'issue de cette première analyse, les variables remplissant la condition  $p < 0,20$  (p-value inférieure à 0,2) ont été retenues et intégrées dans un modèle de régression logistique (pas à pas descendant) : classe d'âge, exposition à au moins un médicament des classes ATC de niveau 2 : D06, D08, H02, J01, N05, R01, R05 et R06 (référence : non exposé). Les rapports de cotes (RC) bruts et ajustés, accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %, ont été estimés. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® version 9.2 (SAS Institute, Cary, USA).

## **5. Aspects règlementaires**

Les données ont été saisies et analysées de façon totalement anonyme. Les parents ont été prévenus oralement de l'étude afin qu'ils signalent les effets indésirables jusqu'à 10 jours après la prescription.

Conformément à l'article R5121-150 du code de la Santé Publique, les effets indésirables observés au cours de l'étude ont été notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse.

## C. Résultats

### 1. Caractéristiques des consultations

Initialement, 2321 consultations ont été incluses. Afin de pouvoir considérer et analyser l'ensemble des consultations de façon indépendante dans le cas où celles-ci concerneraient le même patient, un certain nombre de consultations (n=8) a été écarté car les informations ne pouvaient être considérées comme indépendantes, sur la base de critères cliniques (exemple : consultations rapprochées dans le temps pour un même motif). Dans ce cas, seule la première consultation a été conservée. Ainsi, un total de 2313 consultations a été retenu dans l'analyse finale.

Nous avons inclus 2% des consultations analysées pendant la phase de test au mois de mars ; 43,7% au mois de mai et 54,3% en juin-juillet 2011.

### 2. Caractéristiques des patients

La répartition selon le genre est équilibrée avec un sex ratio H/F de 1,06 (1189/1124).

L'âge moyen des patients inclus est de 5,59 ans (ET=4,49). (Tableau 1)

**Tableau 1 : Répartition par âge selon les classes EMA**

	<b>Total des consultations</b>
<b>Classes d'âge</b>	<b>2313</b>
Nouveau-nés (< 1 mois)	35 (1,5%)
Nourrissons (1 à 23 mois)	622 (26,9%)
Enfants (2 à 11 ans)	1369 (59,2%)
Adolescents (12 à 16 ans)	287 (12,4%)

### 3. Caractéristiques des prescriptions

#### a) Description des prescriptions

2313 consultations ont été analysées, dont 1960 (soit 85%) ont donné lieu à une prescription médicale.

Elles ont conduit à la prescription au total de 4888 substances actives ou associations (241 substances actives ou associations fixes différentes).

#### b) Nombre moyen de substances prescrites par consultation, par classe d'âge

Le nombre moyen de prescriptions par consultation est de 2,11 (ET=1,34), sans différence significative entre les classes d'âge. (Tableau 2)

**Tableau 2. Nombre de substances actives ou associations prescrites par classe d'âge**

<b>Nombre de prescriptions médicamenteuses</b>	<b>Moyenne* (ET)</b>
Nouveau-nés (moins de 1 mois)	1,89 (1,57)
Nourrissons (1 à 23 mois)	2,25 (1,49)
Enfants (2 à 11 ans)	2,11 (1,24)
Adolescents (12 à 16 ans)	1,83 (1,36)
Total général	2,11 (1,34)

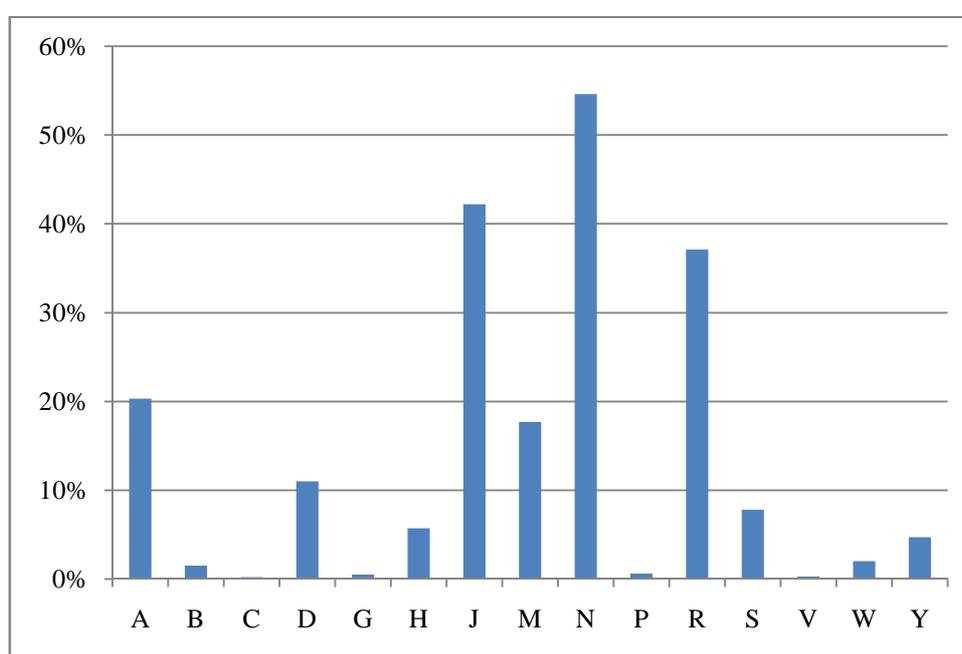
\*moyenne estimée à partir de l'ensemble des consultations (n=2313)

c) *Classification ATC des médicaments prescrits, en général et par classe d'âge*

(1) *Classification ATC des médicaments prescrits en général*

Les patients ont été principalement exposés aux médicaments des classes « Système nerveux » (N), « Anti-infectieux à usage systémique » (J), « Système respiratoire » (R) et « Voies digestives et métabolisme » (A) de la classification ATC. (Figure 1)

**Figure 1. Consultations ayant donné lieu à la prescription d'au moins un médicament selon la classe ATC 1<sup>er</sup> niveau**



**A: Voies digestives et métabolisme** -B : Sang et organes hématopoïétiques -C: Système cardio-vasculaire -**D: Médicaments dermatologiques** -G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles -H: Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues -**J: Anti-infectieux généraux à usage systémique** -M: Muscle et squelette -**N: Système nerveux** -P: Anti-parasitaires, insecticides -**R: Système respiratoire** -S: Organes sensoriels -V: Divers. W: Homéopathie; Y : Sans ATC, hors homéopathie (classes ajoutées à la classification officielle).

Au 2<sup>e</sup> niveau de l'ATC, on retrouve principalement par ordre décroissant (Annexe 6) :

- les analgésiques (dont 99% de paracetamol),
- les antibiotiques (dont 40% d'amoxicilline, 22% d'amoxicilline-acide clavulanique, 22% de cefpodoxime),
- les vaccins (dont 21% de ROR, 18% Pneumocoque, 14% d'hexavalant DTP-Ca-Hib-Hepatitis B, 13% de pentavalent DTP-Ca-Hib, 13% Méningocoque),
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont 83% d'ibuprofène),
- les préparations nasales (dont 37% de tixocortol, 26% d'anti-infectieux sans corticoïde),
- les anti-histaminiques à usage systémique (dont 34% de mequitazine et 33% de desloratadine).

## (2) Les substances les plus fréquemment prescrites en général

20 substances actives ont constitué près des deux tiers des prescriptions. (Tableau 3)

**Tableau 3. Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites (n=4888 substances prescrites)**

Code ATC	Substance active	n	%
N02BE01	PARACETAMOL	1002	20,50
M01AE01	IBUPROFENE	286	5,85
J01CA04	AMOXICILLINE	168	3,44
R01AD07	TIXOCORTOL	129	2,64
J07BD52	VACCIN ROR	123	2,52
R05X	AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX (Ex : Maxilase®, Coquelusedal®, Solacy®)	109	2,23
J07AL02	VACCIN PNEUMOCOQUE	108	2,21
R06AD07	MEQUITAZINE	100	2,05
R06AX27	DESLORATADINE	99	2,03
N01BB20	ANESTHESIQUES LOCAUX ( Emla®)	95	1,94
J01CR02	AMOXICILLINE AC CLAVULANIQUE	93	1,90
J01DD13	CEFPODOXIME	92	1,88
R01AX10	ANTIINFECTIEUX SANS CORTICOIDE A USAGE NASAL	92	1,88
J07CA09	VACCIN HEXAVALANT (Diphthérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus, Hépatite B)	83	1,70
A03AX12	PHLOROGLUCINOL	81	1,66
J07AH02	VACCIN MENINGOCOQUE	76	1,56
J07CA06	VACCIN PENTAVALANT (Diphthérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus)	73	1,49
D08AC52	CHLOREXIDINE EN ASSOCIATION	67	1,37
A11CC05	CHOLECALCIFEROL	67	1,37
YSPHY	SERUM PHYSIOLOGIQUE	62	1,27

### (3) Répartition des médicaments prescrits selon les classes d'âge

Nous avons étudié l'exposition aux médicaments prescrits selon la classe ATC 1<sup>er</sup> niveau pour chaque classe d'âge. (Tableau 4, Figure 2)

Au 1<sup>er</sup> niveau de l'ATC nous avons retrouvé que

- la forte prévalence de la classe « Système nerveux » (N) a concerné toutes les classes d'âge,
- les classes « Système respiratoire » (R) et « Muscles et squelette » (M) ont été plus représentées chez les enfants et les adolescents,
- la classe « Anti-infectieux à usage systémique » (J) est plus représentée chez les nouveau-nés et les nourrissons,
- les classes « Système digestif et métabolisme » (A) et « Sang et organes hématopoïétiques » (B) ont été plus représentées chez les nouveau-nés.

Pour observer plus précisément les variations selon la classe d'âge, nous avons étudié l'exposition des enfants aux médicaments selon le deuxième niveau de la classe ATC (Annexe 7) et nous avons listé les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites pour chaque classe d'âge (Annexe 8).

Les nouveau-nés et les nourrissons ont été plus exposés aux :

- vaccins (J07) et aux anesthésiques associés (N01).
- vitamines hors vitamine K (A11) et vitamine K (B02).

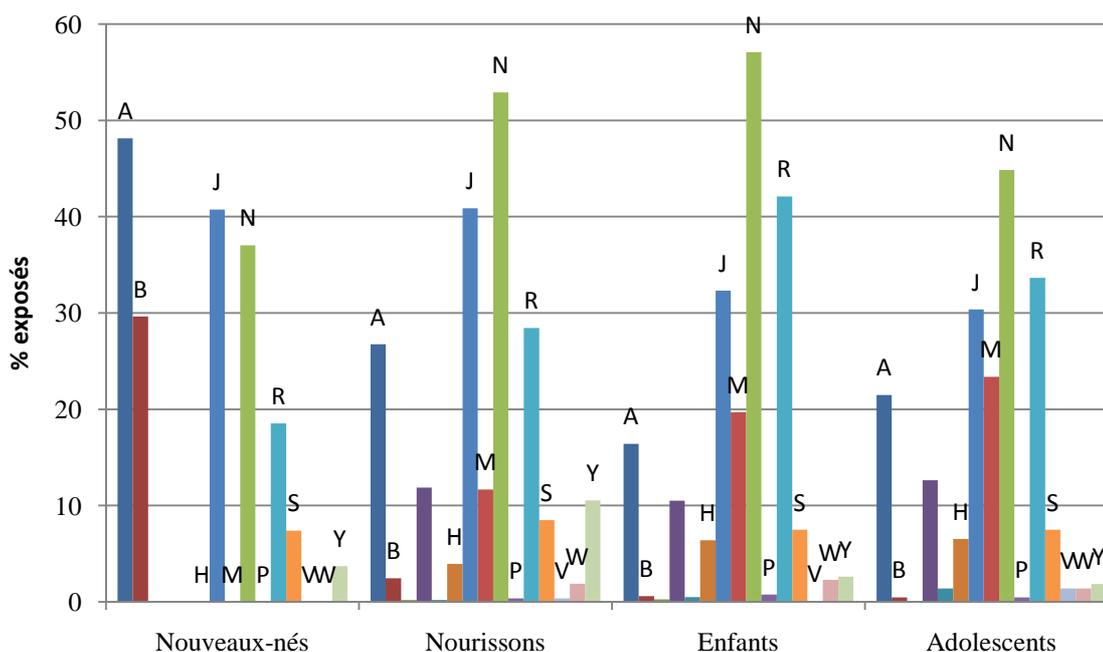
Les enfants et les adolescents ont été plus exposés aux :

- antibiotiques (J01).
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01), corticoïdes à usage systémique (H02).
- anti-histaminiques (R06).
- médicaments des troubles fonctionnels digestifs (A03).
- traitements du syndrome obstructif des voies aériennes (traitements antiasthmatiques) (R03), particulièrement pour les enfants.

**Tableau 4. Exposition au médicament selon la classe ATC 1<sup>er</sup> niveau pour chaque classe d'âge**

ATC	Nouveau-nés (<1 mois)	%	Nourrissons (1- 23 mois)	%	Enfants (2-11 ans)	%	Adolescents (12-16 ans)	%	Total	%
A	13	48,1	142	26,7	195	16,4	46	21,5	396	20,2
B	8	29,6	13	2,4	7	0,6	1	0,5	29	1,5
C	0	0,0	1	0,2	3	0,3	0	0,0	4	0,2
D	0	0,0	63	11,9	125	10,5	27	12,6	215	11,0
G	0	0,0	1	0,2	6	0,5	3	1,4	10	0,5
H	0	0,0	21	4,0	76	6,4	14	6,5	111	5,7
J	11	40,7	217	40,9	384	32,3	65	30,4	677	34,5
M	0	0,0	62	11,7	234	19,7	50	23,4	346	17,7
N	10	37,0	281	52,9	678	57,1	96	44,9	1065	54,3
P	0	0,0	2	0,4	9	0,8	1	0,5	12	0,6
R	5	18,5	151	28,4	500	42,1	72	33,6	728	37,1
S	2	7,4	45	8,5	89	7,5	16	7,5	152	7,8
V	0	0,0	2	0,4	1	0,1	3	1,4	6	0,3
W	0	0,0	10	1,9	27	2,3	3	1,4	40	2,0
Y	1	3,7	56	10,5	31	2,6	4	1,9	92	4,7

**Figure 2. Exposition au médicament selon la classe ATC 1<sup>er</sup> niveau pour chaque classe d'âge**



**A: Voies digestives et métabolisme** -B: Sang et organes hématopoïétiques -C: Système cardio-vasculaire -D: Médicaments dermatologiques -G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles -H: Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues -**J: Anti-infectieux généraux à usage systémique** -M: Muscle et squelette -**N: Système nerveux** -P: Anti-parasitaires, insecticides -**R: Système respiratoire** -S: Organes sensoriels -V: Divers. W: Homéopathie; Y : Sans ATC, hors homéopathie (classes ajoutées à la classification officielle).

*d) Conformité des prescriptions à l'AMM*

Parmi les 1960 patients exposés à une prescription médicamenteuse : 37,6% ont été exposés à la prescription d'au moins un médicament hors AMM. 3,4% ont été exposés à la prescription d'au moins un médicament sans AMM ou homéopathique. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Exposition des patients à la prescription hors AMM**

	n	%
<b>Ensemble des patients ayant bénéficié d'une consultation avec prescription d'au moins un médicament</b>	<b>1960</b>	<b>100</b>
<b>Patients exposés à au moins une prescription hors AMM</b>	<b>736</b>	<b>37,6</b>
RET : médicament retiré du marché	3	0,2
HCI : contre-indication	2	0,1
HAI : autre indication	416	21,2
HAA: autre âge	53	2,7
HVA: autre voie d'administration	26	1,3
HDE: déconditionnement	0	0
HPF: posologie trop forte	144	7,3
HPB: posologie trop basse	195	9,9
HAM : association médicamenteuse non recommandée	0	0
<b>Patients exposés à au moins une prescription sans AMM</b>	<b>143</b>	<b>7,3</b>

Parmi les 4888 substances actives prescrites, 937 étaient hors AMM soit 19,1% de l'ensemble des prescriptions.

Les types de hors AMM étaient réparties de la façon suivante : 0,3% pour médicament retiré du marché ; 0,2% pour une contre-indication ; 52,3% pour l'indication ; 5,8% pour l'âge ; 3% pour la voie d'administration ; 15,9% pour une posologie trop forte ; 22,5% pour une posologie trop faible.

## (1) Détail des types de hors AMM

### (a) *Médicaments retirés du marché*

Il s'agit de trois prescriptions de bufexamac en crème (Parfenac®), retiré du marché en septembre 2010 en raison de son risque de réactions allergiques.

### (b) *Médicaments contre indiqués*

Les deux médicaments contre-indiqués étaient du naproxène 275 mg en comprimé (Apranax®) pour un enfant de 7 ans et de la lidocaïne en gel oral (Xylocaïne visqueuse 2% gel oral®) pour un enfant de 3 ans présentant un syndrome pieds-mains-bouche.

### (c) *Hors AMM pour l'indication*

C'est le type de hors AMM le plus fréquemment retrouvé : 21,2% des patients y ont été exposés.

Dans cette catégorie, nous avons relevé comme principaux médicaments prescrits Hors AMM pour l'Indication (HAI) par ordre décroissant :

- Les antihistaminiques à usage systémique, classe R06, HAI dans 52% des cas (n=155 patients ont été exposés à la prescription d'un antihistaminique HAI) avec majoritairement dans cette classe la mequitazine (n=85) et la desloratadine (n=49).
- Les préparations nasales, classe R01, (n=137) avec majoritairement dans cette classe le tixocortol, prescrit HAI dans 95% des cas (n=123).
- Les corticoïdes à usage systémique, classe H02, prescrits HAI dans 50% des cas (n=55) avec majoritairement la bethamethasone (n=29) et la prednisolone (n=25).
- Les médicaments des syndromes obstructifs des voies aériennes, classe R02, prescrits HAI dans 29% des cas (n=50) avec majoritairement les corticoïdes inhalés : la fluticasone (n=16), la béclo méthasone (n=11), le budesonide (n=10) ; le salbutamol (n=7).

### (d) *Hors AMM pour l'âge*

L'ibuprofène est le premier médicament prescrit hors AMM pour l'âge, dans 3,5% des cas (n=10), principalement lorsqu'il a été prescrit sous forme de comprimé dosé à 200mg à des enfants de moins de 12 ans. Ensuite viennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens sous forme de topiques à visée articulaire ou musculaire, réservés à l'adulte, prescrit à des enfants dans 62% des cas (n=5).

*(e) Hors AMM pour la voie d'administration*

Il s'agit exclusivement de vaccins, classe J07 :

- principalement le vaccin rougeole-oreillons-rubéole Priorix® pour lequel seule la voie sous-cutanée est mentionnée dans le RCP, injecté en intra-musculaire dans 18,7% des cas (n=23).
- plus rarement deux vaccins, pour lesquels seule la voie intra-musculaire est mentionnée, sont parfois injectés en sous-cutanée : le vaccin hexavalent DTPCoqHiHepB Infanrixhexa® dans 3,6% des cas (n=3) et le vaccin antipneumococcique Prevenar® dans 1,8% des cas (n=2).

*(f) Posologie trop forte*

Pour le hors AMM en raison d'une posologie trop forte (par prise et/ou par 24 heures) apparaissent, pour les trois premières positions : le tuaminoheptane (Rhinofluimucil®), le phloroglucinol et l'amoxicilline.

*(g) Posologie trop faible*

Pour le hors AMM en raison d'une posologie trop faible (par prise et/ou par 24 heures sauf pour les traitements symptomatiques où seule la posologie par prise a été prise en compte) apparaissent l'association niaouli-grindélia-gelsémium (Coquelusedal®), l'alpha-amylase, l'ibuprofène, l'hélicidine, la rifamycine en collyre, le paracetamol, le racécadotril, le fenspiride, l'oxomémazine.

**(2) Prescriptions sans AMM**

3,4% des substances prescrites ne possédaient pas d'AMM ou bien avaient une AMM homéopathique : principalement du sérum physiologique (n=63), des médicaments homéopathiques (n=52), des solutés de réhydratation orale (n=14) puis des substances à usage dermatologique, des laits infantiles, des compléments alimentaires, des pansements, une préparation pharmaceutique.

*e) Principaux médicaments prescrits pour une autre indication*

En raison de l'ampleur de la prescription hors AMM pour l'indication, nous avons relevé les indications des principaux médicaments concernés et il apparaît (Tableau 6) :

- pour les corticoïdes à usage systémique : ils sont souvent prescrits pour d'autres pathologies infectieuses ORL et pulmonaires que celles préconisées dans le RCP. Ils sont aussi prescrits comme anti-allergique général pour d'autres indications que l'urticaire.
- pour la fluticasone, béclo-métasone, budésonide et salbutamol inhalés, réservés aux asthmatiques selon leur RCP : ils sont souvent prescrits pour des affections respiratoires infectieuses.
- pour le tixocortol : il est majoritairement prescrit pour d'autres causes de rhinorrhée que la rhinite allergique ou la rhinite vasomotrice.
- pour la méquitazine et la desloratadine : ils sont majoritairement prescrits pour d'autres types de réactions allergiques que l'urticaire et la rhinite allergique et en tant que traitement symptomatique du prurit.

**Tableau 6 : Indication des principaux médicaments prescrits hors AMM pour l'indication (HAI) n = 4888**

Médicament	Indication conforme au RCP	CIM-10	Indication donnée par l'investigateur	n	
<b>H02AB01</b> <b>betamethasone</b> <b>n= 54</b>	OUI	J04.0	LARYNGITE	11	
	OUI	J45.9	ASTHME	11	
	OUI	H66.9	OTITE	2	
	OUI	L50.9	URTICAIRE	1	
	<b>Total</b>			<b>25</b>	
	NON	R05	TOUX	6	
	NON	J20.9	BRONCHITE	5	
	NON	J04.1	TRACHEITE	3	
	NON	T78.4	ALLERGIE, SANS PRECISION*	3	
	NON	J00	RHINOPHARYNGITE	2	
	NON	J18.9	PNEUMOPATHIE	2	
	NON	J21.9	BRONCHIOLITE	2	
	NON	H65.0	OTITE SÉREUSE	1	
	NON	J02.9	PHARYNGITE	1	
	NON	J30.0	RHINITE	1	
	NON	R52.9	DOULEUR	1	
	NON	T14.1	PLAIE	1	
	NON	X29	PIQURE D'INSECTE	1	
	<b>Total</b>			<b>29</b>	
	<b>H02AB06</b> <b>prednisolone</b> <b>n=53</b>	OUI	J45.9	ASTHME	17
		OUI	L50.9	URTICAIRE	4
		OUI	J04.0	LARYNGITE	3
		OUI	H65.0	OTITE SEREUSE	2
		OUI	J01.9	SINUSITE	2
		<b>Total</b>			<b>28</b>
NON		J20.9	BRONCHITE	6	
NON		R05	TOUX	4	
NON		J04.1	TRACHEITE	3	
NON		X29	PIQURE D'INSECTE	3	
NON		T78.4	ALLERGIE, SANS PRECISION*	3	
NON		J03.9	ANGINE	2	
NON		R52.9	DOULEUR	2	
NON		H66.9	OTITE MOYENNE AIGUE	1	
NON		J00	RHINOPHARYNGITE	1	
<b>Total</b>				<b>25</b>	

\* En l'absence de précision, l'indication n'a pas été retenue comme conforme au RCP

Médicament	Indication conforme au RCP	CIM-10	Indication donnée par l'investigateur	n
<b>R03BA05</b> <b>Fluticasone</b> <b>n=33</b>	OUI	J45.9	ASTHME, SANS PRECISION	17
	<b>Total</b>			<b>17</b>
	NON	R05	TOUX	5
	NON	J20.9	BRONCHITE AIGUE	5
	NON	J45.9	CRISE D'ASTHME AIGUE*	3
	NON	J04.0	LARYNGITE AIGUE	1
	NON	J21.9	BRONCHIOLITE AIGUE	1
	NON	R06.0	DYSPNEE	1
<b>Total</b>			<b>16</b>	
<b>R03BA01</b> <b>Beclometasone</b> <b>n=22</b>	OUI	J45.9	ASTHME, SANS PRECISION	11
	<b>Total</b>			<b>11</b>
	NON	J20.9	BRONCHITE AIGUE	5
	NON	J45.9	CRISE D'ASTHME AIGUE*	2
	NON	R05	TOUX	1
	NON	J04.0	LARYNGITE AIGUE	1
	NON	J21.9	BRONCHIOLITE AIGUE	1
	NON	J01.9	SINUSITE AIGUE	1
<b>Total</b>			<b>11</b>	
<b>R03BA02</b> <b>Budesonide</b> <b>n=11</b>	OUI	J45.9	ASTHME, SANS PRECISION	1
	<b>Total</b>			<b>1</b>
	NON	J45.9	CRISE D'ASTHME AIGUE*	4
	NON	R05	TOUX	3
	NON	J04.0	LARYNGITE AIGUE	1
	NON	J04.1	TRACHEITE	1
	NON	J20.9	BRONCHITE AIGUE	1
<b>Total</b>			<b>10</b>	
<b>R03AC02</b> <b>Salbutamol</b> <b>n=60</b>	OUI	J45.9	ASTHME, SANS PRECISION	53
	<b>Total</b>			<b>53</b>
	NON	J20.9	BRONCHITE AIGUE	3
	NON	J21.9	BRONCHIOLITE	3
	NON	R06.0	DYSPNEE	1
<b>Total</b>			<b>7</b>	

\* Lorsqu'il était précisé « crise d'asthme aiguë », l'indication n'a pas été retenue comme conforme au RCP

Médicament	Indication conforme au RCP	CIM-10	Indication donnée par l'investigateur	n
<b>R01AD07</b> <b>tixocortol</b> <b>n=129</b>	OUI	J30.4	RHINITE ALLERGIQUE	6
	<b>Total</b>			<b>6</b>
	NON	J30.0	RHINITE*	106
	NON	J00	RHINOPHARYNGITE	12
	NON	H66.9	OTITE	2
	NON	J20.9	BRONCHITE	2
	NON	J04.1	TRACHEITE	1
	<b>Total</b>			<b>123</b>
<b>R06AD07</b> <b>Mequitazine</b> <b>n=100</b>	OUI	L50.9	URTICAIRE	6
	OUI	J30.4	RHINITE ALLERGIQUE	3
	<b>Total</b>			<b>9</b>
	NON	L29.9	PRURIT	65
	NON	T78.4	ALLERGIE, SANS PRECISION*	16
	NON	L30.9	ERUPTION CUTANEE	4
	NON	R05	TOUX	4
	NON	J04.0	LARYNGITE	1
NON	X29	PIQURE D'INSECTE	1	
<b>Total</b>			<b>91</b>	
<b>R06AX27</b> <b>Desloratadine</b> <b>n=99</b>	OUI	J30.4	RHINITE ALLERGIQUE	13
	OUI	L50.9	URTICAIRE	2
	<b>Total</b>			<b>15</b>
	NON	T78.4	ALLERGIE, SANS PRECISION*	51
	NON	L29.9	PRURIT	8
	NON	J45.9	ASTHME	8
	NON	R05	TOUX	8
	NON	X29	PIQURE INSECTE	3
	NON	H10.3	CONJONCTIVITE ALLERGIQUE	2
	NON	H00.0	OEDEME PAUPIERE	1
	NON	J04.1	TRACHEITE ALLERGIQUE	1
	NON	J29.9	BRONCHITE ALLERGIQUE	1
	NON	L20.9	ECZÉMA	1
	<b>Total</b>			<b>84</b>

\* En l'absence de précision, l'indication allergie n'a pas été retenue comme conforme au RCP

## 4. Les effets indésirables médicamenteux

### a) *Evènements indésirables notifiés*

Au total 36 évènements ont été notifiés, 13 n'étaient pas imputable à la prise médicamenteuse, 23 ont été retenus et analysés.

### b) *Incidence des effets indésirables*

L'incidence globale des EIM est donc de 0,99% (IC 95% : 0,63-1,49) pour l'ensemble des consultations et de 1,17% (IC 95% : 0,75-1,76) rapportée aux seules consultations ayant donné lieu à une prescription médicale.

### c) *Description des effets indésirables (Tableau 7)*

#### (1) Population concernée

Ont été concernés 12 nourrissons, 10 enfants et 1 adolescent. Aucun nouveau-né.

#### (2) Symptomatologie des effets indésirables

Tous les effets indésirables étaient attendus sauf un : « éruption cutanée au soleil sous amoxicilline ». Aucun EIM n'était grave et tous ont régressé.

Ces 23 effets indésirables médicamenteux sont constitués de 27 symptômes.

Ils sont composés essentiellement de troubles digestifs (n=8) ; de fièvre (n=7) ; de réactions cutanées générales (n=6) ou locales (n=3). Il y a eu 1 cas de parotidite, 1 cas d'adénopathies, 1 cas de somnolence avec trouble du comportement.

#### (3) Médicaments imputables

Au total, 34 médicaments ont été considérés imputables. L'imputabilité a été estimée douteuse (I1) pour 11 médicaments, plausible (I2) pour 16 médicaments, vraisemblable (I3) pour 7 médicaments selon la méthode française d'imputabilité (27).

Il s'agit en premier lieu de vaccins (n=13) : vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (n=4), Pneumocoque (n=3), Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche-Haemophilus-

Hépatite B (n=2), Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche (n=1), Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite (n=1), Méningocoque (n=1), Hépatite B (n=1).

Ensuite nous retrouvons des antibiotiques (n=9) : association amoxicilline - acide clavulanique (n=3), amoxicilline (n=3), cefpodoxime (n=2), josamycine (n=1).

Enfin ont été impliqués des analgésiques (n=4), des anti-inflammatoires (n=2), des antihistaminiques (n=2), un corticoïde, un psycholeptique, un anesthésique, un antiseptique.

Les médicaments imputables ont été prescrits conformément à leur AMM dans la majorité des cas (n=29). Certains étaient hors AMM : pour l'indication (n=3), pour la posologie trop forte (n=1), pour la posologie trop basse (n=1). Nous avons eu un cas particulier pour l'effet indésirable n°18 : la mequitazine a été administrée à l'enfant par sa mère, en automédication, qui en association avec l'hydroxyzine a généré un EIM.

**Tableau 7 : Description des effets indésirables médicamenteux (n=23)**

N°	Sexe	Age	Motif de consultation	Nombre de médicaments prescrits	Médicaments imputables	Hors AMM	Symptômes indésirables médicamenteux	Imputabilité
1	M	21mois	Otite	3	Cefpodoxime	-	Eruption cutanée	I2
					Paracetamol	-		I1
2	M	15ans	Angine	3	Amoxicilline	HPF	Nausées	I2
					Ibuprofene	-		I1
					Paracetamol	-		I1
3	M	32mois	Pneumopathie	1	Amoxicilline-Ac.Clavulanique	-	Diarrhée	I2
4	M	17mois	Angine et impétigo	4	Amoxicilline	-	Eruption cutanée au soleil	I1
5	F	3mois	Vaccination	2	Vaccin antipneumococcique	-	Fièvre	I3
					Vaccin hexavalent DTPCoqHiHepB	-		I3
6	M	6ans	Vaccination	2	Vaccin ROR	-	Fièvre	I2
					Vaccin dTP	-	Vomissement	I2
7	M	5ans	Vaccination	1	Vaccin ROR	-	Parotidite Fébricule	I2
8	M	25mois	Vaccination	1	Vaccin antipneumococcique	-	Signes inflammatoires locaux	I3
9	F	3ans	Pneumopathie	2	Amoxicilline-Ac.Clavulanique	-	Eruption cutanée	I2
					Paracetamol	-		I1
10	M	8mois	Vaccination	1	Vaccin ROR	-	Adénopathies satellites	I3
11	M	12mois	Vaccination	1	Vaccin ROR	-	Diarrhée Fièvre	I1
12	M	11ans	Vaccination	1	Vaccin tetravalent DTPCoq	-	Fièvre	I2

N°	Sexe	Age	Motif de consultation	Nombre de médicaments prescrits	Médicaments imputables	Hors AMM	Symptômes indésirables médicamenteux	Imputabilité
13	F	7ans	Eruption cutanée	2	Loratadine	-	Nausées Fièvre	I1
14	F	7mois	Eruption cutanée	3	Chlorexidine	-	Xérose cutanée	I2
15	M	5mois	Vaccination	2	Vaccin hexavalent DTPCoqHiHepB	-	Fébricule	I2
					Vaccin antipneumococcique	-		I2
16	F	28mois	Otite moyenne aigue	2	Amoxicilline	HPB	Diarrhée	I1
17	M	8mois	Vaccination	1	Vaccin Hepatite B	-	Erythème autour point d'injection	I3
18	F	3ans	Varicelle	3	Hydroxyzine	HAI	Somnolence, trouble du comportement	I2
					Mequitazine*	HAI		I2
19	F	7ans	Pneumopathie	3	Josamycine	-	Eruption cutanée	I2
					Betamethasone	HAI		I1
20	F	12mois	Rougeole, toux fébrile	2	Amoxicilline-Ac.Clavulanique	-	Diarrhée	I3
21	M	12mois	Vaccination	1	Vaccin antiméningococcique	-	Diarrhée	I2
22	M	16mois	Otite moyenne aigue	4	Cefpodoxime	-	Urticaire	I2
					Paracetamol	-		I1
					Ibuprofene	-		I1
23	F	13mois	Bilan de santé	1	Anesthésique local (Emla®)	-	Eczéma de contact	I3

\*Médicament administré en automédication.

**d) Facteurs associés à la survenue d'EIM**

Nous avons recherché une association entre EIM et exposition à la prescription au hors AMM, il s'agissait de notre objectif principal.

Ensuite nous avons recherché une association avec 4 autres facteurs : 2 liés aux caractéristiques de la population (genre et âge), 2 liés aux caractéristiques des prescriptions (classe ATC et nombre de prescriptions).

L'ensemble de ces résultats est présenté dans le Tableau 8.

**(1) EIM selon la conformité à l'AMM**

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre exposition à la prescription hors AMM et survenue d'EIM :

Rapport de cote = 1,53 (IC à 95% : 0,67-3,49),  $p=0,310$ .

**(2) EIM selon le genre et l'âge**

Aucune association significative n'a été retrouvée entre EIM et ces deux facteurs.

**(3) EIM selon la classe ATC**

La classe des anti-infectieux (J) a été significativement associée à la survenue d'EIM ( $p<10^4$ ). Rapport de cote = 9,23 (IC à 95% : 3,13-27,25),  $p<10^4$ .

Dans la classe des anti-infectieux, au 2e niveau de l'ATC, nous avons d'abord retrouvé les vaccins ( $p<10^4$ ), puis les antibiotiques ( $p=0,045$ ). (Tableau 9)

**(4) EIM selon le nombre de prescriptions**

Aucune association significative n'a été retrouvée entre EIM et nombre de prescriptions.

**Tableau 8. Facteurs associés à la survenue d'EIM selon un modèle de régression logistique. Risque estimé par le calcul d'un RC et de son intervalle de confiance dans une approche univariée**

	Effectif total	Effectif	%	RC	IC 95 %	p-value
<b>Genre</b>						0,333
Féminin	965	9	0,93	1		
Masculin	995	14	1,41	1,52	[0,65-3 ,52]	
<b>Age</b>						0,085
Nouveau-nés (moins de 1 mois)	27	0	0,0	ne		
Nourrissons (1 à 23 mois)	531	12	2,3	1		
Enfants (2 à 11 ans)	1188	10	0,8	0,367	[0,16-0,86]	
Adolescents (12 à 16 ans)	214	1	0,5	0,203	[0,03-1,57]	
<b>Prescriptions hors AMM</b>						0,310
non	1224	12	1,0	1		
<b>oui</b>	<b>736</b>	<b>11</b>	<b>1,49</b>	<b>1,53</b>	<b>[0,67-3,49]</b>	
<b>Classe ATC*</b>						
A	398	0	0,0	ne	–	–
B	29	0	0,0	ne	–	–
C	4	0	0,0	ne	–	–
D	215	4	1,9	1,72	[0,58-5,11]	0,327
G	10	0	0,0	ne	–	–
H	111	1	0,9	0,76	[0,10-5,65]	–
<b>J</b>	<b>827</b>	<b>19</b>	<b>2,3</b>	<b>9,23</b>	<b>[3,13-27,25]</b>	<b>&lt; 10<sup>-4</sup></b>
M	346	2	0,6	0,44	[0,10-1,89]	0,270
N	1070	10	0,9	0,64	[0,28-1,47]	0,297
P	12	0	0,0	ne	–	–
R	728	6	0,8	0,59	[0,23- 1,51]	0,275
S	152	1	0,7	0,54	[0,07-4,02]	0,545
V	6	0	0,0	ne	–	–
W	40	1	2,5	2,21	[0,29-16,83]	0,443
Y	92	0	0,0	ne	–	–
<b>Nombre de prescriptions</b>						0 ,590
1-2	1164	15	1,3	1		
3-4	687	6	0,9	0,68	[0,26-1,75]	
>5	109	2	1,8	1,43	[0,32-6,34]	

\*Exposition à au moins un médicament de la classe ATC correspondante

A: Voies digestives et métabolisme -B : Sang et organes hématopoïétiques -C: Système cardio-vasculaire -D: Médicaments dermatologiques -G: Système génito-urinaire et hormones sexuelles -H: Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues -J: **Anti-infectieux généraux à usage systémique** -M: Muscle et squelette -N: Système nerveux -P: Anti-parasitaires, insecticides -R: Système respiratoire -S: Organes sensoriels -V: Divers.

W: Homéopathie; Y : Sans ATC, hors homéopathie (classes ajoutée à la classification officielle).

**Tableau 9. Risque d'effet indésirable selon la classe ATC 2<sup>e</sup> niveau des médicaments prescrits aux patients ayant présenté un EIM**

Classe ATC 2 <sup>e</sup> niveau	n <sup>1</sup>	Nombre d'EIM	%	RC <sup>2</sup>	IC 95 %	P-value
D01 Antifongiques à usage dermatologique	35	1	2,9	2,54	[0,33-19,42]	0,368
D02 Emollients et protecteurs	44	1	2,3	2,00	[0,26-15,20]	0,502
D06 Antibiotiques à usage dermatologique	27	1	3,7	3,34	[0,43-25,72]	0,247
D08 Antiseptiques et désinfectants	100	3	3,0	2,85	[0,83-9,74]	0,096
H02 Corticoïdes à usage systémique	109	1	0,9	0,77	[0,10 -5,77]	0,799
<b>J01 Antibactériens à usage systémique</b>	<b>422</b>	<b>9</b>	<b>2,1</b>	<b>2,37</b>	<b>[1,02- 5,52]</b>	<b>0,045</b>
<b>J07 Vaccins</b>	<b>409</b>	<b>11</b>	<b>2,7</b>	<b>6,24</b>	<b>[2,73-14,30]</b>	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>
M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	343	2	0,6	0,45	[0,10- 1,91]	2,277
N01 Anesthésiques	96	3	3,1	3,15	[0,92- 10,81]	0,068
N02 Analgésiques	1004	8	0,8	0,51	[0,21- 1,20]	0,121
N05 Psycholeptiques	12	1	8,3	7,96	[0,99- 64,34]	0,052
R01 Préparations nasales	343	3	0,9	0,71	[0,21-2,38]	0,573
R05 Médicaments du rhume et de la toux	209	1	0,5	0,34	[0,05- 2,82]	0,342
R06 Antihistaminiques à usage systémique	286	2	0,7	0,55	[0,13-2,38]	0,427
S02 Médicaments otologiques	49	1	2,0	1,79	[0,24-13,54]	0,573

1 : Patients ayant bénéficié d'une prescription médicale. La somme des différentes classes est supérieure au total du nombre de patients, ceux-ci pouvant être exposés à plusieurs classes de médicaments.

2 : le rapport de cote a été calculé par rapport à l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une prescription médicale.

Nous avons prévu une analyse incluant les variables remplissant la condition  $p < 0,20$  dans un modèle de régression logistique (pas à pas descendant) : âge (0-2 et 2-16 ans), exposition à au moins un médicament des classes ATC de niveau 2 : D06, D08, H02, J01, N05, R01, R05 et R06 (référence : non exposé). En raison d'une interaction statistiquement significative entre classe d'âge et classe ATC 2<sup>e</sup> niveau, nous n'avons pas pu réaliser de modèle multivarié.

Nous ne retiendrons que le résultat principal de l'analyse univariée, à savoir que l'exposition aux médicaments de la classe des anti-infectieux (J) était significativement associée à la survenue d'EIM dans cette population ( $p < 10^{-4}$ ) et plus précisément les vaccins ( $p < 10^{-4}$ ) devant les antibiotiques ( $p = 0,045$ ).

## **D. Discussion**

### **1. Mise en perspective de nos résultats**

#### **a) *La prescription hors AMM***

##### **(1) Incidence**

Dans notre étude, plus d'un tiers des enfants ayant bénéficié d'une prescription ont été exposés à la prescription d'au moins un médicament hors AMM.

19% des prescriptions étaient hors AMM ce qui concorde avec les données de la littérature qui situent l'incidence des EIM en pédiatrie ambulatoire entre 11 et 37% (6).

##### **(2) Description**

Le hors AMM pour contre-indication est heureusement anecdotique dans cette étude : seulement 2 enfants y ont été exposés. Aucun n'a présenté d'EIM. Il s'agissait d'une prescription de naproxène 275 mg en comprimé à un enfant de 7 ans, contre-indiqué en raison du caractère inadapté du dosage unitaire et d'une prescription de lidocaïne visqueuse à 2% en gel oral pour un enfant de 3 ans, exposant à un risque de fausse route. On peut supposer que ce mésusage relève de l'erreur.

Le hors AMM pour indication différente de celle du RCP a exposé 21,2% des enfants. Ce type de hors AMM est particulièrement préoccupant par son incidence et par le fait que l'exposition à ce type de prescription est hasardeuse, la balance bénéfice/risque étant difficilement évaluable.

Nous pouvons différencier plusieurs attitudes pouvant expliquer cette pratique :

- L'utilisation des médicaments dans une indication proche de celle du RCP avec une efficacité pas forcément prouvée, mais probable en raison des qualités pharmacodynamiques du produit. Par exemple : l'utilisation des antihistaminiques pour d'autres types d'allergies que la rhinite allergique ou bien l'urticaire semble cohérent bien que non recommandé pour l'asthme allergique. Autre exemple : l'utilisation de traitements antiasthmatiques comme le salbutamol, les corticoïdes inhalés ou oraux pour le bronchospasme d'origine infectieuse semble aussi cohérent.

- En revanche l'utilisation des médicaments pour une indication ne relevant pas de l'effet principal étudié du médicament mais pour un effet collatéral, mal évalué, est donc

particulièrement hasardeuse, comme l'utilisation des antihistaminiques comme traitement symptomatique du prurit.

Dans la majorité des cas, ce type de hors AMM révèle des carences dans la pharmacopée, poussant le praticien à sortir des thérapeutiques validées pour soulager ses patients. C'est dans ce domaine que l'augmentation des études cliniques pédiatriques pourrait permettre de combler ces manques et donc d'augmenter la sécurité des prescriptions.

Le hors AMM d'âge concerne des formes galéniques destinées à des enfants plus âgés comme l'ibuprofène en comprimé à 200 mg qui est indiqué à partir de 12 ans (et contre-indiqué en dessous de 6 ans), la trimébutine en comprimé destinée uniquement à l'adulte, seule sa forme granulés en suspension buvable est validée chez l'enfant. Des médicaments destinés à l'adulte, non évalués chez l'enfant comme le diclofenac ou l'acide niflumique sous forme de gel pour application cutanée.

Il faut signaler une prescription de nadolol (Corgard®), destinée à un enfant de 11 ans présentant un syndrome du QT long. Ceci est un exemple d'utilisation d'un médicament non validé chez l'enfant en raison de l'absence de thérapeutique pédiatrique disponible.

Pour le hors AMM pour la voie d'administration, il s'agit uniquement de vaccins administrés par une voie divergente du RCP. Une spécialité souvent injectée par voie intramusculaire alors que le RCP ne mentionnait que la voie sous-cutanée : le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole Priorix®. Cette voie d'administration a été finalement validée après la réalisation de notre étude, en mars 2012, il a été rajouté au RCP : « l'injection par voie intramusculaire est également possible ». Deux spécialités dans la situation inverse, indiquées uniquement par voie intramusculaire rarement injectées par voie sous-cutanée : l'Infanrix Hexa® et le Prevenar 13®. Cette pratique ne semble pas spécialement préoccupante du fait que dans l'exercice, la précision du geste est parfois aléatoire entre injection sous-cutanée profonde et intramusculaire, particulièrement chez l'enfant pour qui les conditions de vaccination ne sont pas toujours optimales. Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure une erreur au moment de la saisie de l'information puisque la voie d'administration n'apparaît pas sur l'ordonnance.

Pour le hors AMM de déconditionnement, aucune prescription n'a été concernée dans notre étude. Cette pratique est principalement hospitalière et plus particulièrement en service de néonatalogie (28).

Pour le hors AMM de posologie, 7,3% des patients y ont été exposés. Au delà d'une marge de 20% en plus ou en moins sur la dose unitaire ou sur la dose journalière cumulée nous avons considéré que la posologie n'était plus respectée. Ces erreurs de posologie sont sans commune mesure avec celles réalisées en milieu hospitalier où le recours à la dilution des médicaments génère des erreurs de posologie multiples de 10 (28). Les posologies trop fortes concernent principalement un vasoconstricteur nasal, le sulfate de tuaminoheptane (Rhinofluimucil®), prescrit parfois à plus de 2 pulvérisations par jour chez l'enfant (contre-indiqué désormais chez l'enfant depuis 2012). Ensuite le phloroglucinol sous forme de lyophilisat oral a parfois été prescrit à une posologie supérieure à 2 par jour chez l'enfant ; l'amoxicilline dont la posologie a parfois été dépassée principalement dans l'indication angine (posologie = 50mg/kg en 2 prises par jour selon le RCP).

Pour les posologies trop faibles toutes les familles thérapeutiques sont concernées, avec principalement en proportion du nombre de prescriptions les médicaments sous forme de sirop prescrits en cuillère mesure : l'helicidine, le fenspiride ou les médicaments dont le nombre de prises ou d'applications par jour est élevé : collyres antibiotiques (rifamycine, ofloxacine) ou instillations auriculaires (cerumenolytiques, anti-infectieux) ou à usage dermatologique (aciclovir crème). Par ailleurs la dose unitaire de certains laxatifs (lactilol, macrogol) est parfois inférieure à celle recommandée.

Pour les associations médicamenteuses non recommandées aucune prescription n'est concernée dans cette étude, les enfants vus par les médecins généralistes étant moins polypathologiques et donc moins polymédicamentés que les adultes (15). Par ailleurs un biais est possible dans cette analyse puisque nous avons étudié la prescription délivrée lors de la consultation sans avoir nécessairement connaissance des traitements concomitants.

### **(3) Pourquoi prescrit-on hors AMM ?**

Le recours à la prescription hors AMM est parfois justifié en l'absence de thérapeutiques disponibles validées chez l'enfant par exemple pour soulager un prurit. Il est parfois « forcé » pour des pathologies graves particulièrement délaissées par la pharmacopée comme en cardiologie ou en psychiatrie. D'après cette étude les médecins généralistes sortent volontairement de l'AMM fréquemment pour des traitements symptomatiques, ce qui est discutable en raison de la difficile évaluation de la balance bénéfique/risque (ex : utilisation d'antihistaminiques comme traitement symptomatique du prurit).

Le recours à la prescription hors AMM par obligation, en l'absence de thérapeutique validée chez l'enfant, devrait diminuer du fait de l'augmentation du nombre d'essais cliniques pédiatriques stimulés par les réglementations internationales récentes.

Les sorties de l'AMM par erreur ou méconnaissance peuvent être réduites par la poursuite des efforts en terme d'aide à la prescription et d'information des professionnels de santé.

## ***b) Effets indésirables***

### **(1) Incidence**

23 consultations ont été suivies d'un effet indésirable médicamenteux dans les 10 jours suivant la prescription, ce qui fait une incidence de 0,99% (IC 95% : 0,63-1,49) des consultations totales ou 1,17% (IC 95% : 0,75-1,76) des consultations ayant donné lieu à une prescription médicamenteuse.

Cette incidence est concordante avec les données de la méta-analyse de A. Clavenna et al. qui donne une incidence moyenne pondérée de 1% (IC 95% : 0,3-1,7) (29).

### **(2) Description**

Aucun effet indésirable n'a été grave mais les plus graves sont heureusement les plus rares, un plus grand échantillon serait donc nécessaire pour les étudier.

Les effets indésirables sont principalement constitués de symptômes digestifs, cutanés et généraux ; ce qui concorde avec les données de la littérature (17, 29-33).

*c) Recherche de facteurs associés à la survenue d'EIM*

- Le genre et l'âge

Le genre n'a pas été retrouvé comme un facteur associé à la survenue d'EIM.

Les nourrissons ont été plus concernés que les enfants ou les adolescents en proportion, sans association statistiquement significative retrouvée dans notre étude. Alors qu'ils sont souvent retrouvés plus touchés par les EIM que les autres classes d'âge dans la littérature (15, 32-34). Avec un échantillon plus important ce lien aurait pu être significatif.

- Le hors AMM

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre EIM et prescription hors AMM, alors que ce lien a été retrouvé en pédiatrie ambulatoire par B. Horen et al. (31). (Cf commentaire page 47)

- Les médicaments selon leur classe ATC

Vaccins et antibiotiques ont été les plus pourvoyeurs d'effets indésirables en nombre (respectivement 13 et 9) suivis par un analgésique : le paracétamol (bien que son imputabilité ait été déterminée douteuse dans les 4 cas).

Ces trois classes médicamenteuses sont effectivement les plus pourvoyeuses d'EIM en pédiatrie ambulatoire (30).

Dans cette étude nous avons retrouvé par l'analyse statistique univariée que l'exposition aux médicaments de la classe des anti-infectieux (J) était significativement associée à la survenue d'EIM ( $p < 10^{-4}$ ) ; et plus précisément, au 2<sup>e</sup> niveau de l'ATC, que les vaccins se distinguent ( $p < 10^{-4}$ ) devant les antibiotiques ( $p = 0,045$ ).

Cette classe des anti-infectieux est reconnue comme associée significativement aux EIM dans de nombreuses études dont celle de B. Horen et al. (17, 29, 30, 32).

Les antibiotiques apparaissent donc particulièrement vecteurs d'EIM, ceci en plus de leur propension à participer au développement des résistances bactériennes. Les efforts menés pour réduire la prescription d'antibiotiques sont donc à poursuivre.

- Le nombre de médicaments prescrits par consultation

Nous ne retrouvons pas de lien significatif entre le nombre de médicaments prescrits et la survenue d'EIM.

Alors que Knopf et al. (31), avec 8880 patients ambulatoires de moins de 18 ans, a retrouvé une augmentation significative de l'incidence des EIM selon le nombre de médicaments prescrits (31).

On peut supposer que notre échantillon n'a pas été suffisamment important pour établir une telle association.

## 2. Comparaison avec l'étude de B. Horen et al.

L'étude initiale de 2001 avait permis de mettre en évidence un risque d'EIM associé au hors AMM et à la classe des anti-infectieux de façon indépendante (17). Malgré une méthodologie similaire, à l'exclusion de la spécialité des praticiens ayant participé (pédiatres en 2001 et médecins généralistes en 2011), nous n'avons pas retrouvé une telle association dans notre étude entre EIM et hors AMM.

Des éléments permettent d'expliquer cette différence :

- La proportion de hors AMM a nettement diminué depuis 2001 (37,6% en 2011 versus 42,35% en 2001). Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation du nombre de spécialités pédiatriques disponibles, diminuant les situations de hors AMM « forcé » ; ou encore par une amélioration des pratiques de prescriptions depuis 10 ans grâce aux efforts de formation des médecins généralistes et aux efforts d'information de la part des services de pharmacovigilance.
- Le nombre d'EIM observés est plus faible (Incidence = 1,17% en 2011 versus 1,41% en 2001). Ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les enfants vus par les médecins généralistes seraient en meilleure santé, moins exposés aux thérapeutiques les plus lourdes, plus âgés. Par ailleurs, les pratiques de prescriptions ont pu s'améliorer depuis 10 ans grâce aux efforts de formation des médecins généralistes et aux efforts d'information de la part des services de pharmacovigilance.

Ainsi la puissance de notre étude est moindre, rendant plus difficile l'observation d'une association statistiquement significative entre hors AMM et EIM.

### 3. **Biais possibles et validité externe de notre étude**

#### a) *Pour les prescriptions*

##### (1) **Biais de sélection**

Cette étude concerne les médicaments prescrits et leurs effets indésirables, ainsi sont exclus de fait l'automédication et les médicaments délivrés sans ordonnance. Malgré cela, pour l'un de nos effets indésirables, la prise d'un médicament en automédication a été prise en compte puisque imputable à un des EIM que nous avons relevé : administration simultanée de deux antihistaminiques ayant entraîné des troubles de la vigilance et du comportement.

Les investigateurs étaient volontaires, maîtres de stage et internes en médecine générale qui savaient que leurs prescriptions allaient être analysées. Il est donc possible qu'ils aient des habitudes de prescriptions plus proche des recommandations et de plus qu'ils aient fait particulièrement attention au bon respect de l'AMM durant notre étude.

##### (2) **Biais de classification**

Pour la concordance ou non à l'AMM :

Nous avons choisi la classification utilisée par B. Horen en 2001 (17) c'est-à-dire d'affecter un seul type de hors AMM à chaque médicament prescrit par l'ordre de priorité suivant : contre-indication, indication, âge, voie d'administration, déconditionnement, posologie trop forte puis trop faible. Cette classification n'est pas universelle, elle varie selon les études publiées (7).

Nous avons choisi de classer tous les médicaments homéopathiques comme « sans AMM » alors qu'une partie d'entre eux possède bien une AMM mais spécifique aux traitements homéopathiques, réduite par rapport aux exigences de l'AMM classique.

#### b) *Pour les effets indésirables*

Nous nous sommes limités aux effets indésirables à court terme, survenant dans les 10 jours suivant la prescription pour des raisons de faisabilité, excluant les effets indésirables survenant à plus long terme.

La sous-notification des effets indésirables est possible dans notre étude bien que réduite à son minimum par les investigateurs qui ont informé les patients de la nécessité de les rappeler en cas d'effet indésirable. En effet les études sur les notifications spontanées d'effets indésirables souffrent d'un taux de non-notification bien plus important (35).

### *c) Validité externe*

La période (de mars à juillet 2011) n'a pas permis d'inclure les prescriptions concernant les pathologies hivernales épidémiques, l'idéal aurait été une étude sur les douze mois de l'année afin de limiter les caractéristiques saisonnières des prescriptions, mais cela n'a pas pu être réalisé pour des raisons de faisabilité.

La population ciblée est la population pédiatrique vue par les médecins généralistes libéraux en Région Midi-Pyrénées, ce qui constitue l'originalité et l'intérêt de notre étude, mais aussi un obstacle pour comparer nos données à celles recueillies dans la population pédiatrique vue par les pédiatres libéraux, beaucoup plus étudiée dans la littérature. En effet les prescriptions et la population exposée diffèrent entre les médecins généralistes et les pédiatres libéraux (23).

## **4. Perspectives**

Nous avons étudié le lien suspecté entre prescription hors AMM et EIM, mais cette étude nous offre une base de données volumineuse et riche nous permettant d'autres analyses :

- analyse de nos pratiques de prescription.
- analyse des diagnostics rencontrés chez l'enfant en médecine générale.

Ces éléments pourront être exploités ultérieurement dans de nouveaux travaux de recherche.

Une étude sur une plus longue durée pourrait réduire le biais lié à la saison, un effectif plus important pourrait permettre de dépister les EIM les plus rares et la détection des EIM pourrait être prolongée au delà de 10 jours afin de pouvoir inclure les EIM retardés. En augmentant les effectifs, la puissance de l'étude pourrait potentiellement permettre d'établir un lien statistiquement significatif entre prescription hors AMM et EIM.

### **III. Conclusion**

Le métabolisme de l'enfant est spécifique, variant au fil de sa maturation. Il est indispensable que les prescripteurs puissent disposer de médicaments adaptés, validés par des études cliniques pédiatriques et labellisés par l'AMM. En dehors du cadre de l'AMM l'évaluation de la balance bénéfique/risque est difficile, et rend hasardeuse la prescription. La prescription hors AMM est ainsi suspectée d'être un facteur de risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM) chez l'enfant.

Lors d'une précédente étude réalisée en 2001 par le service de pharmacologie clinique de Toulouse, une augmentation significative du risque d'effets indésirables médicamenteux avait été identifiée en cas de prescription hors AMM, en pédiatrie ambulatoire. Afin de vérifier si cette observation restait vraie en 2011, nous avons répliqué l'étude, en la transposant en médecine générale ambulatoire. A la différence de l'étude précédente réalisée auprès de pédiatres libéraux, nous avons sollicité les internes de médecine générale en stage ambulatoire SASPAS ou GP de la région Midi-Pyrénées. Ils ont recueilli les prescriptions de leurs maîtres de stage et les leurs, uniquement pour les internes en stage SASPAS. Ils ont relevé dans les dix jours suivant ces prescriptions, les effets indésirables médicamenteux potentiels liés à ces mêmes prescriptions.

Notre travail a permis d'identifier, sur plus de 2000 consultations, que la prescription hors AMM reste fréquente chez l'enfant en médecine générale ambulatoire, près de 40% des enfants ayant été exposés à au moins un médicament hors AMM (le plus souvent pour une indication non répertoriée). Nous avons évoqué deux hypothèses pour expliquer cette pratique : majoritairement « par nécessité » en l'absence de médicaments validés disponibles, soulignant la nécessité de développer la pharmacopée pédiatrique, et ensuite « par erreur » avec principalement le non respect de la posologie préconisée.

Ces prescriptions ont conduit à 23 effets indésirables médicamenteux, tous non graves, répertoriés dans les 10 jours suivant la prescription. Les principaux médicaments imputés ont été les vaccins et les antibiotiques. Ces médicaments étaient associés significativement à la survenue des EIM, alors que nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre hors AMM et EIM.

Notre travail montre que la prescription hors AMM est fréquente en médecine générale mais sans risque majoré d'effet indésirable. Même si ces résultats sont dans l'ensemble favorables, le développement de médicaments spécifiques et une utilisation appropriée chez l'enfant reste une priorité pour améliorer la sécurité des prescriptions pédiatriques.

## IV. Bibliographie

1. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Bera A P. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Archives de pédiatrie (Paris)*. 2006;13(2):181-5.
2. Autret-Leca E. Le bon usage des médicaments en pédiatrie. *Médecine & enfance*. 2010;30(8):374-9.
3. Autret-Leca E, Marchand MS, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP. Pharmacovigilance en pédiatrie. *Archives de pédiatrie (Paris)*. 2012;19(8):848-55.
4. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England journal of medicine*. 2003;349(12):1157-67.
5. EMA. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. 2007.
6. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European journal of pediatrics*. 2005;164(9):552-8.
7. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(1):21-8.
8. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics*. 2003;111(2):291-5.
9. de Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *European journal of clinical pharmacology*. 2003;58(10):701-5.
10. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(9):661-70.
11. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta paediatrica*. 1999;88(9):965-8.
12. Etude EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. 2007 (non publiée).
13. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(5):385-96.
14. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(5):703-18.
15. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(1):77-83.
16. Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc DG. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(2):305-10.
17. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;54(6):665-70.

18. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64(11):1111-8.
19. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13(3):147-52.
20. Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(5):751-7.
21. Wallerstedt SM, Brunlof G, Sundstrom A. Rates of spontaneous reports of adverse drug reactions for drugs reported in children: a cross-sectional study with data from the Swedish adverse drug reaction database and the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2011;34(8):669-82.
22. Rubel F. Démographie pédiatrique au 1er janvier 2004. *Syndicat national des pédiatres français. La lettre aux pédiatres*. 2004(100):7-10.
23. Bocquet A, Chalumeau M, Bollotte D, Escano G, Langue J, Virey B. Comparaison des prescriptions des pédiatres et des médecins généralistes : une étude en population en Franche-Comté sur la base de données de la caisse régionale d'assurance maladie. *Archives de pédiatrie (Paris)*. 2005;12(12):1688-96.
24. OMS. Classification Internationale des Maladies 10<sup>e</sup> révision 2008. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#>.
25. WHO. ATC/DDD Index. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
26. Vidal ed. Paris 2011. *Le dictionnaire Vidal*.
27. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie*. 1985;40(2):111-8.
28. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(10):1766-76.
29. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(9):724-8.
30. Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53(2):207-10.
31. Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(3):409-17.
32. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010;33(4):327-39.
33. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics*. 2009;124(4):e744-50.
34. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2011;34(5):415-28.
35. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1613-4.

## V. Annexes

### Annexe 1 : Masque de saisie

id	Numéro de fiche	14
codmed	Code médecin	7
date	Date de consultation	17/05/2011
nom	Nom	FRA
prenom	Prénom	AD
sexe	Sexe	M
datnais	Date de naissance	15/09/2008
pds	Poids (kg)	16.0

Question n°1 : Diagnostic(s) principal et/ou complémentaire(s)

dial	Diagnostic n°1	PNEUMOPATHIE
cod1	* Code	J18.9
dure1	Durée des symptômes (H/J/S/M)	J

---

Question n°2 : Médicaments et indications

nbmdcs	Nombre de médicament(s) prescrit(s)	1
med1	Médicament	AUGMENTIN
mcode1	* Code médicament	J01CR02
mdose1	Dosage par prise	1.00
idose1	Unité dosage (MG/G/ML/UN/DP/AUT)	DP
iautre1	Si autre	
nb1	Nombre de prise	3
mvoie1	Voie d'administration (PO/IV/IM/SC/PN/RC/TO/aut)	PO
mautre1	Si autre	
indic1	Indication	PNEUMOPATHIE
icode1	* Code indication	J189
type1	Type (N/R/aut)	N
tautre1	Si autre	
amm1	* Profil AMM	AMM

Effets indésirables

Question n°3 : Le patient est-il revenu en consultation à cause de la survenue d'effet(s) indésirable(s) ?

q1 OUI / NON OUI  
Signe(s) clinique(s) de(s) l'effet(s) indésirable(s) :  
q11 DIARHEE  
q12  
q13  
q14  
q15

Question n°4 : Quel(s) médicament(s) suspectez-vous ?

q2 Médicament suspecté 1 : AUGMENTIN  
q21 Médicament suspecté 2 :  
q23 Médicament suspecté 3 :  
q24 Médicament suspecté 4 :  
q25 Médicament suspecté 5 :

Question n°5 : D'autres facteurs peuvent-ils expliquer la survenue de cet(ces) effet(s) indésirable(s) ?

q3 OUI / NON NON  
q31 Si oui, facteur 1 :  
q32 facteur 2 :  
q33 facteur 3 :  
q34 facteur 4 :  
q35 facteur 5 :

Question n°6 : Date de début de l'effet indésirable

q4 date début 19/05/2011

Question n°7 : Durée

q5 durée 3 JOURS

Question n°8 : Le pronostic vital de l'enfant était-il mis en jeu ?

q6 OUI / NON NON

Question n°9 : Un traitement symptomatique a-t-il été instauré ?

q7 OUI / NON OUI  
q71 Si oui, lequel : ULTRA LEVURE ET SMECTA

Question n°10 : Evolution

q81 FAVORABLE  
q82  
q83  
q84  
q85

Question n°11 : Le patient a-t-il déjà présenté le même effet indésirable avec le(s) même(s) médicament(s) lors d'une prise antérieure ?

q9 OUI / NON NON

Question n°12 : Le patient est-il allergique à des médicaments ?

q10 OUI / NON NON  
q101 Si oui, médicament 1 :  
q101 Si oui, médicament 2 :  
q101 Si oui, médicament 3 :  
q101 Si oui, médicament 4 :  
q101 Si oui, médicament 5 :

Commentaires éventuels :

com1  
com2  
com3  
com4

## Annexe 2 : Questionnaire papier

<b>ETUDE MEDICAMENTS EN PEDIATRIE</b>
---------------------------------------

Fiche n°

Code médecin :

Date : Jour Mois Année Initiales : Nom Prénom Sexe

Date de naissance

Poids (Kg)
















**M F**










Diagnostic(s) principal et/ou complémentaire(s)

Durée des symptômes

1)







2)







3)







4)







5)







Nombre de médicaments :

Dosage par prise

Nombre  
de prises

Voie  
d'administration

Type

Médicament :

Indication :
























Médicament :

Indication :

**ETUDE MEDICAMENTS EN PEDIATRIE**

Fiche n°

Code médecin :

**EFFETS INDESIRABLES**

**Si le patient a présenté des effets indésirables dans les 8 jours suivant la prescription :**

-Le patient est-il revenu en consultation à cause de la survenue d'effet(s) indésirable(s)?

OUI  NON

-Signes cliniques de(s) l'effet(s) indésirable(s) :

-Quel(s) médicament(s) suspectez-vous :

-D'autres facteurs peuvent-ils expliquer la survenue de cet(ces) effet(s) indésirable(s) ?  
Si oui, lesquels :

OUI  NON

-Date de début de l'effet indésirable :

-Durée :

-Le pronostic vital de l'enfant était-il mis en jeu ?

-Un traitement symptomatique a-t-il été instauré ?

Si oui, lequel :

OUI  NON  
 OUI  NON

-Evolution :

-Le patient a-t-il déjà présenté le même effet indésirable avec le(s) même(s) médicament(s) lors d'une prise antérieure ?

OUI  NON

-Le patient est-il allergique à des médicaments?

Si oui, lesquels :

OUI  NON

Commentaires :

## **Annexe 3 : Plaquette d'information remise aux internes**

**OBJECTIF** : Recueillir des données concernant

**Phase 1- LA PRESCRIPTION (MEDICAMENTEUSE ou NON)** rédigée par le médecin généraliste à l'issue d'une consultation concernant les **enfants de moins de 16 ans**

**Phase 2- LE OU LES EFFETS INDESIRABLES** suivant la prescription.

### **PERIODE D'INCLUSION**

**En deux Périodes**

**Période 1** : Du 01 Mai au 31 Mai 2011 (dès le Premier jour du Stage)

**Période 2** : Du 01 Juin au 30 Juin 2011 (dès le Premier jour du Stage)

### **NOMBRE DE DOSSIERS**

LE PLUS POSSIBLE AVEC UN MINIMUM DE 20 dossiers PAR MOIS DE RECUEIL

### **LES TERRAINS DE STAGE**

Tous les Terrains de stages en Gynécologie-Pédiatrie chez le praticien et en SASPAS

### **REUNION DE MISE EN PLACE**

**Pour les internes** : Réunion Physique le 30 mars 2011

**Pour les Maîtres de Stage** : Information par mail et contact téléphonique en Avril 2011

### **LE PRESCRIPTEUR-INVESTIGATEUR**

Selon le type de stage, le prescripteur dont les consultations seront incluses sera :

1- **Le Maître de Stage** sur le terrain de stage Gynécologie-Pédiatrie

2- **L'interne en SASPAS ou l'un de ses Maîtres de stage.** Ce choix étant laissé à l'appréciation du coordonateur du stage SASPAS. Il sera dans tous les cas unique et déterminé à l'avance.

### **LE MATERIEL DE L'ETUDE**

- Une fiche patient à renseigner au fur et à mesure
- Une clé USB pour les sauvegardes à restituer en fin d'étude
- Un logiciel de saisie à remplir au fur et à mesure
- Un dossier médical correctement renseigné

## LE PROTOCOLE POUR L'INTERNE EN SASPAS

### PHASE 1 : PENDANT LA CONSULTATION

#### DANS LE DOSSIER MEDICAL

**RELEVER** sans aucune sélection quelque soit le motif toutes les **consultations successives d'enfants de moins de 16 ans**, sur un ou plusieurs jours, **un maximum de consultations (au minimum 20)** doivent être renseignées pour chaque période, ayant fait l'objet ou non d'une prescription : toutes les prescriptions sont à noter (médicaments, SRO, régime alimentaire, etc).

#### RENSEIGNER DANS LE DOSSIER MEDICAL

Date, nom, prénom, adresse et N° de téléphone, **date de naissance**, sexe, **poids** de l'enfant.

**Diagnostics retenus et depuis quand ont commencé les symptômes** (heures, jours, semaines, mois).

**Médicaments prescrits et leur posologie** (dose par prise, nombre de prises, voie d'administration).

**Le type de prescription** : 1<sup>ère</sup> consultation / renouvellement / autre (traitement initialement prescrit par un autre médecin).

#### EN FIN DE CONSULTATION

- **SENSIBILISER** les patients ou leurs accompagnants
- A RAPPELER** ou **RE CONSULTER** en cas d'effet indésirable

### SAISIR LES DONNEES DANS EPIDATA

**SAISIR** les données en format électronique grâce au logiciel EpiData Entry au fur et à mesure du recueil de donnée.

### PHASE 2 : SAISIE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

-Le cas échéant **REPORTER** les effets indésirables sur la fiche de l'enfant concerné

RENOYER PAR E-MAIL le FICHER PATIENTS complet (phase 1 et 2 renseignées) à l'adresse : [medicamentsenpediatrie@gmail.com](mailto:medicamentsenpediatrie@gmail.com)

#### ATTENTION

Faire une **sauvegarde régulière** des fiches électroniques sur la clé usb fournie. Les clés seront récupérées à la fin de l'étude au début du mois de juillet.

## POUR LE MAITRE DE STAGE ET L'INTERNE EN GYNECO PEDIATRIE

### PHASE 1 : PENDANT LA CONSULTATION, ROLE DU MAITRE DE STAGE ET DE L'INTERNE GP

#### DANS LE DOSSIER MEDICAL, ILS DOIVENT

**RELEVER** sans aucune sélection quelque soit le motif toutes les consultations successives d'enfants de moins de 16 ans, sur un ou plusieurs jours, un maximum de consultations (au minimum 20) doivent être renseignées pour chaque période, ayant fait l'objet ou non d'une prescription : toutes les prescriptions sont à noter (médicaments, SRO, régime alimentaire, etc).

#### **RENSEIGNER DANS LE DOSSIER MEDICAL**

Date, nom, prénom, adresse et N° de téléphone, **date de naissance**, sexe, **poids** de l'enfant.

**Diagnostiques retenus et depuis quand ont commencé les symptômes** (heures, jours, semaines, mois).

**Médicaments prescrits et leur posologie** (dose par prise, nombre de prises, voie d'administration).

**Le type de prescription** : 1<sup>ère</sup> consultation / renouvellement / autre (traitement initialement prescrit par un autre médecin).

#### EN FIN DE CONSULTATION

- **SENSIBILISER** les patients ou leurs accompagnants  
**A RAPPELER** ou **RE CONSULTER** en cas d'effet indésirable

### SAISIR LES DONNEES DANS EPIDATA

**SAISIR** les données en format électronique grâce au logiciel EpiData Entry au fur et à mesure du recueil de donnée.

### PHASE 2 : SAISIE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

-**Le cas échéant REPORTER** les effets indésirables sur la fiche de l'enfant concerné  
**8 jours après l'inclusion du patient**, **RENOYER PAR E-MAIL** le **FICHER PATIENTS** (phase 1 et 2 renseignées) à l'adresse : [medicamentsenpediatrie@gmail.com](mailto:medicamentsenpediatrie@gmail.com)

#### **ATTENTION**

Faire une **sauvegarde régulière** des **fiches électroniques** sur la clé USB fournie. Les clés seront récupérées à la fin de l'étude au début du mois de juillet.

## Guide de saisie avec EpiData Entry

### **Pour la saisie des prescriptions**

1. Depuis votre clé USB copiez les fichiers « **MaiFichesXX.chk** » et « **MaiFichesXX.rec** » pour la première période et « **JuinFichesXX.chk** » et « **JuinFichesXX.rec** » pour la seconde. Les fichiers .rec et .chk sont indissociables. Enregistrez-les toujours ensemble dans un dossier bien défini sur votre ordinateur. Par exemple : « EtudePediatrieVOTRELIEUDESTAGE »
2. Lancer l'installation du logiciel EpiData3.1 Entry : double-cliquez sur le fichier « **FRsetup** » puis suivez les instructions
3. Une fois l'installation terminée **ouvrir EpiData** : cliquez sur le menu « démarrer » puis « programmes » puis « EpiData »
4. Cliquer sur « **4.Saisie** » en haut de votre écran puis ouvrir le fichier « MaiFichesXX.rec » (ou
5. « JuinFichesXX.rec » selon la période) se trouvant dans le dossier que vous avez créé au préalable.

Le questionnaire s'affiche, le numéro de la fiche apparaît automatiquement dans la première case. Les zones de saisie sont les cases jaunes, certaines sont soumises à un contrôle (obligation de remplir, réponses attendues...). Il est recommandé d'appuyer sur F9 pour afficher les réponses attendues.

⇒ **Les codes, précédés d'un astérisque ne sont pas à remplir**

6. Pour enregistrer votre fiche cliquer en haut de l'écran sur : « **aller à** » =>« **nouvel enregistrement** ». Accepter la demande d'enregistrement. Automatiquement s'ouvre la fiche suivante.
7. La navigation est rendue aisée entre les différentes fiches grâce à un système de feuillets, il est possible de revenir à tout moment sur n'importe quelle fiche grâce aux flèches situées en bas à gauche de votre écran.

**Faites régulièrement une copie de sauvegarde** de vos fichiers sur votre clé USB afin de ne pas perdre votre précieux travail.

### **Pour la saisie des effets indésirables :**

**Reprenez vos fiches** et complétez la partie « Effets indésirables » située en bas de chacune des fiches.

- N'oubliez pas d'inscrire « NON » en l'absence d'effet indésirable.
- Si OUI, décrivez de la façon la plus précise possible l'effet indésirable constaté.

La saisie se passe de la même façon que pour les prescriptions, les codes ne sont pas à remplir.

### **Une fois la saisie terminée :**

**A la fin de chaque série de recueil**, copiez les fichiers « FichesXX.rec » et « FichesXX.chk » dans le dossier « RecueilMAI/JUIN/TEST » et renvoyez-nous ce dossier en pièce jointe à l'adresse suivante : [medicamentsenpediatrie@gmail.com](mailto:medicamentsenpediatrie@gmail.com)

*L'application que vous mettrez pour renseigner chacun des éléments requis fera la qualité de cette étude. N'hésitez pas à nous contacter à la moindre difficulté que vous pourriez rencontrer.*

*Nicholas Renaud, étudiant ARC*

*Raphael Bissuel, IMG*

## **NOTE EXPLICATIVE - FICHE PATIENT**

Code médecin : inscrire le code investigateur qui vous a été délivré le 30 mars

Date de consultation : sous le format JJ/MM/AAAA

Nom et Prénom : n'inscrire que les 3 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom

Sexe : « M » pour masculin ou « F » pour féminin

Date de naissance : sous le format JJ/MM/AAAA

Poids : en kilogramme

Diagnostic(s) principal et/ou complémentaires :

*Symptômes et/ou diagnostic ayant motivé la consultation et/ou la prescription*

*Code* : ne pas remplir

*Depuis quand durent les symptômes* :

\***H** : de l'ordre de l'heure

\***J** : de l'ordre du jour

\***S** : de l'ordre de la semaine

\***M** : de l'ordre du mois

Traitements :

*Médicaments* : indiquer leur **nombre**, le **nom** de tous les médicaments que vous avez prescrit (spécialité ou DCI) et en préciser l'**indication** (symptôme, diagnostic)

*Code* : ne pas remplir

*Dosage par prise* :

\***MG** : milligramme

\***G** : gramme

\***ML** : millilitre

\***UN** : unité

\***DP** : dose-poids

\***AUT** : autre, à préciser SVP (par exemple cuillère-mesure, gouttes, applications...)

Et préciser le **nombre de prises par jour**

*Voie d'administration* :

\***PO** : per os

\***IV** : intra-veineux

\***IM** : intra-musculaire

\***SC** : sous-cutané

\***RC** : rectale

\***TO** : topique

\***PN** : pulvérisation nasale

\***AUT** : autre, à préciser SVP (par exemple patch trans-cutané...)

*Type* :

\***N** : première consultation

\***R** : renouvellement

\***AUT** : autre, à préciser SVP (traitement initialement prescrit par un autre médecin...)

*Profil AMM* : ne pas remplir

Effets indésirables :

Décrire le plus précisément possible l'effet indésirable, ayant nécessité ou non une nouvelle consultation. N'oubliez pas d'inscrire « NON » en l'absence d'effet indésirable à 8 jours.

Commentaires :

Cette case est prévue pour le recueil de l'ensemble des informations supplémentaires que vous souhaitez apporter.

Précisions :

**Pour les vaccinations** : faire apparaître dans la case diagnostic « vaccin prescrit » ou « vaccin réalisé ».

Pour les médicaments prescrits sous condition (si fièvre, si douleur..), ils sont à inscrire comme si ils étaient pris.

## Annexe 4 : Classification ATC

Le Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est utilisé pour classer les médicaments. C'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle.

Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

Dans ce système, les médicaments sont classés en groupes à cinq niveaux différents :

1<sup>er</sup> niveau : Le premier niveau du code ATC se base sur une lettre pour le code du groupe anatomique (il y en a 14 principaux). (un caractère alphabétique)

- A Système digestif et métabolisme
- B Sang et organes hématopoïétiques
- C Système cardio-vasculaire
- D Dermatologie
- G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
- H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
- J Anti-infectieux (usage systémique)
- L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
- M Système musculo-squelettique
- N Système nerveux
- P Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
- R Système respiratoire
- S Organes sensoriels
- V Divers

2<sup>e</sup> niveau : groupe thérapeutique principal (deux caractères numériques)

3<sup>e</sup> niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique. (un caractère alphabétique)

4<sup>e</sup> niveau : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique. (un caractère alphabétique)

5<sup>e</sup> niveau : sous-groupe pour la substance chimique. (deux caractères numériques)

Exemple : Pour l'amoxicilline

Classe J : Anti-infectieux systémiques

J01 : Antibactériens (usage systémique)

J01C : Bétalactamines, pénicillines

J01CA : Pénicillines à spectre large

J01CA04 : Amoxicilline

A la classification ATC officielle nous avons ajouté deux catégories pour les besoins de l'étude :

Une Classe W, Code WHOME0, regroupant tous les médicaments homéopathiques.

Une Classe Y, pour les médicaments sans AMM non homéopathiques.

## Annexe 5 : Détermination de l'imputabilité intrinsèque selon la méthode française (27)

### Critères chronologiques

Administration du médicament	Apparition de l'événement						Délai incompatible
	Délai très suggestif			Délai compatible			
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution							
*suggestive	C 3	C 3	C 1	C 3	C 2	C 1	C 0
*non concluante	C 3	C 2	C 1	C 3	C 1	C 1	C 0
*non suggestive	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 0

C 3: vraisemblable – C 2: plausible – C 1: douteuse – C 0: exclue

### Critères sémiologiques

SEMILOGIE	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur favorisant)			Autres situations		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S 3	S 3	S 1	S 3	S 2	S 1
Possible (non recherchée ou présente)	S 3	S 2	S 1	S 3	S 1	S 1

S 3: vraisemblable – S 2: plausible – S 1: douteuse

### Imputabilité intrinsèque

Chronologie	Sémiologie		
	S 1	S 2	S 3
C 0	I 0	I 0	I 0
C 1	I 1	I 1	I 2
C 2	I 2	I 2	I 3
C 3	I 3	I 3	I 4

I 0: exclue – I 1: douteuse – I 2: plausible – I 3: vraisemblable – I 4: très vraisemblable

## Annexe 6 : Exposition au médicament selon la classe ATC

**Tableau 10 : Consultations ayant donné lieu à la prescription d'au moins un médicament selon la classe ATC 1<sup>er</sup> niveau et 2<sup>e</sup> niveau**

ATC 1er niveau			ATC 2e niveau		
	n	%		n	%
<b>Classe N</b> Système nerveux	1070	54,6	<b>N02</b> ANALGESIQUES	1012	51,6
			N01 ANESTHESIQUES	96	4,9
			N05 PSYCHOLEPTIQUES	12	0,6
			N06 PSYCHOANALEPTIQUES	2	0,1
			N03 ANTIPILEPTIQUES	1	0,1
<b>Classe J</b> Anti-infectieux	827	42,2	<b>J07</b> VACCINS	599	30,6
			<b>J01</b> ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	422	21,5
			J05 ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	5	0,3
			J02 ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	3	0,2
<b>Classe R</b> Système respiratoire	728	37,1	<b>R01</b> PREPARATIONS NASALES	338	17,2
			<b>R06</b> ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	298	15,2
			<b>R05</b> MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	222	11,3
			R03 SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	175	8,9
			R02 PREPARATIONS POUR LA GORGE	19	1,0
<b>Classe A</b> Digestif et métabolique	398	20,3	A03 DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	163	8,3
			A11 VITAMINES	106	5,4
			A07 ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIINFECTIEUX INTESTINAUX	98	5,0
			A04 ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	49	2,5
			A01 PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES	42	2,1
			A06 LAXATIFS	42	2,1
			A02 TROUBLES DE L'ACIDITE	21	1,1
<b>Classe M</b> Muscle et squelette	346	17,7	M01 ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	345	17,6
			M02 TOPIQUES POUR DOULEURS ARTICULAIRES OU MUSCULAIRES	13	0,7
			M03 MYORELAXANTS	5	0,3
<b>Classe D</b> Dermatologie	215	11,0	D08 ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	112	5,7
			D07 CORTICOIDES, PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	48	2,4
			D02 EMOLLIENTS ET PROTECTEURS	43	2,2
			D01 ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE	38	1,9
			D06 ANTI-BIOTIQUES ET CHIMIO-THERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE	27	1,4
			D10 PREPARATIONS ANTIACNEIQUES	5	0,3
			D03 TRAITEMENT PLAIES ET ULCERES	4	0,2
			D04 ANTI-PRURIGINEUX	3	0,2
			D11 AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	2	0,1
<b>Classe S</b> Organes sensoriels	152	7,8	S01 MEDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES	130	6,6
			S02 MEDICAMENTS OTOLOGIQUES	47	2,4
<b>Classe H</b> Hormones systémiques Hormones sexuelles exclues	111	5,7	H02 CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	109	5,6
			H01 HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES	1	0,1
			H03 MEDICAMENTS DE LA THYROIDE	1	0,1
<b>Classe Y*</b> Sans ATC, hors homéopathie	92	4,7	YSP SERUM PHYSIOLOGIQUE	63	1,3
			YSR SOLUTES DE REHYDRATATION	14	0,3
			YTO TOPIQUES	7	0,1
			YRE MEDICAMENTS RETIRES DU MARCHÉ	4	0,1
			YLA LAITS INFANTILES	3	0,1
			YCO COMPLEMENTES ALIMENTAIRES	2	0,0
			YPA PANSEMENTS	1	0,0
			YPR PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES	1	0,0
<b>Classe W*</b> Médicaments homéopathiques	40	2,0	WHO MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES	52	1,1
<b>Classe B</b> Sang et organes hématopoïétiques	29	1,5	B02 ANTIHEMORRAGIQUES	18	0,9
			B03 PREPARATIONS ANTIANEMIQUES	6	0,3
			B01 ANTITHROMBOTIQUES	1	0,1
			B05 SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTIONS DE PERFUSION	1	0,1
<b>Classe P</b> Antiparasitaires, insecticides	12	0,6	P02 ANTHELMINTIQUES	11	0,6
			P03 ECTOPARASITICIDES	1	0,1
<b>Classe G</b> Système génito-urinaire et hormones sexuelles	10	0,5	G01 ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES GYNECOLOGIQUES	5	0,3
			G03 HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS FONCTION GENITALE	3	0,2
<b>Classe V</b> Divers	6	0,3	V03 TOUS AUTRES MEDICAMENTS	3	0,2
			V01 ALLERGENES	2	0,1
<b>Classe C</b> Système cardiovasculaire	4	0,2	C05 VASCULO-PROTECTEURS	3	0,2
			C07 BÉTABLOQUANTS	1	0,1

\* Classes ajoutées à la classification officielle

## Annexe 7 : Exposition au médicament selon la classe ATC 2<sup>e</sup> niveau par classe d'âge

**Tableau 11. Exposition aux classes ATC 2<sup>e</sup> niveau les plus représentées pour chaque classe d'âge**

ATC 2 <sup>e</sup> niveau		Nouveau-nés (<1 mois)	%	Nourrissons (1-23 mois)	%	Enfants (2-11 ans)	%	Ados (12-16 ans)	%	Total	%
<b>N02</b>	ANALGESIQUES	7	<u>(25,9)</u>	248	<u>(46,7)</u>	655	<u>(55,1)</u>	94	<u>(43,9)</u>	1004	(51,2)
<b>J01</b>	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	0	(0,0)	73	(13,7)	304	<u>(25,6)</u>	45	<u>(21,0)</u>	422	(21,5)
<b>J07</b>	VACCINS	11	<u>(40,7)</u>	199	<u>(37,5)</u>	155	(13,0)	44	(20,6)	409	(20,9)
<b>M01</b>	ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	0	(0,0)	62	(11,7)	233	<u>(19,6)</u>	48	<u>(22,4)</u>	343	(17,5)
<b>R01</b>	PREPARATIONS NASALES	4	(14,8)	85	(16,0)	220	(18,5)	34	(15,9)	343	(17,5)
<b>R06</b>	ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1	(3,7)	38	(7,2)	218	<u>(18,4)</u>	29	<u>(13,6)</u>	286	(14,6)
<b>R05</b>	MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	1	(3,7)	43	(8,1)	149	(12,5)	16	(7,5)	209	(10,7)
<b>A03</b>	DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	1	(3,7)	17	(3,2)	98	<u>(8,2)</u>	30	<u>(14,0)</u>	146	(7,4)
<b>R03</b>	SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	0	(0,0)	26	(4,9)	91	<u>(7,7)</u>	12	<u>(5,6)</u>	129	(6,6)
<b>H02</b>	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	0	(0,0)	21	(4,0)	75	<u>(6,3)</u>	13	<u>(6,1)</u>	109	(5,6)
<b>A11</b>	VITAMINES	11	<u>(40,7)</u>	80	<u>(15,1)</u>	12	(1,0)	4	(1,9)	107	(5,5)
<b>S01</b>	MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES	2	(7,4)	34	(6,4)	54	(4,5)	13	(6,1)	103	(5,3)
<b>D08</b>	ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS	0	(0,0)	21	(4,0)	71	(6,0)	8	(3,7)	100	(5,1)
<b>N01</b>	ANESTHESIQUES	4	<u>(14,8)</u>	60	<u>(11,3)</u>	32	(2,7)	0	(0,0)	96	(4,9)
<b>A07</b>	ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIINFECTIEUX INTESTINAUX	0	(0,0)	20	(3,8)	59	(5,0)	11	(5,1)	90	(4,6)
<b>A04</b>	ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	0	(0,0)	5	(0,9)	39	(3,3)	5	(2,3)	49	(2,5)
<b>S02</b>	MEDICAMENTS OTOLOGIQUES	0	(0,0)	11	(2,1)	35	(2,9)	3	(1,4)	49	(2,5)
<b>D07</b>	CORTICOIDES, PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	0	(0,0)	14	(2,6)	27	(2,3)	6	(2,8)	47	(2,4)
<b>D02</b>	EMOLLIENTS ET PROTECTEURS	0	(0,0)	18	(3,4)	18	(1,5)	8	(3,7)	44	(2,2)
<b>A01</b>	PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES	1	(3,7)	25	(4,7)	10	(0,8)	6	(2,8)	42	(2,1)
<b>A06</b>	LAXATIFS	1	(3,7)	4	(0,8)	26	(2,2)	7	(3,3)	38	(1,9)
<b>D01</b>	ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE	0	(0,0)	20	(3,8)	11	(0,9)	4	(1,9)	35	(1,8)
<b>D06</b>	ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOTHERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE	0	(0,0)	8	(1,5)	15	(1,3)	4	(1,9)	27	(1,4)
<b>A02</b>	TROUBLES DE L'ACIDITE	0	(0,0)	11	(2,1)	8	(0,7)	2	(0,9)	21	(1,1)
<b>R02</b>	PREPARATIONS POUR LA GORGE	0	(0,0)	0	(0,0)	13	(1,1)	6	(2,8)	19	(1,0)
<b>B02</b>	ANTIHEMMORRAGIQUES	8	<u>(29,6)</u>	10	(1,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	18	(0,9)

## Annexe 8 : Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites pour chaque classe d'âge

**Tableau 12. Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites chez les nouveau-nés (< 1 mois)**

Code ATC	Substance active	n	%
J07CA09	VACCIN HEXAVALENT DTPCoqHiHepB	9	13,6
J07AL02	VACCIN PNEUMOCOQUE	9	13,6
A11CC05	CHOLECALCIFEROL	8	12,1
B02BA01	PHYTOMENADIONE (Vitamine K1)	8	12,1
N02BE01	PARACETAMOL	7	10,6
N01BB20	ANESTHESIQUES LOCAUX (Emla®)	4	6,1
A11CC01	ERGOCALCIFEROL	3	4,5
R01AX10	ANTIINFECTIEUX SANS CORTICO A USAGE NASAL	2	3,0
S01AA16	RIFAMYCINE OPHTALMIQUE	2	3,0
J07AH02	VACCIN MENINGOCOQUE C	2	3,0
J07AN01	VACCIN BCG	2	3,0
R06AD07	MEQUITAZINE	1	1,5
YSPHY	SERUM PHYSIOLOGIQUE	1	1,5
J02AA01	AMPHOTERICINE B	1	1,5
A06AX01	GLYCERINE SUPPOSITOIRE	1	1,5
R05X	AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	1	1,5
A03FA03	DOMPERIDONE	1	1,5
A01AB09	MICONAZOLE	1	1,5
R01AD07	TIXOCORTOL	1	1,5
R01AX10	ANTIINFECTIEUX SANS CORTICO A USAGE NASAL	1	1,5
<b>Total</b>		<b>98,1</b>	

**Tableau 13. Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites chez les nourrissons (1-23 mois)**

Code ATC	Substance active	n	%
N02BE01	PARACETAMOL	249	17,8
J07AL02	VACCIN PNEUMOCOQUE	94	6,7
J07BD52	VACCIN ROR	71	5,1
J07CA09	VACCIN HEXAVALENT DTPCoqHiHepB	68	4,9
J07CA06	VACCIN PENTAVALENT DTPCoqHi	64	4,6
N01BB20	ANESTHESIQUES LOCAUX (Emla®)	60	4,3
M01AE01	IBUPROFENE	47	3,4
R01AD07	TIXOCORTOL	45	3,2
A11CC05	CHOLECALCIFEROL	45	3,2
YSPHY	SERUM PHYSIOLOGIQUE	42	3,0
R05X	AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	37	2,6
A11CC01	ERGOCALCIFEROL	35	2,5
R01AX10	ANTIINFECTIEUX SANS CORTICO A USAGE NASAL	32	2,3
J01DD13	CEFPODOXIME	26	1,9
R06AD07	MEQUITAZINE	25	1,8
J01CR02	AMOXICILLINE AC CLAVULANIQUE	22	1,6
H02AB01	BETAMETHASONE	21	1,5
A01AA51	SODIUM FLUORURE EN ASSOCIATION	21	1,5
S01AA16	RIFAMYCINE OPHTALMIQUE	20	1,4
J01CA04	AMOXICILLINE	19	1,4
<b>Total</b>		<b>74,7</b>	

**Tableau 14. Les 20 substances actives les plus fréquemment prescrites chez les enfants (2-11 ans)**

Code ATC	Substance active	n	%
N02BE01	PARACETAMOL	652	22,5
M01AE01	IBUPROFENE	205	7,1
J01CA04	AMOXICILLINE	135	4,7
R01AD07	TIXOCORTOL	79	2,7
R06AX27	DESLORATADINE	76	2,6
R06AD07	MEQUITAZINE	72	2,5
R05X	AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	67	2,3
J01DD13	CEFPODOXIME	62	2,1
J01CR02	AMOXICILLINE AC CLAVULANIQUE	60	2,1
R01AX10	AUTRES PREPARATIONS NASALES : DIVERS	55	1,9
A03AX12	PHLOROGLUCINOL	55	1,9
J07AH02	VACCIN MENINGOCOQUE C	54	1,9
D08AC52	CHLOREXIDINE EN ASSOCIATION	53	1,8
R06AD08	OXOMEMAZINE	49	1,7
J07BD52	VACCIN ROR	46	1,6
R01AB08	TUAMINOHEPTANE	44	1,5
R05DB	HELICIDINE	43	1,5
R03AC02	SALBUTAMOL	43	1,5
H02AB06	PREDNISOLONE	42	1,5
J07CA01	VACCIN DTP	42	1,5
<b>Total</b>			<b>66,9</b>

**Tableau 15. Les 20 des substances actives les plus fréquemment prescrites chez les adolescents (12-16 ans)**

Code ATC	Substance active	n	%
N02BE01	PARACETAMOL	94	17,9
M01AE01	IBUPROFENE	34	6,5
A03AX12	PHLOROGLUCINOL	26	4,9
R01AB08	TUAMINOHEPTANE (Rhinofluimucil®)	17	3,2
J07BM01	VACCIN HPV 6,11,16 et 18 (Gardasil®)	16	3,0
J01CA04	AMOXICILLINE	14	2,7
R06AX27	DESLORATADINE	12	2,3
H02AB06	PREDNISOLONE	11	2,1
J01CR02	AMOXICILLINE AC CLAVULANIQUE	11	2,1
J07CA02	VACCIN DTPCoq	9	1,7
J07CA01	VACCIN DTP	7	1,3
R03AC02	SALBUTAMOL	7	1,3
R06AD08	OXOMEMAZINE	7	1,3
D02AC	PARAFFINE ET PRODUITS GRAS (Dexeryl®)	6	1,1
WHOME0	Médicaments homéopathiques	6	1,1
J07BC01	VACCIN HEPATITE B	6	1,1
D08AC52	CHLOREXIDINE EN ASSOCIATION	5	1,0
M02AA15	DICLOFENAC GEL	5	1,0
A07XA04	RACECADOTRIL	5	1,0
J07BD52	VACCIN ROR	5	1,0
<b>Total</b>			<b>57,6</b>

## **Conformité des prescriptions pédiatriques à l'AMM en médecine générale et effets indésirables médicamenteux**

Soutenue à Toulouse le 25/06/2013

---

La prescription hors AMM est fréquente chez l'enfant. Elle est suspectée d'être un facteur de risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Nous avons réalisé une étude prospective en médecine générale ambulatoire visant à évaluer l'incidence des effets indésirables chez l'enfant de moins de 16 ans, selon le respect ou non de l'AMM. 2313 consultations ont été étudiées de mars à juillet 2011. 37,6% des enfants ont été exposés à au moins une prescription hors AMM. 23 EIM ont été relevés, soit une incidence globale de 0,99% (IC 95% 0,63-1,49). Les nourrissons étaient les plus concernés, et les principaux médicaments en cause étaient les vaccins et antibiotiques. Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre exposition à une prescription hors AMM et la survenue d'EIM (Rapport de cote = 1,53 (IC 95% : 0,67-3,49)). Bien que la dangerosité du hors AMM n'ait pas été confirmée par notre étude, elle pousse à réfléchir sur les pratiques de prescriptions pédiatriques en médecine générale.

---

### **Off-label drug use by general practitioners for pediatric outpatients and adverse reactions**

It is common practice to prescribe off-label medicines for children, however they are suspected to increase the risk of adverse drug reactions (ADRs) in some studies. We conducted a prospective study in general practice to assess the incidence of ADRs in children under 16, according to off-label prescribing. The study included 2313 children seen as outpatients from March to July 2011, 37.6% of whom were exposed to at least one off-label medicine. The incidence of ADR in the week following the prescription was 0,99% (95% CI : 0,63 to 1,49) corresponding to 23 ADRs. Infants less than 2 years old were most affected, and vaccines and antibiotics were the drugs the most frequently involved. We did not find a significant connection between the prescription of off-label medicines and ADRs (Odds Ratio = 1,53 (95% CI: 0.67 to 3.49)). Although our study did not identify a higher risk of ADR related to the use of off-label medicines for children, it demonstrates the need to reflect on the general topic of prescription patterns to pediatric outpatients by general practitioners.

---

**Discipline administrative :** Médecine générale

---

**Mots-clés :** Prescription hors AMM - Effets indésirables médicamenteux - Enfant - Médecine générale - Pharmacovigilance - Pharmacoépidémiologie

---

Département de Médecine Générale - Faculté de médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 Toulouse cedex 04 - France

Equipe de Pharmacoépidémiologie, Inserm 1027 - Service de pharmacologie clinique - Faculté de médecine - CHU Toulouse - 37 allées Jules-Guesde - 31000 Toulouse - France

---

**Directrices de thèse :** Dr Maryse Lapeyre-Mestre, Dr Brigitte Escourrou