

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1107

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Julien GREDIN

Le 21 Octobre 2014

**Analyse de la conformité de prescription à l'AMM dans la pathologie
infectieuse ORL aiguë en ambulatoire chez l'enfant**

Directeur de Thèse : Michel BISMUTH

JURY

MR LE PROFESSEUR STEPHANE OUSTRICPRESIDENT

MR LE PROFESSEUR MARC VIDAL..... ASSESSEUR

MR LE PROFESSEUR PIERRE MESTHE ASSESSEUR

MME LE DOCTEUR MARYSE LAPEYRE-MESTRE ASSESSEUR

MR LE DOCTEUR MICHEL BISMUTH ASSESSEUR



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1107

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Julien GREDIN

Le 21 Octobre 2014

**Analyse de la conformité de prescription à l'AMM dans la pathologie
infectieuse ORL aiguë en ambulatoire chez l'enfant**

Directeur de Thèse : Michel BISMUTH

JURY

MR LE PROFESSEUR STEPHANE OUSTRICPRESIDENT

MR LE PROFESSEUR MARC VIDAL..... ASSESSEUR

MR LE PROFESSEUR PIERRE MESTHE ASSESSEUR

MME LE DOCTEUR MARYSE LAPEYRE-MESTRE ASSESSEUR

MR LE DOCTEUR MICHEL BISMUTH ASSESSEUR



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2013

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	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. 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. PRIS
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. DURAND
		Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
		Professeur Honoraire	M. RAILHAC

Professeurs Émérites

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PERON J.M	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme MOYAL E.	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie	P.U.	
M. PRADERE B.	Chirurgie générale	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	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. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale
 Dr. POUTRAIN J.Ch
 Dr. MESTHÉ P.
 Professeur Associé de Médecine du Travail
 Dr NIEZBORALA M.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. COURBON F.	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémo. Eco. de la Santé et Prévention	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. PLANTE P.	Urologie	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr VIDAL M. Professeur

Associé en O.R.L. WOISARD

V.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme MOREAU M.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. PILLARD F.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. VALLET M.	Physiologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophtalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

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

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

Dr ANE S.

Remerciements

A mon Maître et président du Jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR STEPHANE OUSTRIC :

Professeur des Universités

Docteur en Médecine Générale

CHU de Toulouse

Vous m'avez fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de ce jury de thèse.

Je vous exprime ici ma gratitude et mon profond respect pour l'expertise que vous apporterez.

A mon Maître et membre du Jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC VIDAL :

Professeur associé

Docteur en Médecine Générale

CHU de Toulouse

Je suis très honoré que vous siégiez à ce Jury de thèse et vous remercie pour votre disponibilité, votre intérêt pour le sujet et vos cours.

Je vous prie de recevoir toute ma considération.

A mon Maître et membre du Jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MESTHE :

Professeur associé

Docteur en Médecine Générale

CHU de Toulouse

Je vous remercie pour les enseignements passionnants que vous nous avez dispensés. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Veillez recevoir ma profonde gratitude.

A mon Maître et membre du Jury,

MADAME LE DOCTEUR MARYSE LAPEYRE-MESTRE :

Maître de Conférences des Universités

Docteur en Pharmacologie Médicale et Clinique

CHU de Toulouse

Vous avez d'emblée montré un intérêt certain au sujet. Vous êtes à l'origine de cette étude et vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Je vous prie de recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A mon Maître et Directeur de thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL BISMUTH :

Maître de Conférences Associé des Universités

Docteur en Médecine Générale

CHU de Toulouse

Je vous remercie pour votre aide dans la construction de ce projet, la confiance que vous m'avez accordée dans ce travail et vos conseils avisés malgré votre emploi du temps chargé. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A MES PARENTS, pour votre accompagnement sans faille et votre dévouement.

A MA SŒUR, pour cette complicité qui nous lie et parce que tu es trop "fun".

A MON FRERE, parce que derrière nos blagues, il y a de l'amour et du respect.

A MES GRANDS-PARENTS (PRESENTS ET ABSENTS), pour votre tendresse et votre affection.

A MON TONTON, FATIHA, FREDO ET MIMI. "Encore" un Dr Gredin!

A MA BELLE-FAMILLE, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et à mon couple.

AUX PERRINS, ET NOTAMMENT A TOM pour ces supers moments d'enfance commune.

A MES AMIS MONTBRISONNAIS, la plus belle bande de potes dont on peut rêver : NANOU ET LISOU (hâte de vous voir plus souvent), MOUT (super coloc), BEN (nos moments caf me manquent), SIM (super pompier), GAËT (bonne chance pour la P1), BOULE (je t'envie!), ROM (t'es dang') BEBERT (tu raides?), CHRIS ("ça lasse"), FOUF, NONO ET LEURS MOITIÉS.

A CLEM, POPO ET ALIX je vous souhaite plein de bonheur.

A MES ANCIENS CO-EXTERNES STEPHANOIS : ELNO (poivron), LAURE (moutarde) KEVIN, MATHILDE, FABRICE, SAWYER ET L'ACFA (pour ces belles années d'externat).

A MES CO-INTERNES DE PERIPH' : POPO/MOMO ET THIBAUT/DEBO (pour votre accueil sur Toulouse), AURORE, ROMAIN (trouvez-vous un(e) aveyronnais(e)!), ANAÏS (même si t'es Lyonnaise), PYO, BOUISSOU, SOPHIE (la plouc), CHAKIR (tu pointes), LAËTI. PHILIS...

A JOSEPHINE (à table!), OLIVIA (on déjeune?) et PAULINE (une polémique?).

A MES COLLOQUES ET COLLEGUES TOULOUSAINS, pour m'avoir supporté.

A SORAYA, TIMOTHEE ET ARNAUD pour le post internat à Marseille.

AUX PERSONNES AVEC QUI J'AI TRAVAILLE, pour tout ce que vous m'avez permis d'apprendre.

A MOTOKO, pour m'avoir confirmé que nous faisons la plus belle spécialité.

A AURORE, pour ton énorme coup de main sur cette thèse pour le fond et la forme.

A MON TUTEUR, pour votre présence.

A RAPHAËL, pour m'avoir "mâché" le travail.

A TOUS CEUX QUE J'AI CROISE ET QUI M'ONT AIDE A ME CONSTRUIRE.

A FLIPPY, toujours fidèle et affectueux.

A MON ANGE GARDIEN qui m'a aidé à affronter toutes ces épreuves.

A TOI, pour BBL, pour nos passions partagées, ton soutien et ton amour indéfectibles qui m'ont amené à me surpasser. Merci VIOLAINE.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit. »

François Marie Arouet, dit Voltaire

Sommaire

Introduction	20
A. Les pathologies ORL de l'enfant.....	20
1. Epidémiologie.....	20
2. Les pathologies des voies aériennes supérieures	20
3. Les pathologies de l'oreille et de la mastoïde.....	21
B. Le médicament et l'enfant	22
1. La prescription en médecine générale	22
2. L'automédication.....	22
3. La médication officinale.....	23
4. Les influences extérieures.....	23
C. Objectifs	24
1. Contexte.....	24
2. Objectif principal	24
3. Objectifs secondaires	24
Etude réalisée.....	25
A. Population d'étude et modalités de recueil des données.....	25
1. Population cible et critères d'inclusions	25
2. Les investigateurs	25
3. Saisie des données	26
4. Mise en place de l'étude	26
5. Période d'inclusion	26
6. Aspects réglementaires	27
B. Données recueillies	27
1. Selon la classification CIM-10	27
2. Selon la classification ATC	28
3. Selon l'AMM.....	28
4. Selon la classe d'âge.....	29
5. Analyse des effets indésirables	30
6. Audit.....	30
C. Plan d'analyse.....	31
Résultats	32
A. Population	32
B. Pathologies	33
1. Détail des pathologies ORL par chapitre	33

2. Détail des pathologies ORL selon la CIM-10	34
C. Indications.....	35
D. Prescriptions	36
1. Généralités	36
2. Les substances selon leur classe ATC	37
E. Prescriptions hors AMM	39
1. HAI : médicament prescrit dans une autre indication.....	40
2. HAA : médicament utilisé dans une autre classe d'âge	40
3. HVA : autre voie d'administration	40
4. HPF : posologie trop forte	40
5. HPB : posologie trop faible	40
F. Facteurs associés à la prescription hors AMM	42
1. Le genre	42
2. Classe d'âge.....	42
3. Le motif de consultation (chapitre CIM-10).....	42
4. Le nombre de médicaments	42
G. Effets Indésirables Médicamenteux	44
Discussion	45
A. Mise en perspective de nos résultats	45
1. Les pathologies	45
2. Les prescriptions.....	45
3. Les facteurs prédictifs de prescription hors AMM	52
4. Les effets indésirables.....	53
B. Biais et validité externe de notre étude.....	54
1. Les biais de sélection	54
2. Les biais de classification	54
3. Validité externe et limites	55
C. Perspectives de l'étude.....	56
Conclusion	57
Bibliographie.....	58
Annexes.....	61

Table des illustrations :

Tableaux :

Tableau 1. R partition de la population selon le genre et l'âge	32
Tableau 2. Nombre de diagnostics par consultation.....	33
Tableau 3. Détails du nombre de substances prescrites par patient.....	36
Tableau 4. Patients exposés aux prescriptions hors AMM.....	39
Tableau 5. Facteurs prédictifs de prescription hors AMM dans les infections ORL aiguës .	43
Tableau 6. Description des effets indésirables médicamenteux	44

Figures :

Figure 1. Répartition des infections des VAS et de l'oreille.....	33
Figure 2. Les 10 pathologies en cause en fonction de l'âge.....	34
Figure 3. Les 10 principales indications de prescription	35
Figure 4. Les 10 substances les plus prescrites selon la classification ATC 2 ^e niveau	37
Figure 5. Les 10 substances les plus prescrites selon la classification ATC 5 ^e niveau	38
Figure 6. Répartition des prescriptions hors AMM en fonction de la classification ATC 2 ^e niveau	41
Figure 7. Répartition des prescriptions hors AMM en fonction de la classification ATC 5 ^e niveau	41

Annexes :

Annexe 1. Modèle de l'Evidence Based Medecine	61
Annexe 2. Masque de saisie	62
Annexe 3. Questionnaire papier	64
Annexe 4. Plaquette d'informations remise aux internes	66
Annexe 5. Classification ATC	67
Annexe 6. Critères d'imputabilité du médicament selon la méthode française	68
Annexe 7. Diagramme des flux	69

Glossaire

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MRT : Médicaments du Rhume et de la Toux

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé

ATC : classification internationale des médicaments « Anatomic Therapeutic Chemical »

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10^e révision

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMA : European Medicines Agency

GP : Stage ambulatoire en Gynécologie et Pédiatrie

IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MVAS : Médicaments pour obstruction des Voies Aériennes Supérieures

OEA : Otite Externe Aiguë

OMA : Otite Moyenne Aiguë

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RC : Rapport de Côte

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

SASPAS : Stage Autonome en Soins Primaires Ambulatoire Supervisé

TDR : Test de Diagnostic Rapide

VAS : Voies Aériennes Supérieures

Introduction

A. Les pathologies ORL de l'enfant

1. Epidémiologie

En 2009, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) déclarait que les pathologies Oto-Rhino-Laryngologique infectieuses aiguës de l'enfant étaient le principal motif de consultation chez les pédiatres et les médecins généralistes en hiver [1].

Ces pathologies avec un fort taux d'incidence ne sont pas toutes du ressort de l'ORL. En effet, l'aspect médico-chirurgical de cette spécialité, le faible nombre de praticiens et surtout leur caractère fréquemment bénin placent le médecin généraliste en première ligne dans le traitement de ces affections.

Aussi, selon la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) « l'activité des médecins généralistes auprès des enfants se concentre autour des affections respiratoires hautes ou d'actes de prévention » [2]. Or, les enfants de moins de 14 ans représenteraient 18,5% de la population, soit 12 millions d'individus [3]. On comprend ainsi que la prise en charge des infections ORL de l'enfant, notamment respiratoires, occupe une place conséquente dans l'activité du médecin généraliste.

Trois pathologies se partagent la grande majorité des causes infectieuses. Elles sont le plus souvent d'origine virale : la rhinopharyngite ou rhume banal, l'amygdalite ou angine, et l'otite moyenne. A elles seules, dans la population pédiatrique, elles seraient à l'origine de plus de 17 millions de consultations par an [1].

2. Les pathologies des voies aériennes supérieures

Une infection des voies aériennes supérieures signe une atteinte inflammatoire supposée virale, bactérienne, parasitaire ou même fongique atteignant au moins une partie des muqueuses allant des fosses nasales à la trachée.

La rhinopharyngite est quasiment toujours d'origine virale et serait à l'origine, chez l'enfant, de 12 millions de consultations chez le médecin généraliste [1]. Les dernières recommandations de bonne pratique soulignent l'absence d'efficacité des antibiotiques sur la durée des symptômes et la prévention des complications [4-5].

Concernant l'**angine**, depuis l'apparition du score de Mac Isaac en 1998 et du test de diagnostic rapide (TDR) des angines à streptocoque du groupe A en 2002, les habitudes de prescription ont considérablement évolué. Bien que ce dernier soit de nouveau controversé dans plusieurs pays d'Europe depuis l'étude PRISM [6], il reste très utilisé au quotidien. L'amygdalite aiguë se rencontre plus volontiers chez l'enfant et l'adolescent, rarement en dessous de 18 mois et pourrait être à l'origine de 2,6 millions de consultations par an en France dans la population pédiatrique [1].

La sinusite aiguë est une inflammation d'un ou plusieurs sinus de la face. Elle est le plus souvent d'origine virale mais son caractère purulent dans les formes aiguës sévères ou l'absence d'amélioration d'une rhinopharyngite au-delà de 10 jours, imposent l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste. **L'ethmoïdite** qui touche le jeune enfant et l'infection du sinus sphénoïdal qui touche plutôt le grand enfant, restent rares mais de pronostic grave. **La sinusite maxillaire** est la plus fréquente et se conçoit uniquement chez l'enfant de plus de 3 ans. Pour finir, **la sinusite frontale** concerne essentiellement le grand enfant. Sa symptomatologie et son traitement sont similaires à ceux de l'adulte.

Enfin, moins fréquente et dans une population plus restreinte (de 6 mois à 3 ans), **la laryngite aiguë**, d'origine virale, doit être rapidement identifiée et traitée avant l'apparition de critères de gravité.

3. Les pathologies de l'oreille et de la mastoïde

L'otite moyenne aiguë (OMA) serait la deuxième cause ORL de consultation chez l'enfant avec 2,9 millions de cas par an en France, avec une incidence majeure entre 6 et 24 mois [1]. Elle peut être spontanée ou venir compliquer une rhinopharyngite virale. Une surinfection bactérienne est retrouvée dans 60 à 70% des cas mais la guérison spontanée survient dans 80% des cas [7]. Le traitement en première intention diffère en fonction du type d'otite, de l'âge de l'enfant, du tableau clinique et du terrain (allergie, antécédents...) [4]. Une des complications de l'OMA, rare mais grave, peut survenir chez l'enfant, il s'agit de **la mastoïdite**. Elle nécessite l'hospitalisation afin d'instaurer une antibiothérapie intraveineuse en urgence.

L'otite externe aiguë (OEA), ou otite du baigneur, est une maladie courante en période estivale. Les mécanismes de défense locaux seraient perturbés par l'humidité prolongée et à l'origine d'une infection bactérienne ou fongique. Dans la majorité des cas, un traitement par antimicrobien topique suffit à la faire disparaître.

B. Le médicament et l'enfant

Les propriétés pharmacologiques de l'enfant sont différentes de celles de l'adulte. L'enfant a un statut particulier dans le domaine de la recherche clinique. Par exemple, la pharmacocinétique d'un médicament peut varier en fonction de l'âge, ce qui entraîne des difficultés pour déterminer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Il convient donc d'attribuer aux substances actives une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique, pédiatrique, avec des formes galéniques adaptées afin d'éviter toute erreur posologique.

Ainsi, ces dernières années, devant un trop grand nombre d'effets indésirables, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ainsi que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, ex Afssaps) ont décidé de réduire l'AMM pour certains produits. Les médicaments concernés étaient principalement indiqués dans la toux et le rhume de l'enfant [8-9] ou à visée antiémétique [10].

Malheureusement, peu de nouvelles substances viennent étoffer la pharmacopée en soins primaires pédiatrique. Pourtant l'ANSM, en 2006, avait lancé un dispositif pour inciter les firmes pharmaceutiques à l'élaboration de nouvelles substances destinées aux enfants [11].

1. La prescription en médecine générale

Entre 2001 et 2011, des études ont analysé les prescriptions des médecins chez l'enfant [12-13]. Première constatation, presque 30% des consultations de médecine générale ne donneraient lieu à aucune prescription médicamenteuse [14]. Les sujets seraient le plus fréquemment exposés, par ordre décroissant, aux analgésiques, aux médicaments du système respiratoire (préparations nasales, antihistaminiques, médicaments du rhume et de la toux...), aux vaccins, aux antibactériens à usage systémique, aux médicaments du système digestif et métabolique ainsi qu'aux anti-inflammatoires. Le nombre moyen de prescription varierait entre 2 et 3 en fonction des spécialistes, du type de pathologie et de la saison. Tous les auteurs reviennent sur l'importante part de prescriptions à visée respiratoire ou antibactérienne.

2. L'automédication

En France, consommer un médicament sans prescription médicale est un geste banal de la vie quotidienne puisque 82% des personnes interrogées disent s'automédiquer [15]. La quasi-totalité des parents automédique leur enfant. L'automédication débute généralement

chez le nourrisson, avec dans 92% des cas, des médicaments prescrits initialement par le médecin généraliste. Plus de la moitié font une erreur dans le maniement du médicament ou lors d'associations médicamenteuses. Les médecins, en tant que prescripteurs, ont donc un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique des parents. Toute prescription ou abstention de prescription devrait s'accompagner d'une information minimum afin d'éviter une prise de risque inutile pour l'enfant.

3. La médication officinale

Elle désigne les médicaments délivrés sans ordonnance destinés à traiter les symptômes courants et bénins, pour une durée limitée, sans l'intervention du médecin mais avec l'aide du pharmacien. Plus de 3000 spécialités seraient disponibles en vente libre dans les officines françaises. Parmi elles on retrouve certains traitements du rhume, de la fièvre, des maux de gorge, du reflux gastro-œsophagien ou encore de l'herpès labial.

4. Les influences extérieures

Schématiquement, on pourrait les symboliser par :

- **L'influence des laboratoires pharmaceutiques** : une étude réalisée en 2012 démontre le parallélisme entre la réception de visiteurs médicaux et un comportement de prescription reflétant les objectifs commerciaux des firmes pharmaceutiques au dépend du patient, des caisses d'assurance maladie ou de la gestion de risques sanitaires [16].
- **L'influence des patients ou de l'entourage** : le patient ne sort pas toujours avec l'ordonnance qu'il aurait souhaité. En France, les médecins ressentiraient une pression plus importante des patients que dans d'autres pays européens. Les anglais pensent notamment que la demande de prescription par le patient pourrait être surestimée par le médecin généraliste, mais aussi que celui-ci se persuaderait que cette demande existe pour conforter une bonne relation médecin-malade [17].

C. Objectifs

1. Contexte

La pathologie infectieuse ORL est donc extrêmement courante, peu variée chez l'enfant, et représente en période hivernale une très importante partie de l'activité du médecin généraliste. Lors de mon passage dans différents cabinets médicaux, je me suis aperçu que les pratiques ne sont pas uniformisées, qu'il n'est pas toujours simple de respecter les recommandations, et qu'il faut parfois s'adapter à des facteurs qui vont influencer nos décisions. L'Evidence Based Medicine a d'ailleurs très bien décrit ce problème avec une figure montrant les déterminants de la décision médicale (Annexe 1). Alors, que prescrivent les médecins généralistes dans la pathologie infectieuse ORL de l'enfant ?

2. Objectif principal

Décrire et analyser la conformité de prescription à l'AMM dans la pathologie infectieuse ORL aiguë en ambulatoire chez l'enfant.

3. Objectifs secondaires

- Rechercher les facteurs prédictifs du hors AMM dans la pathologie ORL infectieuse.
- Décrire les effets indésirables liés à la prescription dans la pathologie ORL infectieuse.

Etude réalisée

Toutes les données sont extraites d'une enquête prospective observationnelle, réalisée par R. Bissuel, en coopération entre le département de Médecine Générale et le département de Pharmacologie Clinique de Toulouse, visant à valuer l'incidence des effets indésirables chez l'enfant de moins de 16 ans, en pratique 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, du 2 mai au 16 juillet 2011.

A. Population d'étude et modalités de recueil des données

1. Population cible et critères d'inclusions

Nous avons inclus tous les patients de moins de 16 ans consultant en cabinet de médecine générale, dans la région Midi-Pyrénées, pour lesquels au moins un diagnostic de pathologie ORL infectieuse aiguë a été posé, selon le référentiel d'Oto-Rhino-Laryngologie, de l'Ordre National des Médecins [18]:

- de l'oreille
- rhino sinusienne
- du larynx et des voies aérodigestives
- des aires ganglionnaires et cervicales
- des loges salivaires et thyroïdiennes

Aucun diagnostic de toux isolée n'a été retenu. En effet, nous ne pouvions pas établir l'origine respiratoire de ce symptôme.

Tous les patients ayant plusieurs pathologies concomitantes, dont au moins une infectieuse ORL (ex : dermatite atopique et angine), ont été inclus. Cependant, seules les pathologies ORL et les prescriptions qui en ont découlé ont été analysées.

2. Les investigateurs

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

Leur rôle était d'inclure tous les enfants de moins de 16 ans, quel que soit le motif de consultation, de relever les diagnostics établis, les prescriptions médicamenteuses réalisées avec leur indication et d'informer les parents 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 relevaient les prescriptions de leurs maîtres de stage et/ou les leurs, alors que les internes en stage GP ne relevaient que les prescriptions faites par leurs maîtres de stage.

3. Saisie des données

Les internes ont saisi informatiquement via le logiciel EpiData Entry 3.1 : les 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 en avait un (Annexe 2).

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

4. Mise en place de l'étude

Dans le cadre de l'étude de faisabilité une phase de test avait 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 et ont mis en pratique les outils papier et informatiques qui étaient mis à leur disposition.

Le 30 mars 2011 l'étude a été présentée aux internes qui allaient être en stage ambulatoire SASPAS ou GP pour la période de mai à novembre 2011. Il leur a été remis des plaquettes explicatives (Annexe 3) 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 4).

5. Période d'inclusion

L'inclusion des patients a été réalisée en continu, du 2 mai au 16 juillet 2011.

6. Aspects réglementaires

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.

B. Données recueillies

Les diagnostics et les indications des prescriptions ont été codés selon la Classification Internationale des Maladies 10ème révision de l'Organisation Mondiale de la Santé. En l'absence de précision, le code le plus général a été favorisé [19].

Les médicaments ont été codés selon la classification internationale "Anatomic Therapeutic Chemical" des médicaments (ATC) [20] (Annexe 5).

Les classes d'âge ont été tabulées à partir de celles proposées par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) [21].

1. Selon la classification CIM-10

Chaque diagnostic et indication de prescription a été codé selon la classification CIM-10 des maladies. En cas de défaut de précision des données transmises, le code le plus général a été favorisé (ex : le code amygdalite sans précision J03.9 a été utilisé pour les angines dont l'étiologie virale ou bactérienne n'avait pas été précisée).

Les diagnostics retenus pour l'étude étaient les suivants :

- B26 oreillons
- E06 Thyroïdites
- H60 Otite externe
- H65 Otite moyenne non suppurée
- H66 Otite moyenne suppurée et sans précision
- H67 Otite moyenne au cours de maladies classées ailleurs
- H68 Salpingite et obstruction de la trompe d'Eustache
- H70 Mastoïdite et affections apparentées

- H73 Autres affections du tympan (dont Myringite)
- J00 à J06 Affections aiguës des voies respiratoires supérieures
- K11.2 Sialoadénites de glande salivaire
- K11.3 Abscès de la glande salivaire
- L04.0 Lymphadénites de la tête de la face et du cou

2. Selon la classification ATC

Le codage ATC a été réalisé avec une vérification en cas de doute auprès des prescripteurs. Dans ce système, nous avons particulièrement étudié les 2^e (groupe thérapeutique principal) et 5^e niveaux (sous-groupe pour la substance chimique).

3. Selon l'AMM

La détermination de la conformité à l'AMM a été réalisée par des médecins. Il était défini comme « hors AMM » toute prescription ne respectant pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), au sein du Vidal® 2011. Compte tenu du fait que la catégorisation du hors AMM varie en fonction des études, celle-ci a été définie de la même façon que B. Horen et al. [12] en y ajoutant une catégorie pour les médicaments retirés du marché :

- *RET* : médicaments retirés du marché au moment de la prescription.
- *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.
- *HAI* : utilisation dans une indication non décrite dans le RCP.
- *HAA* : utilisation dans une classe d'âge autre que celle préconisée par l'AMM.
- *HVA* : voie d'administration du médicament non conforme.
- *HDE* : prescription où le déconditionnement du médicament est nécessaire faute de formulation adaptée à l'enfant.
- *HPF* : utilisation à une posologie trop forte, pour la dose par prise ou pour la dose cumulée journalière.
- *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, les symptômes ne sont 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.
- *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. Pour chaque prescription hors AMM, un seul type de non-conformité à l'AMM a été attribué en faisant l'hypothèse que le hors AMM de contre-indication et d'indication sont potentiellement les plus délétères. Suivent par ordre de priorité, les problèmes d'âge, de conditionnement, de non-respect de la posologie (trop élevée ou trop faible) ou d'associations médicamenteuses non conformes. Le retrait du marché a été considéré comme prédominant sur les autres motifs.

Les produits de la catégorie « sans AMM » (SAM) ont regroupé les produits diététiques (solutés oraux de réhydratation ou les laits infantiles, les associations de vitamines, minéraux, oligoéléments), d'hygiène (surtout 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 cette étude. En effet, seuls quelques uns d'entre eux bénéficiaient d'une AMM simplifiée, spécifique à l'homéopathie, qui ne comporte pas les mêmes critères d'obtention que les autres médicaments.

Nous soulignons que les prescriptions ont été analysées en fonction de leurs indications et que celles-ci pouvaient être différentes des diagnostics retenus. Par exemple, certains patients ont reçu un glucocorticoïde pour un symptôme (indication codée : « douleur »), d'autres à visée curative (indication codée similaire au diagnostic retenu : « laryngite »). Cette méthode permettait d'être plus précis dans l'analyse de la conformité des prescriptions, sans avoir à interpréter les intentions du prescripteur.

4. Selon la classe d'âge

Nous avons tabli quatre classes d'âge en prenant en compte les propriétés pharmacologiques de l'enfant et la classification proposée par l'Agence Européenne du Médicament: nourrissons (de 0 à 23 mois) ; enfants pré-scolarisés (de 2 à 5 ans) ; enfants scolarisés (de 6 à 11 ans) ; adolescents (de 12 à 16 ans). Nous n'avons donc pas repris les classes EMA mais les avons adapté à notre population pour plusieurs raisons. Premièrement, seulement un nouveau-né (<28 jours) faisait partie de notre population source. Réaliser une classe d'âge spécifique pour un effectif aussi faible ne présentait que peu d'intérêt. Ensuite, comme le proposent Schirm [22] et l'EMA, la scolarisation de l'enfant vers l'âge de 6 ans augmenterait sa capacité à accepter différentes formes galéniques, véritable étape dans la médication.

5. 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.

Les imputabilités intrinsèques et extrinsèques ont été évaluées selon la méthode française [23] (Annexe 6).

Les effets indésirables étaient classés « attendus » ou « non attendus » selon leur mention ou non dans le RCP du dictionnaire Vidal® 2011 [24].

6. Audit

Quelques mois après l'étude, plus de 10% des fiches saisies ont été vérifiées sur des lieux de stage par deux investigateurs indépendants. Toutes étaient correctement complétées.

C. Plan d'analyse

Les caractéristiques démographiques des patients ont été décrites. Une analyse descriptive des diagnostics et des indications, a été réalisée selon la classification CIM-10. Toutes les prescriptions puis celles hors AMM ont été détaillées et analysées selon leur classe ATC 2^e et 5^e niveaux. Enfin, 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 .

Pour les variables quantitatives, les données calculées 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 prescription hors AMM, une analyse par régression logistique univariée et multivariée a été effectuée. Les caractéristiques liées au patient (genre et classe d'âge), le motif de consultation (chapitre CIM-10) et le nombre de médicaments prescrits ont été comparés entre les patients ayant reçu ou non une prescription hors AMM. 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 %. Les rapports de cotes (RC) accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %, ont été estimés. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS[®] version 9.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Résultats

A. Population

Notre population source comportait 2313 consultations après que 8 consultations aient été écartées car considérées comme non indépendantes (seconde consultation trop rapprochée de la première). L'étude a permis d'inclure 667 consultations dans lesquelles au moins un diagnostic de pathologie ORL infectieux a été établi (Annexe 7).

La population était âgée de 1 mois à 15 ans avec une moyenne d'âge à 5,4 ans (écart-type=4). La répartition selon le genre était équilibrée avec un sex ratio H/F de 1,02 (337/330) (Tableau 1).

Tableau 1. Répartition de la population selon le genre et l'âge

Genre	Nourrissons (0 à 23 mois) N=153	Enfants pré scolarisés (2 à 5 ans) N=274	Enfants scolarisés (6 à 11 ans) N=181	Adolescents (12 à 16 ans) N=59	Total N=667
Fille	70 (45,8)	137 (50,0)	88 (48,6)	35 (59,3)	330 (49,5)
Garçon	83 (54,2)	137 (50,0)	93 (51,4)	24 (40,7)	337 (50,5)

B. Pathologies

Dans notre population 694 diagnostics d'infections ORL aiguës ont été posés (et 179 diagnostics autres que d'origine ORL) (Tableau 2).

Tableau 2. Nombre de diagnostics par consultation

Nombre de diagnostics	Nombre de patients	Pourcentage patients
1	496	74,4
2	140	21,0
3	28	4,20
4	2	0,30
5	1	0,15

L'ensemble des diagnostics analysés était représenté par 10 pathologies ORL infectieuses aiguës différentes (Figure 2).

1. Détail des pathologies ORL par chapitre

556 patients avaient une pathologie des voies aériennes supérieures (soit 83,4% de notre population), sans différence significative en fonction de l'âge ($p=0,253$) (Figure 1).

149 patients avaient une pathologie de l'oreille ou de la mastoïde (soit 22,3% de notre population), sans différence significative en fonction de l'âge ($p=0,127$).

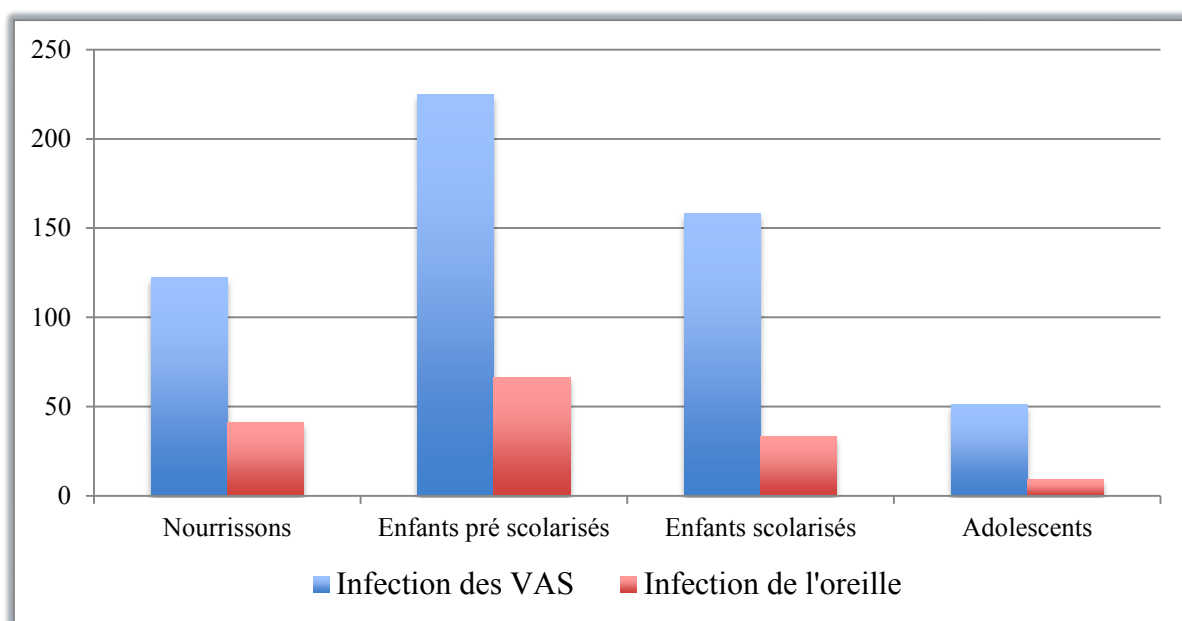


Figure 1. Répartition des infections des VAS et de l'oreille

2. Détail des pathologies ORL selon la CIM-10

Les rhumes (229 rhinopharyngites et 52 pharyngites), les angines (224 cas) et les otites moyennes (121 cas) représentaient 93,8% des pathologies ORL infectieuses de cette étude (figure 2).

Les rhumes représentaient la majorité des diagnostics chez le nourrisson (89 cas sur 160, soit 55,6%).

L'amygdalite aiguë était le premier motif de consultation chez les enfants (186 cas sur 475, soit 39,2%) avec une proportion plus forte dans la classe d'âge de 2 à 5 ans (104 cas sur 224, soit 46,4%).

L'otite moyenne aiguë avait un taux d'incidence plus important chez les nourrissons, mais celle-ci est plus fréquente chez les enfants de 2 à 6 ans (respectivement 38 et 54 cas).

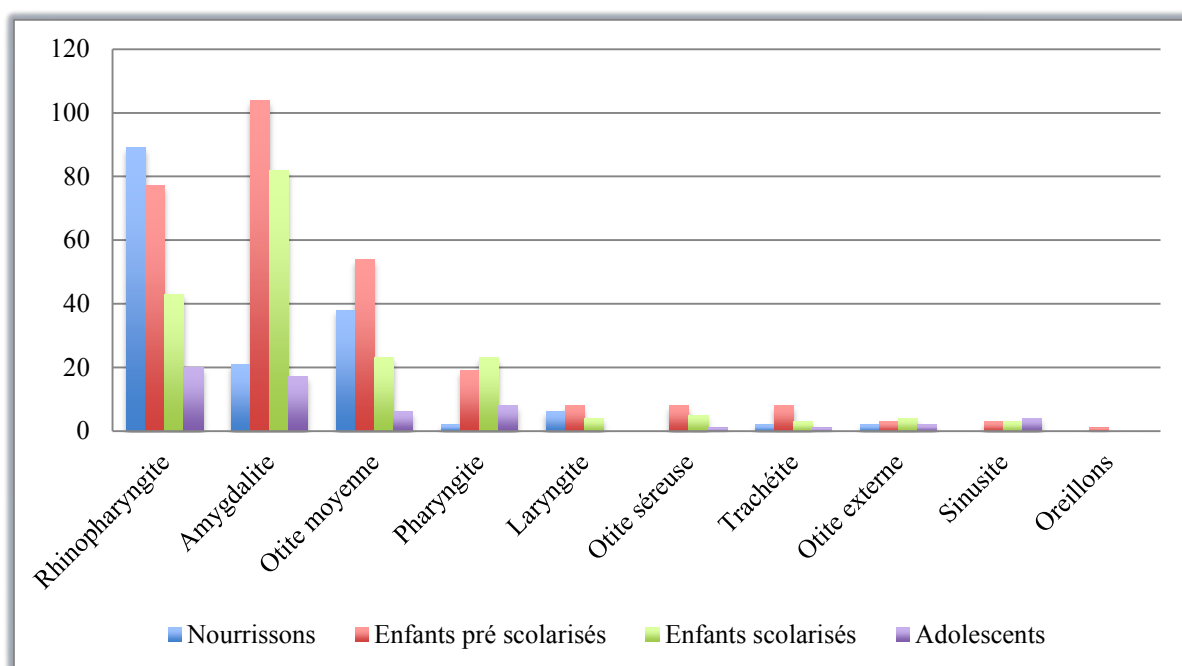


Figure 2. Les 10 pathologies en cause en fonction de l'âge

C. Indications

La fièvre, la douleur, la rhinorrhée et la toux étaient, par ordre décroissant, les quatre symptômes les plus traités avec respectivement 48,3%, 33,9%, 31,6% et 20,4% des patients ayant reçu un traitement pour ces affections (Figure 3).

Concernant les traitements à visée non symptomatique on retrouvait principalement, par ordre décroissant: l'angine (151 indications soit 22,6%) et l'otite moyenne aiguë (113 indications soit 16,9%).

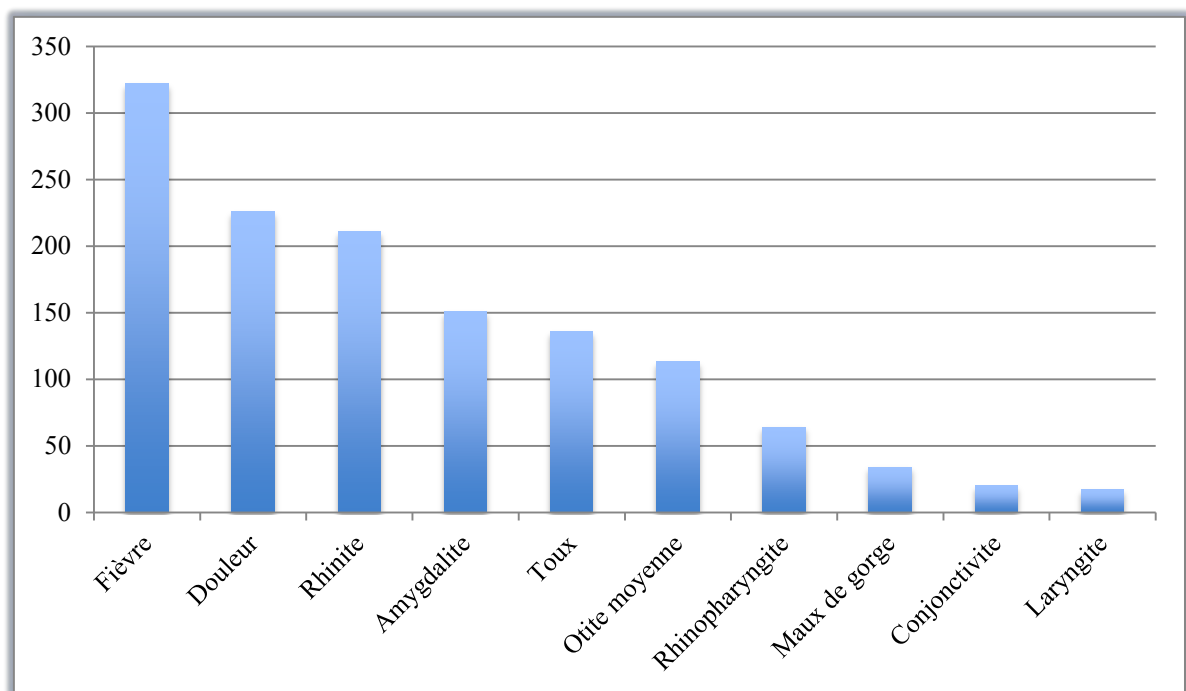


Figure 3. Les 10 principales indications de prescription

D. Prescriptions

1. Généralités

1777 substances ou associations médicamenteuses ont été prescrites à 658 patients de notre étude, soit une moyenne de 2,70 médicaments par patient.

122 substances actives ou associations uniques distinctes ont été analysées.

9 patients (1,3%) n'ont reçu aucune prescription médicamenteuse.

346 patients (51,9%) sont sortis avec une ordonnance sur laquelle apparaissait au moins 3 substances prescrites (Tableau 3).

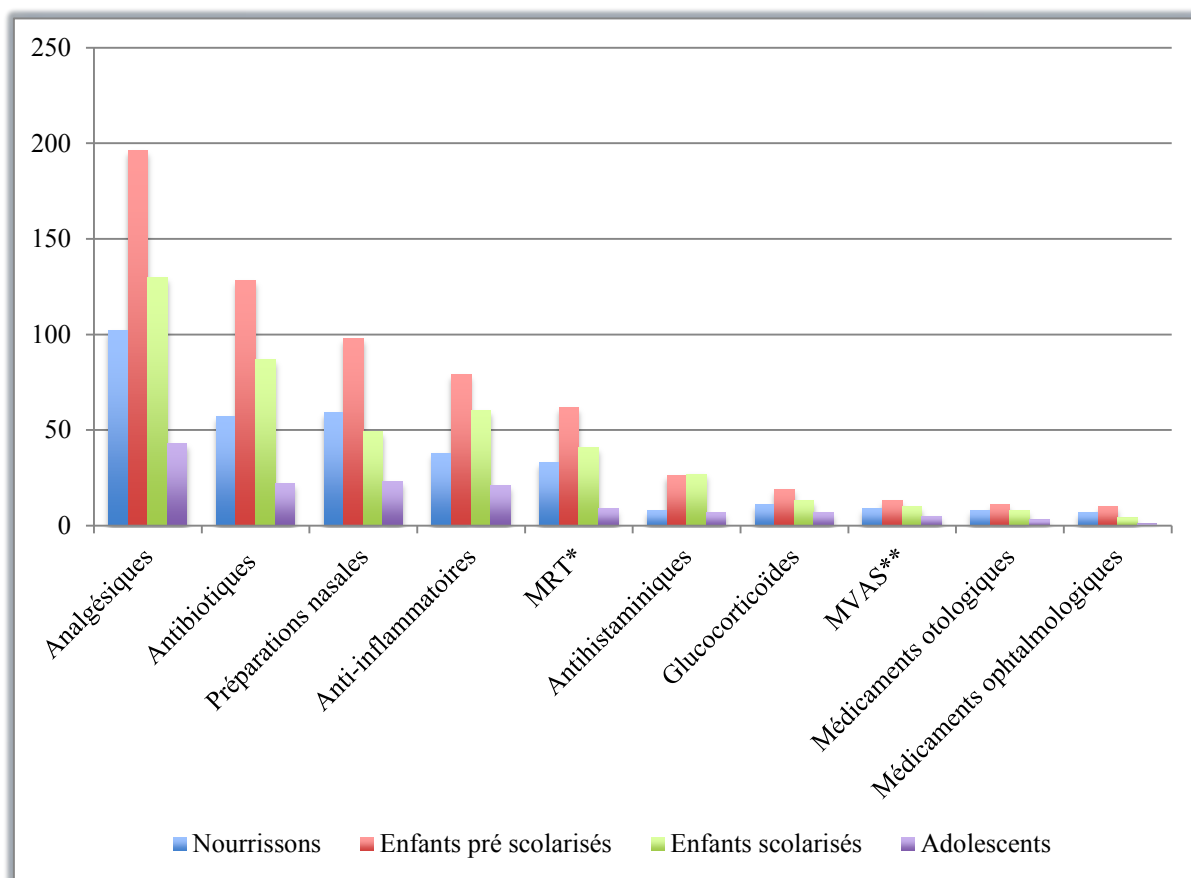
Tableau 3. Détails du nombre de substances prescrites par patient

Nombre de substances ou associations médicamenteuses prescrites	Nombre de patients
0	9
1	95
2	218
3	198
4	100
5	36
6	7
7	2
8	1
9	1

2. Les substances selon leur classe ATC

Les sujets étaient principalement exposés, par ordre décroissant (Figures 4 et 5) :

- Aux analgésiques (71,6% des patients ayant reçu une prescription) : paracétamol uniquement.
- Aux antibiotiques (44,6%) : amoxicilline (17,6%), cefpodoxime (12,5%) et amoxicilline + acide clavulanique (9,6%) essentiellement.
- Aux préparations nasales (34,7%) : tixocortol (14,4%), tuaminoheptane (6,7%) et préparations nasales diverses (9,7%).
- Aux anti-inflammatoires (30,0%) : ibuprofène (25,6%).
- Aux médicaments du rhume et de la toux (22,0%) : MAXILASE[®], SOLACY[®], COQUELUSEDAL[®] ...
- Aux antihistaminiques (10,3%) : oxomémazine essentiellement.
- Aux glucocorticoïdes (7,6%) : bétaméthasone (4,3%) et prednisolone (3,3%).



*MRT : Médicaments du Rhume et de la Toux

**MVAS : Médicaments pour obstruction des Voies Aériennes Supérieures

Figure 4. Les 10 substances les plus prescrites selon la classification ATC 2^e niveau

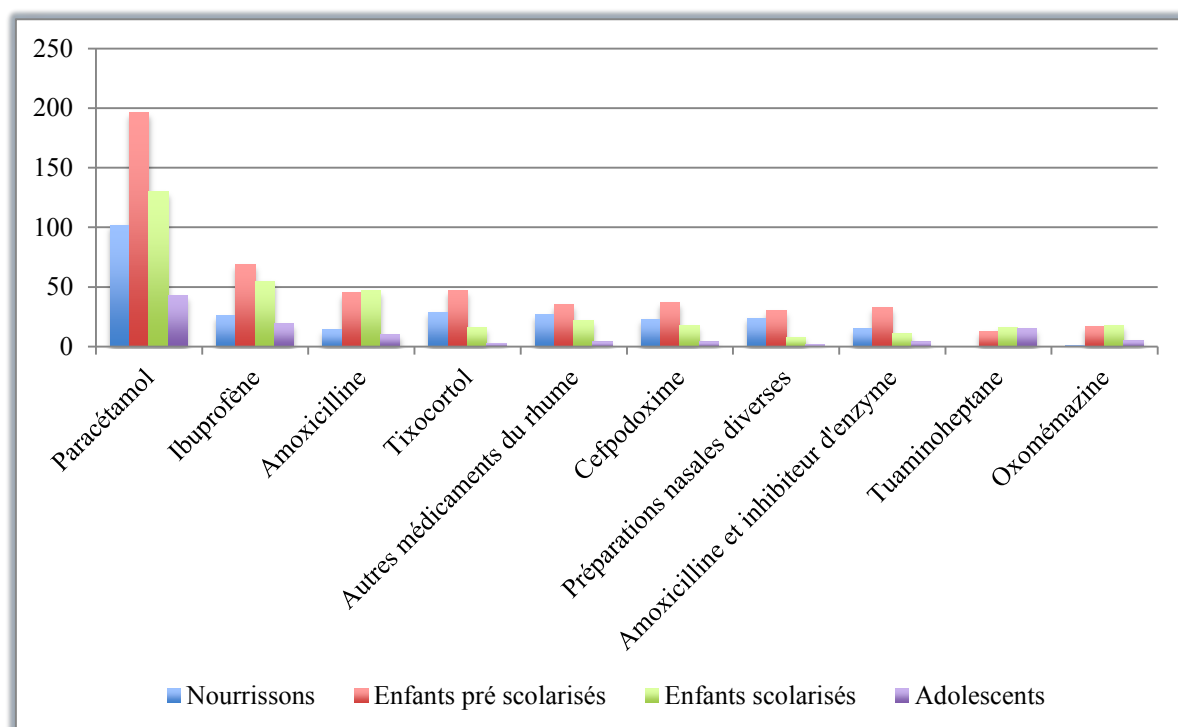


Figure 5. Les 10 substances les plus prescrites selon la classification ATC 5^e niveau

E. Prescriptions hors AMM

289 patients (soit 43,3% de notre population) ont été exposés à au moins une prescription hors AMM (Tableau 5).

Parmi les 1777 substances prescrites, 385 étaient hors AMM soit 21.7% de l'ensemble des prescriptions.

Tableau 4. Patients exposés aux prescriptions hors AMM

	Effectif (%)
Prescription en accord avec l'AMM	624 (94,8)
Au moins un médicament hors AMM	289 (43,9)
HAI : médicament prescrit dans une autre indication	166 (25,2)
HPB : posologie trop basse	85 (12,9)
HPF : posologie trop forte	78 (11,8)
HAA : utilisation dans une autre classe d'âge	19 (2,9)
HVA : autre voie d'administration	2 (0,3)
HCI : médicament contre indiqué	0 (0,0)
HAM : association médicamenteuse non recommandée	0 (0,0)
HDE : médicament déconditionné	0 (0,0)
SAM : médicament sans AMM	51 (7,75)

Détail des prescriptions hors AMM par ordre de priorité (figures 7 et 8) selon la classification de B. Horen [12] :

1. HAI : médicament prescrit dans une autre indication

Cette catégorie représentait la majorité des prescriptions hors AMM (57,4%) avec principalement, par ordre décroissant, les préparations nasales (54,3%), les corticoïdes per os (12,8%), les antibiotiques (9,6%) et les antihistaminiques (9,0%).

2. HAA : médicament utilisé dans une autre classe d'âge

19 patients ont été exposés à cette catégorie. Les 2 substances les plus fréquemment mises en cause étaient l'ibuprofène et le paracétamol en gélules ou comprimés.

3. HVA : autre voie d'administration

Cette catégorie concerne 2 vaccins injectés en intra musculaire alors que seule la voie sous cutanée est mentionnée dans le RCP (PRIORIX®).

4. HPF : posologie trop forte

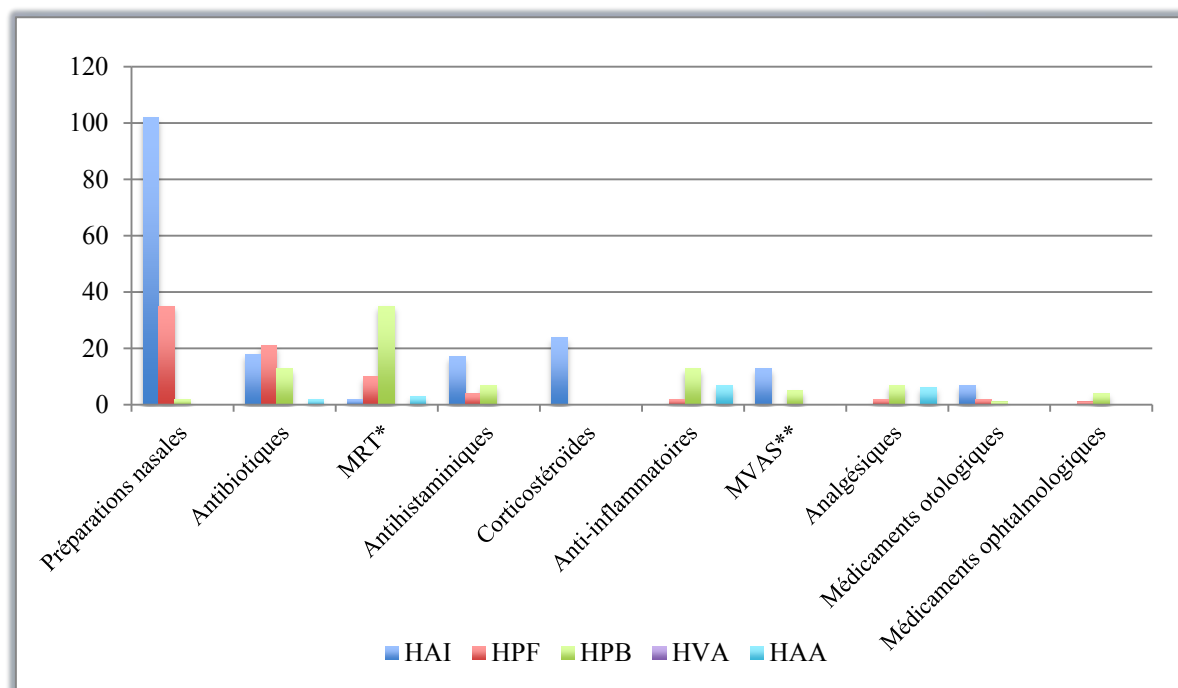
27% des prescriptions hors AMM étaient à l'origine d'une prescription à posologie trop forte. Les médicaments les plus souvent prescrits étaient le tuaminoheptane (40,0%) et l'amoxicilline (20,2%).

5. HPB : posologie trop faible

Presque toutes les catégories médicamenteuses étaient concernées. Par ordre décroissant, les médicaments les plus représentés dans cette catégorie étaient les médicaments du rhume et de la toux (21,6%) comme par exemple l'hélicidine, les antibiotiques (13,4%) et les anti-inflammatoires (13,4%).

Aucun patient n'a été exposé à des médicaments contre indiqués.

A noter que 51 patients ont été exposés à des produits sans AMM (ex : soluté de réhydratation oral, vitamines, serum physiologique...).



*MRT : Médicaments du Rhume et de la Toux

**MVAS : Médicaments pour obstruction des Voies Aériennes Supérieures

Figure 6. Répartition des prescriptions hors AMM en fonction de la classification ATC 2° niveau

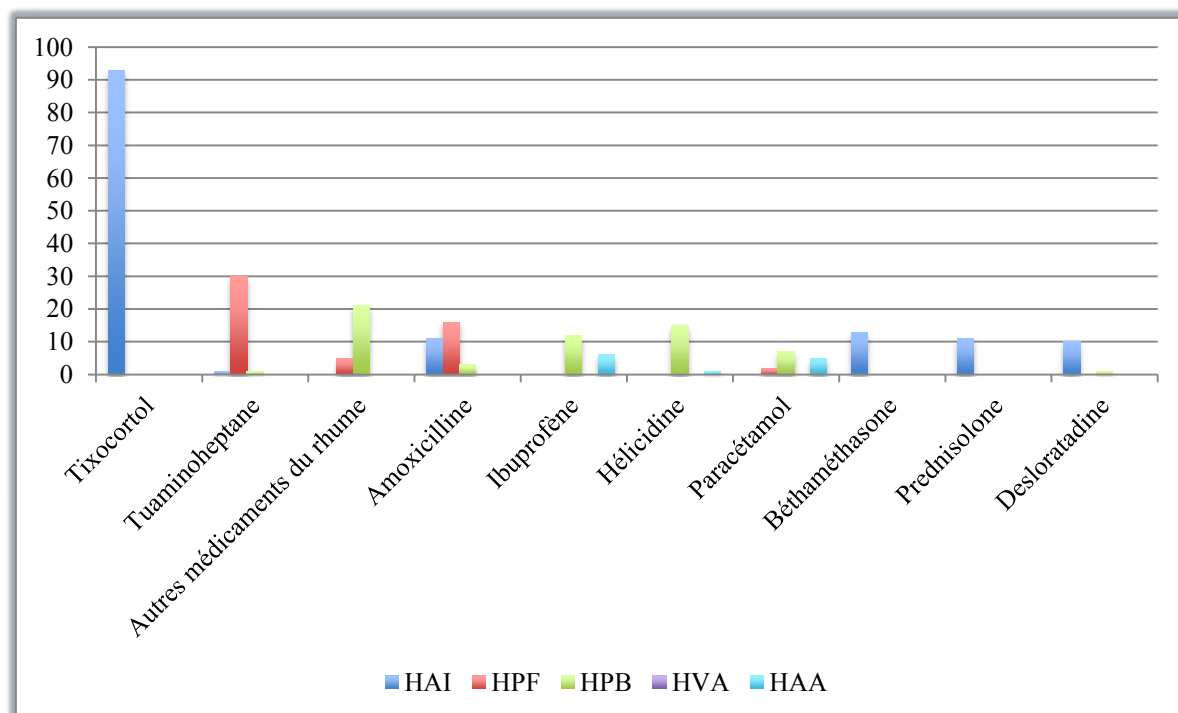


Figure 7. Répartition des prescriptions hors AMM en fonction de la classification ATC 5° niveau

F. Facteurs associés à la prescription hors AMM

1. Le sexe

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre le sexe et la prescription hors AMM en analyse univariée $RC= 1,02$ (IC 95% 0,75 - 1,39 $p=0,878$).

2. Classe d'âge

Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre les classes d'âge et le risque de prescription hors AMM ($p=0,149$) : enfants scolarisés $RC=1$; nourrissons $RC=0,57$ (0,04 - 9,34) ; enfants pré scolarisés $RC=0,82$ (0,05 - 13,19) ; adolescents $RC=0,90$ (0,05 - 15,13).

3. Le motif de consultation (chapitre CIM-10)

Il n'a pas été constaté de différence significative entre la prescription hors AMM et l'origine de la pathologie dans l'analyse univariée.

- Pathologie de l'oreille et de la mastoïde : $RC=0,98$ (IC 95% 0,68 - 1,42 ; $p=0,917$)
- Pathologie des voies aériennes supérieures : $RC=1,15$ (IC 95% 0,76 - 1,74 ; $p=0,516$)

4. Le nombre de médicaments

Notre étude a montré une différence significative du risque de prescription hors AMM en fonction du nombre de médicaments avec une augmentation du risque au-delà d'un médicament reçu : $RC= 2,05$ (IC 95% 1,13 - 3,72 ; $p=0,233$) pour 2 médicaments, et $RC= 6,85$ (IC 95% 3,89 - 12,08 ; $p<0,001$) à partir de 3 médicaments.

Au terme de l'analyse multivariée seul le nombre de médicament (2 médicaments et plus de 3) reste associé significativement avec la prescription hors AMM.

Tableau 5. Facteurs prédictifs de prescription hors AMM dans les infections ORL aiguës

			Analyse univariée	Analyse Multivariée		
Critères	Effectif Hors AMM (%)	Effectif AMM (%)	P-value	Rapport de Cote (RC)	Intervalle de Confiance à 95%	P-value
Fille	142 (43,0)	188 (57,0)	0,878			
Garçon	147 (43,6)	190 (56,4)				
Nourrissons	56 (36,6)	97 (63,4)	0,149			
Enfants Préscolarisés	117 (42,7)	157 (57,3)				
Enfants Scolarisés	88 (48,6)	93 (51,4)				
Adolescents	28 (47,4)	31 (52,6)				
Pas d'infection VAS	45 (40,5)	66 (59,5)	0,516			
Infection des VAS	244 (43,9)	312 (56,1)				
Pas d'infection d'oreille	225 (43,4)	293 (56,6)	0,916			
Infection de l'oreille	64 (42,9)	85 (57,1)				
1 médicament	17 (17,7)	79 (82,3)	<0.001	1		
2 médicaments	67 (30,6)	152 (69,4)		2,05	[1,13 - 3,72]	0,234
≥ 3 médicaments	205 (59,6)	139 (40,4)		6,85	[3,89 - 12,08]	<0,001

G. Effets Indésirables Médicamenteux

Au total nous avons retenu cinq événements indésirables notifiés (tableau 6). Ils concernaient des otites moyennes aiguës (n=3) et des angines (n=2). L'incidence était de 0,76% pour l'ensemble des consultations ayant donné lieu à une prescription médicale. Aucun EIM grave n'a été déclaré et tous ont régressé. La symptomatologie était variée : éruption cutanée (n=3), nausées ou vomissements (n=1) et diarrhées (n=1).

Tableau 6. Description des effets indésirables médicamenteux

Sexe	Age	Pathologies	Nombre de médicaments prescrits	Médicaments imputables	Hors AMM	EIM	Imputabilité
M	21 mois	OMA	4	Cefpodoxime	-	Eruption cutanée	I2
				Paracétamol	-		I1
M	15 ans	Angine	3	Amoxicilline	HPF	Nausées	I2
				Ibuprofène	-		I1
				Paracétamol	-		I1
M	18 mois	Angine et impétigo	4	Amoxicilline	-	Eruption cutanée au soleil	I1
F	28 mois	OMA	2	Amoxicilline	HPB	Diarrhées	I1
M	17 mois	OMA	5	Cefpodoxime	-	Urticaire	I2
				Paracétamol	-		I1
				Ibuprofène	-		I1

Discussion

A. Mise en perspective de nos résultats

1. Les pathologies

Dans notre étude, plus de 4 patients sur 5 avaient une infection des voies aériennes supérieures, et près d'un patient sur 4 une infection de l'oreille. L'essentiel de la pathologie ORL infectieuse était représenté par les rhinopharyngites, l'angine et l'otite moyenne.

Nous avons constaté que la tranche d'âge qui consultait le plus était celle des enfants de 2 à 11 ans. Ces résultats concordent avec les données d'une étude de surveillance des pathologies ORL hivernales de l'enfant réalisée durant l'hiver 2005-2006 [1]. Ceci pourrait s'expliquer par de multiples facteurs :

- Comme le souligne un travail de thèse sur le suivi médical des enfants de 0 à 6 ans en Midi-Pyrénées [25], deux tiers des enfants de plus de deux ans, seraient suivis par un généraliste. A l'inverse les pédiatres suivraient plus les nourrissons que les généralistes.
- La vie en collectivité d'enfants (crèche, école...) majorerait le risque infectieux par 3 à 5, comparé au domicile [26].
- Après douze ans, on peut supposer qu'il existe une sous-estimation de l'incidence des pathologies ORL car cet âge pourrait correspondre aux prémices de l'automédication [15]. De plus, nous pouvons supposer qu'à l'adolescence, la grande majorité des sujets a acquis une immunité suffisante pour éviter la répétitivité de ce type d'infection.

2. Les prescriptions

Avant d'étudier la nature des prescriptions, nous devons porter notre attention sur leur indication. Nous savons que dans la pathologie bénigne en médecine générale, les indications de traitement sont souvent le reflet des motifs de consultation du patient ou de sa famille. C'est ainsi que nous constatons que les indications de prescription les plus fréquentes sont représentées par les symptômes tels que la fièvre, la douleur, la rhinorrhée et la toux (929 prescriptions). Alors que les indications pour le traitement spécifique du rhume, de l'angine ou de l'otite correspondent à 328 prescriptions. Ainsi nous pouvons penser que l'objectif principal recherché par le prescripteur serait la prise en charge des symptômes, à défaut d'utiliser un traitement curatif efficace sur la pathologie. Cela suppose donc que la

plupart des infections rencontrées ne seraient pas "curables" avec nos thérapies usuelles et donc probablement virales.

a) Les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque l'on s'intéresse aux prescriptions à visée symptomatique, nous constatons sans étonnement que le paracétamol est la molécule la plus prescrite. Plus de 70% des patients ont bénéficié de ses propriétés analgésiques et antipyrétiques, extrêmement efficaces dans la pathologie infectieuse. Avec les mêmes objectifs, près d'un patient sur 3 était exposé à un anti-inflammatoire, essentiellement l'ibuprofène. Ces abondantes prescriptions concordent avec le rapport de l'ANSM sur les ventes de médicament de 2011 [27] : le paracétamol et l'ibuprofène sont parmi les trois médicaments les plus vendus dans les officines.

On explique la différence d'exposition par le fait que les précautions d'emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont plus larges et le risque d'effet indésirable plus fréquent que ceux du paracétamol, comme le souligne les auteurs de la revue *Prescrire* [28].

Ainsi les prescriptions de ces deux classes médicamenteuses semblent justifiées et respectent l'AMM des produits en dehors des rares erreurs de posologie et de galénique.

b) Les antibiotiques

Une large proportion de notre population a été exposée à un traitement antibiotique. En effet, 294 patients, soit 44,6% de notre population a reçu une prescription antibactérienne sous différente forme galénique (orale, solution auriculaire et collyre). Les bêta-lactamines sont les molécules les plus fréquemment utilisées avec principalement l'amoxicilline (avec ou sans inhibiteur d'enzyme) et le cefpodoxime. Cette famille représente 92,3% des antibiotiques à usage systémique prescrit dans notre étude. Ces données concordent avec le travail de thèse de Soumeilhan en 2013, qui avait pour objectif d'analyser la conformité des prescriptions vis-à-vis des recommandations dans les infections respiratoires hautes présumées virales chez l'enfant [29] et les données de l'ANSM sur les prescriptions d'antibiotique en 2010 [30].

Si nous calculons la proportion d'angine traitée par antibiotique (139 sur 224, soit 62,1%) et celle de l'otite moyenne (114 sur 121, soit 94,2%), nous pouvons faire 2 constatations intéressantes :

- Une très grande partie des sujets (73,3%) a été mise sous antibiotique. Bien que nous n'ayons aucun détail sur l'étiologie infectieuse de ces deux pathologies (virale ou bactérienne principalement), nous pouvons supposer que les prescripteurs ont soit traité par excès, soit ces deux pathologies étaient le plus souvent bactériennes. Dans le premier cas, notre recueil de données se déroulant en 2011, donc avant la publication des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des infections ORL [4], il faudrait comparer ces données avec les habitudes de prescription actuelles. Dans le second cas, cela supposerait que la population étudiée, sont plus à risque d'infection bactérienne que celles de la population cible. D'après certains auteurs, si l'on prend l'exemple de l'angine aiguë, la saison la plus à risque d'infection bactérienne dans les climats tempérés serait la période incluant la fin de l'hiver et le début du printemps [31]. Or, notre étude se déroulait après cette période, dans une population hétérogène représentative de la population cible, nous pouvons donc difficilement retenir cette seconde hypothèse.

- L'otite moyenne est presque constamment traitée par antibiotique. Ceci pourrait s'expliquer par la forte probabilité de surinfection bactérienne et par la prescription anticipée. Outre le poids de l'expérience du praticien, le modèle de l'Evidence Based Medicine souligne l'influence du patient, dans la prise de décision du médecin [32]. Ainsi, dans le but de rassurer les familles et d'anticiper des complications, certains médecins prescriraient assez largement des antibiotiques avec des consignes d'utilisation particulière (ex : en cas de persistance de fièvre plus de 48 heures, weekend prolongé ou départ en vacances...).

A noter que 19 patients ayant uniquement une rhinopharyngite ont été traités en première intention par antibiothérapie (le plus souvent par amoxicilline), alors que cette pathologie est presque exclusivement d'origine virale. Ces prescriptions seraient donc injustifiées mais nous sommes loin d'atteindre les chiffres de 2003 donnés par l'IRDES [33] qui considérait qu'une rhinopharyngite sur deux recevait une antibiothérapie.

De plus, nous soulignerons que l'amoxicilline reste l'antibiotique le plus prescrit hors AMM ; à la fois pour sa prescription dans une autre indication, mais aussi pour sa prescription à posologie trop forte. En effet, 16 enfants traités pour une angine, auraient reçu des doses pouvant être assimilées à celle de l'otite et de la sinusite (80 mg/kg/j contre 50 mg/kg/j).

Suite à la campagne "*les antibiotiques, c'est pas automatique*", une étude réalisée entre 2002 et 2007, mettait en évidence une réduction globale de 26.5 % de la consommation d'antibiotiques [34]. Cette diminution globale se vérifiait lorsque l'on s'intéresse aux chiffres donnés en 2012 par l'ANSM sur l'évolution des consommations d'antibiotiques depuis 10 ans [30] mais avec une tendance à la stagnation depuis 2006.

Nous retrouvons donc une grande proportion de patient traitée par antibiotique mais ces chiffres sont à relativiser car nous n'avons pas retrouvé de données antérieures sur la consommation d'antibiotique chez l'enfant dans ce type de pathologie. Ainsi, nous consommons deux fois plus d'antibiotiques que les anglais et quatre fois plus que les néerlandais, sans améliorer notre contrôle des maladies infectieuses. Nous pouvons donc sérieusement nous questionner sur la modération de nos prescriptions en ce qui concerne cette classe médicamenteuse [35]. Cette question est d'autant plus légitime lorsque l'on connaît l'impact de ces prescriptions inappropriées sur les résistances bactériennes induites et sur la maîtrise des dépenses de santé.

c) Les préparations nasales

Troisième classe de médicament dans notre étude, les préparations nasales sont délivrées essentiellement dans les rhinopharyngites (165 sujets sur 229 soit 72,1%), à visée symptomatique contre la rhinite. Le tixocortol (PIVALONE[®]) et le sulfate de tuaminoheptane (présent dans le RHINOFLUIMUCIL[®]) étaient les deux substances les plus prescrites mais elles n'ont pas le même mécanisme d'action. Le premier est un corticoïde local et le second un vasoconstricteur nasal. Le tixocortol n'est pas indiqué en cas d'infection virale, fongique ou lors de surinfection locale. Pour cette raison, il était dans notre étude la première cause de hors AMM. En plus d'être généralement prescrit à une posologie trop importante, le tuaminoheptane a été contre indiqué peu de temps après la fin de notre étude chez l'enfant de moins de 15 ans en raison du risque, bien que rare, d'effets indésirables cardiovasculaires [36]. Nous pouvons donc constater qu'actuellement, chez l'enfant ayant une rhinite d'origine infectieuse, ces deux substances ne devraient pas avoir de place dans cette indication.

Dans notre travail, nous retrouvons aussi 65 sujets exposés à la classe ATC R01AX10 qui correspond aux diverses préparations nasales (RHINOTROPHYL[®], LOCABIOTAL[®], PRORHINEL[®]...). Ces substances n'ont jamais prouvé leur efficacité. En effet, selon l'ANSM, les données cliniques actuelles ne permettraient pas d'évaluer leur efficacité clinique dans les rhinopharyngites de l'enfant [4].

Les recommandations sont claires quant à la prise en charge des rhinopharyngites. La désobstruction rhinopharyngée (DRP) par sérum physiologique, associée à une hydratation adéquate, reste le traitement de référence dans cette pathologie. Le sérum salé était peu prescrit dans notre travail, puisque seulement 36 sujets en auraient bénéficié par l'intermédiaire d'une prescription médicale. Ces chiffres doivent être relativisés puisque cette classe thérapeutique, est disponible en officine sans ordonnance. La désobstruction rhinopharyngée avec ces produits est donc difficilement évaluable.

Ainsi tous ces patients auraient été exposés à des thérapeutiques ne montrant aucun intérêt en terme de santé publique, voire contre indiqués par le risque d'effet indésirable grave. C'est pourquoi certains pharmacologues préconisent le retrait de tous les décongestionnants nasaux vasoconstricteurs ou associations avec un corticoïde dont le service médical rendu est insuffisant.

d) Médicaments du rhume et de la toux

145 patients ont été exposés à au moins une substance de cette classe, soit 21,7% de notre population. Cette classe était représentée par ordre décroissant par:

- La classe R05X (regroupant des substances telles que COQUELUSEDAL[®], SOLACY[®] ou ACTISOUFRE[®]), 58,3% des prescriptions.
- La classe R05D : *autres antitussifs* (HELICIDINE[®], HUMEX TOUX SECHE[®]...), 29,8% des prescriptions.
- La classe R05C : *expectorants et mucolytiques* (CARBOCISTEINE[®], BRONCHODERMINE[®]...), 11,9% des prescriptions.

En dehors de la trachéite et de la laryngite (32 cas dans notre étude), pour lesquels un traitement antitussif à visée antalgique peut s'avérer utile, les autres pathologies ORL ne justifient pas la prescription de ce type de médicaments. En effet, la toux est un réflexe naturel et indispensable pouvant être causé par une rhinorrhée postérieure, qui permet de drainer les voies aériennes. En inhibant ce phénomène ou en fluidifiant les sécrétions, nous favorisons l'encombrement respiratoire et l'apparition d'effets indésirables propres au médicament (allergie, troubles digestifs...). Ici encore, un traitement par DRP devrait suffire la plupart du temps pour palier à ce symptôme.

Nous soulignerons que ces produits étaient dans notre étude les médicaments les plus prescrits hors AMM à des posologies trop faibles. Notamment pour l'hélicidine, le mode et

la fréquence d'administration tant différents en fonction de l'âge et du poids de l'enfant (cuillère à soupe ou cuillère à café, 3 à 5 fois par jour), il se peut que certains prescripteurs aient sous-estimé les posologies de cette substance. Afin d'éviter de nouvelles erreurs, l'idéal serait d'intégrer au produit une cuillère doseuse en fonction du poids de l'enfant et d'uniformiser la fréquence d'administration afin d'éviter un surencombrement bronchique.

e) Les antihistaminiques

Nous notons que 10,3% des patients ont été exposés aux antihistaminiques. Dans cette classe, l'oxomémazine représente la majorité des substances prescrites (60,3%) et est utilisée, à juste titre, comme antitussif, contrairement à la desloratadine (27,9%) et la méquitazine (11,7%) qui n'ont pas cette indication. Nous savons que le terrain allergique favorise l'apparition de certaines infections ORL (rhinopharyngite, otite...). Si l'on s'intéresse en détail aux indications de ces deux dernières substances, on s'aperçoit qu'elles ont été prescrites pour 19 patients sur 27 pour une cause allergique et non pas pour la toux.

Nous soulignerons que, contrairement à l'adulte, cette classe médicamenteuse n'a jamais prouvé son efficacité chez l'enfant, même dans les toux chroniques [37]. En revanche, ces prescriptions pourraient aussi être considérées comme empiriques. En effet, le recueil se déroulant dans une période où la récurrence allergique était importante, nous pouvons supposer que l'objectif de l'investigateur était d'agir sur cette composante sous-jacente, ou de traiter un diagnostic différentiel atopique, à l'origine de certaines manifestations ORL (ex : rhinite allergique).

Ainsi, dans l'ensemble nous pouvons considérer que cette classe médicamenteuse a été prescrite de façon plutôt cohérente puisque la grande majorité des substances reçues respectaient l'AMM des produits ou étaient prescrites de façon empirique dans l'hypothèse d'une étiologie allergique plutôt qu'infectieuse.

f) Les glucocorticoïdes

50 patients ont été exposés aux corticoïdes à usage systémique. Parmi eux, 28 ont été exposés à la bétaméthasone, et 22 à la prednisolone. Notre analyse a montré que 26 prescriptions respectaient l'AMM du produit. Nous pouvons faire trois constatations intéressantes :

- 7,6% de notre population a été exposée à cette classe médicamenteuse. Nous pouvions nous attendre à des chiffres plus élevés puisque les indications de ces traitements sont assez larges dans les pathologies respiratoires et ORL.
- Seulement 4 enfants ont reçu une prescription de corticothérapie orale (CO) dont l'indication était une rhinopharyngite. Ces résultats contrastent largement avec ceux d'une étude du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Montpellier datant de 2009 [38], qui annonçait que 32,7% des médecins généralistes prescriraient une corticothérapie orale de courte durée dans la rhinopharyngite.
- 78% des laryngites sont traitées par une CO et 17% par une corticothérapie inhalée. Bien que cette dernière n'ait pas l'AMM dans la laryngite, son mécanisme d'action rend cohérent ce détournement d'usage. C'est ainsi que 12% des prescriptions de QVAR AUTOHALER® auraient été faites dans une indication de laryngite ou de trachéite en 2009, selon l'HAS [39].

Seulement 24 prescriptions ont été réalisées avec une indication différente de celles présentes sur leur RCP. Un travail de thèse publié en 2011 sur les habitudes de prescription des médecins généralistes en Midi-Pyrénées [40], montrait notamment que 93% des médecins interrogés, avaient déjà prescrit un glucocorticoïde pour une rhinosinusite. Comme pour le tixocortol, les médecins prescrivent ces anti-inflammatoires alors qu'ils peuvent masquer et favoriser les surinfections bactériennes. Afin d'éviter une surinfection, certains prescripteurs associeraient à cette classe médicamenteuse, une antibiothérapie. Ainsi, cette stratégie thérapeutique qui vise à agir sur tous les plans de la pathologie ORL (douleur, fièvre et infection) serait-elle légitime ? N'aurait-elle pas tendance à se substituer à une stratégie basée sur l'éducation d'un patient qui devrait plutôt reconsulter en cas de persistance ou d'aggravation des troubles sous traitement symptomatique bien conduit ?

Nous pouvons donc constater que les glucocorticoïdes n'ont pas fait l'objet d'une prescription abusive. Certes, quelques indications ne respectaient pas l'AMM des produits, mais dans une proportion plus faible que celle décrite dans la littérature.

3. Les facteurs prédictifs de prescription hors AMM

Notre proportion de prescription hors AMM (21,7%) concorde avec l'étude de Pandolfini et Al. qui retrouvait en 2005 des taux variant entre 11 et 37% de l'ensemble des prescriptions ambulatoires [41]. Notre résultat est supérieur à celui de l'ensemble de l'étude de Bissuel (19%). Nous pouvons donc supposer que les infections ORL aiguës seraient associées à une augmentation du risque de prescription hors AMM.

Parmi les 658 patients exposés à une prescription médicamenteuse, 43,9% ont reçu au moins une prescription hors AMM.

Un des objectifs secondaires de notre travail était de rechercher des facteurs prédictifs de prescription hors AMM afin de reconnaître et prévenir les situations à risque.

a) Facteurs intrinsèques

- Comme nous pouvions nous y attendre, le sexe n'était pas un facteur associé au hors AMM. Cette variable n'est pas prise en compte par les médecins généralistes, du moins jusqu'à l'adolescence au cours de laquelle la prescription peut être influencée (contraception, grossesse...).

- Pour l'âge, bien qu'il y ait une tendance à une augmentation du risque de prescription hors AMM de la naissance jusqu'à la scolarisation avec une décroissance de ce risque à l'adolescence, notre analyse univariée n'était pas significative. Cette tendance pourrait justement s'expliquer par la recrudescence à partir de 30 mois, de substances pourvues de hors AMM pour l'indication (antitussifs, préparations nasales et corticoïdes). De plus, les événements indésirables médicamenteux chez le nourrisson pourraient être plus fréquents que dans les autres classes d'âge [42]. Enfin, bien que le lien hors AMM-EIM n'ait pas été parfaitement établi, les médecins restent frileux à l'idée de ne pas respecter le RCP dans cette classe d'âge.

b) Facteurs extrinsèques

- Pour des questions d'effectifs, nous n'avons pas pu analyser l'association entre les pathologies (diagnostics, indications) et la prescription hors AMM. Néanmoins, nous pensions initialement que les pathologies respiratoires (avec notamment la rhinopharyngite) étaient pourvoyeuses de prescription hors AMM lorsque l'on sait que peu de traitements ont un intérêt prouvé lors d'une infection virale et que de nombreux généralistes s'cartent sciemment des recommandations.

- Le nombre de médicaments était le seul facteur qui influençait significativement le risque de hors AMM. Logiquement, plus le nombre de substances était élevé sur l'ordonnance, plus la probabilité de prescription hors AMM augmentait. Ainsi, ce risque serait 6,85 fois plus important à partir de 3 prescriptions. Ces chiffres montrent qu'une prescription doit être indiquée mais aussi réfléchie car la multiplication des prescriptions pourrait engendrer une surexposition au hors AMM comme le soulignait en 2012, une étude anglaise bien conduite [43].

4. Les effets indésirables

Nous ne retrouvons que cinq effets indésirables rapportés. Tous ont déjà été développés dans le travail de R. Bissuel [13]. Dans chaque événement, nous retrouvons un antibiotique dans la liste des médicaments prescrits. C'est une des classes les plus pourvoyeuses d'EIM en pédiatrie ambulatoire [44]. Nous retiendrons que notre population était exposée à la majeure partie des antibiotiques prescrits à la population source (69,7%) mais que l'antibiothérapie dans la pathologie ORL ne serait pas plus pourvoyeuse d'EIM que les autres affections (55,6%).

De plus, nous noterons que tous les médicaments imputables ont été prescrits conformément à leur AMM.

B. Biais et validité externe de notre étude

1. Les biais de sélection

Les investigateurs étaient tous volontaires, informés de l'analyse de leur prescription, et certainement plus vigilants quant aux prescriptions qu'ils réalisaient. Il est donc possible que cela ait pu modifier leurs habitudes en essayant notamment de respecter au maximum l'AMM des produits prescrits.

Le mois au cours duquel se déroule la consultation aurait une influence sur la prescription d'antibiotique [31]. Effectivement, la période (de mai à juillet 2011) n'était pas la plus adaptée pour les pathologies ORL infectieuses aiguës, plus courantes en hiver (rhinopharyngite, angines et otites moyennes). Il aurait fallu effectuer une étude sur une année entière.

2. Les biais de classification

La classification des prescriptions hors AMM était celle utilisée par B. Horen. Bien que reconnue, elle n'est pas universelle et varie donc en fonction des études [45-46].

Le codage de la conformité des prescriptions des antibiotiques peut être discuté. En effet, toutes les prescriptions d'antibiotiques dont l'indication remplissait les conditions du RCP étaient considérées comme justifiées. Or, nous n'avons aucun critère pris en compte qui nous permette d'affirmer la nature de l'infection. L'intégration du résultat du TDR dans chaque angine, s'il était réalisé, aurait certainement rendu le taux de prescription hors AMM pour l'indication, plus fiable.

L'étude souffre d'une probable sous notification des effets indésirables pour deux raisons principales :

- Seules les EIM à court terme (les 10 premiers jours suivant la prescription) pour des raisons de faisabilité, ont été notifiés, excluant donc les effets indésirables plus tardifs même si ces derniers devaient être assez rares.
- Le patient ou sa famille devait alerter le médecin généraliste d'un possible effet indésirable médicamenteux.

3. Validité externe et limites

Certains facteurs (géographique, économique...) pourraient limiter la représentativité des résultats sur une plus grande échelle bien que la tendance actuelle soit à l'harmonisation et à "l'optimisation" des prises en charge des pathologies ORL bénignes. Depuis notre travail, un exemple concerne l'incitation à la diminution des prescriptions des antibiotiques avec la Rémunération sur Objectif de Santé Publique [47] mis en place en 2012. Ce projet aura certainement une influence sur la prescription d'antibiotique par les médecins généralistes dans les années à venir.

La kinésithérapie respiratoire et l'arsolthérapie, qui font parties du traitement de certaines toux, n'ont pas été recensés dans les traitements.

En outre, les traitements homéopathiques ont été classés dans les produits sans AMM mais n'ont pas pu être étudiés spécifiquement.

Notre effectif de patients ne permet pas d'analyser les indications à risque de prescription hors AMM. Une étude sur un plus large effectif permettrait d'affiner certains de nos résultats et de retrouver plus de variables significatives (âge, indications...).

Certains investigateurs de l'étude étaient des internes de gynécologie-pédiatrie ambulatoire encadrés par leur maître de stage. Ainsi, nous ne pouvons pas savoir si leurs prescriptions découlent de leur décision médicale ou de celle de leur maître de stage.

En revanche, ce travail donne un bon aperçu des habitudes de prescription d'une partie des médecins généralistes de Midi-Pyrénées, notamment celles des futurs praticiens que nous sommes et de leur encadrement. Nous ne pouvons donc que nous féliciter de voir que les substances actives préconisées par les médecins généralistes respectent généralement les résumés caractéristiques des produits dans des pathologies dont l'impact sur l'économie de santé est immense (coût des consultations, des hospitalisations, des médicaments, de l'absentisme).

C. Perspectives de l'étude

L'étude montre que les médecins généralistes pourtant sensibilisés aux recommandations pédiatriques, prescrivent énormément de substances pour des symptômes le plus souvent bénins, avec une justification parfois discutable. Depuis quelques années, ces produits d'usage courant en médecine générale font de plus en plus l'objet d'une surveillance par l'ANSM jugeant qu'ils n'apportent pas toujours un bénéfice par rapport au risque encouru. Avons-nous réellement conscience de ce que nous prescrivons ? Est-ce que notre expérience du médicament a plus de valeur que les recommandations sur celui-ci ? La rareté des possibilités thérapeutiques dans ce type de pathologie n'est-elle pas simplement le reflet de notre médecine occidentale ?

Vers une "ordonnance type" pour chaque pathologie ?

Nous pouvons aussi analyser la situation en se basant sur la pathologie plutôt qu'en se focalisant sur les prescriptions. En partant de notre travail, si nous prenons en considération les données sus-citées, nous pourrions définir une ordonnance type dans laquelle on retrouverait :

- Dans toutes les pathologies, du paracétamol ou un anti-inflammatoire (ibuprofène).
- Dans l'OMA : un antibiotique (cefprozime ou amoxicilline + acide clavulanique) presque systématiquement.
- Dans l'angine : un antibiotique (amoxicilline) dans plus de 6 cas sur 10.
- Dans la rhinopharyngite : un médicament du rhume et une préparation nasale (ex : tixocortol) ± du sérum physiologique ± un antihistaminique.
- Dans la laryngite, la trachéite : un corticoïde per os ou inhalé et un antitussif.
- Dans l'otite séreuse : un corticoïde per os ou nasal.

Ainsi, bien que nous soyons toujours maîtres de nos prescriptions, la demande accentuée de thérapie efficace, le faible nombre de médicaments ayant démontré leur intérêt et le peu de solutions annexes qui nous sont proposées (homéopathie, aïdos...), nous amènent à nous questionner sur la standardisation des pratiques des médecins généralistes. Cette idée d'automatiser un schéma de traitement en fonction de la pathologie peut paraître intéressante quant aux bénéfices qu'elle peut apporter. Elle nous renvoie au projet de loi qui aspire à former des infirmières cliniciennes. Mais ne simplifions pas à l'excès la prise en charge du patient qui doit se faire dans sa globalité. Les facteurs clinique et théorique ne représentent qu'une partie du paradigme de l'Evidence Based Medicine.

Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence que les médecins généralistes prescrivent quantité de substances dans les infections ORL aiguës de l'enfant dont les indications respectent généralement l'AMM du produit mais avec des justifications cliniques parfois discutables. Les deux exemples les plus représentatifs concernent les antibiotiques: 61,2% des angines et 94,2% des otites moyennes qui reçoivent une antibiothérapie ; et les préparations nasales : 98% du tixocortol est prescrit hors AMM, les autres substances n'ont jamais prouvé leur efficacité et peuvent même être délétères (ex : tuaminoheptane).

Nous pouvons donc nous interroger sur la nécessité de modérer nos prescriptions. D'autant qu'au-delà de 2 substances prescrites le risque de prescription hors AMM s'accroît, avec potentiellement un préjudice pour la santé du patient.

Il serait intéressant de mener un nouveau travail afin d'évaluer l'impact des recommandations de bonnes pratiques parues peu de temps après notre période d'inclusion et d'identifier d'autres facteurs associés à la prescription hors AMM (pathologies, substances...) en élargissant la population source.

Depuis quelques années de nombreux produits, dont le bénéfice serait insuffisant par rapport au risque encouru, sont surveillés par l'ANSM. Parallèlement, les médecins généralistes sont confrontés à des patients demandeurs de thérapies efficaces, un faible nombre de médicaments recommandés, et à l'apparition de mesures incitatives telle que la rémunération sur objectif. Ainsi, bien que nous restions maîtres de nos prescriptions, ne sommes-nous pas sur le point d'assister à une standardisation des pratiques des médecins généralistes à leur insu ?

Toulouse le 30.09.14

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Le 19.09.14.
Professeur Stéphane OUSTRIC
Médecine Générale
59, rue de la Providence
31500 TOULOUSE
31 1 08235 9 - 1 00 28 70 88

Bibliographie

1. InVS, 'Observatoire Hivern@le – KhiObs : Surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère orl chez l'enfant en France', Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1 (2009), 1.
2. Franc C et Al., 'La prise en charge des enfants en médecine générale : une typologie des consultations et visites. Etudes et résultats' Drees (2007) ; n°588.
3. DREES, 'L'état de Santé de La Population En France - Rapport 2011', (2012).
4. AFSSAPS 'Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant' (2011).
5. Bruce Arroll and Tim Kenealy, 'Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis', in Cochrane Database of Systematic Reviews (John Wiley & Sons, 1996).
6. Paul Little and others, 'Clinical Score and Rapid Antigen Detection Test to Guide Antibiotic Use for Sore Throats: Randomised Controlled Trial of PRISM (primary Care Streptococcal Management)', *BMJ (Clinical research ed.)*, 347 (2013), f5806.
7. Rosenfeld RM, Bluestone CD, 'Definitions, terminology, and classification, Evidence-based otitis media' Hamilton; Saint Louis: BC Decker; 1999. 85-103.
8. AFSSAPS, 'Lettre aux professionnels de santé, pharmacovigilance, contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans des spécialités antihistaminiques h1 de 1ère génération et du fenspiride, utilisées dans le traitement de la toux' (2011).
9. AFSSAPS, 'Lettre aux professionnels de santé, pharmacovigilance, contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile.' (2012).
10. AFSSAPS, 'Lettre aux professionnels de santé information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens pharmacovigilance contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (PRIMPERAN® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires' (2012).
11. ANSM, 'Focus sur les principales mesures du règlement pédiatrique européen' (2006).
12. Benjamin Horen, Jean-Louis Montastruc and Maryse Lapeyre-mestre, 'Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54 (2002), 665–70.
13. Raphaël Bissuel, 'Conformité des prescriptions pédiatriques à l'AMM en médecine générale et effets indésirables médicamenteux', (2013).
14. Carine Franc, Marc Le vaillant, Sophia Rosman et Nathalie Pelletier-Fleur , 'La prise en charge des enfants en médecine générale : une typologie des consultations et visites N°588' DREES (Août 2007).
15. Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S, 'Self-medication in children by parents: a real risk? A cross-sectional descriptive study', *La Revue Du Praticien*, 60 (2010), 27–34.
16. Etienne Foisset, 'Etude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons.' (Brest, 2012).
17. N. Britten and O. Ukoumunne, 'The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' Perceptions and the Decision to Prescribe: A Questionnaire Surve ', *BMJ (Clinical research ed.)*, 315 (1997), 1506–10.

-
18. Ordre National des Médecins, 'Référentiel Métier / Compétences' - Available from : *Referentiel Oto_Rhino_Laryngologie_et_Chirurgie_Cervico_Faciale_0.pdf* », http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/Referentiel_Oto_Rhino_Laryngologie_et_Chirurgie_Cervico_Faciale_0.pdf.
19. OMS, 'Classification Internationale des Maladies 10e révision Version:2008', (2008), Available from : apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.
20. OMS, 'ATC Index 2014', Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
21. EMA, 'Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use', (2006), available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
22. E Schirm et al., 'Lack of Appropriate Formulations of Medicines for Children in the Community', *Acta Pædiatrica* 92, n° 12 (1 décembre 2003): 1486- 89.
23. B. B gaud and others, 'Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France', *Thérapie*, 40 (1985), 111–18.
24. VIDAL, 'Vidal Ed. Paris 2011. Le dictionnaire Vidal'.
25. Marie Michel, 'Suivi régulier de l'enfant de 0 à 6 ans en Midi- Pyrénées : Généraliste, Pédiatre ou PMI ?', 2013.
26. FLORET D and COLLET JP, 'Risque infectieux pour les enfants en crèche collective' (1997).
27. ANSM 'Analyse des ventes de médicaments en France en 2011' (2012) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5ddbb09f0ccc93e438.pdf.
28. Prescrire, 'Infos-patients prescrire, douleur ou fièvre chez l'enfant: préférer le paracétamol', (2013).
29. Lucie Soumeilhan, 'Infections respiratoires hautes présumées virales chez l'enfant âgé de moins de trois ans : analyse de la conformité des prescriptions vis-à-vis des recommandations, en pratique courante' (Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013).
30. ANSM, 'Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en france' (2012), Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf.
31. Alan L. Bisno and others, 'Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis', *Clinical Infectious Diseases*, 35 (2002), 113–25. Available from : <http://dx.doi.org/10.1086/340949>.
32. Gu att G and others, 'Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine', *JAMA*, 268 (1992), 2420–25 Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>.
33. Meunier, 'Variabilité Des Pratiques Médicales En Médecine Générale' (IRDES, Août 2003) Available from: <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes70.pdf>.
34. Elifsu Sabuncu and others, 'Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007', *PLoS Med*, 6 (2009), e1000084 Available from : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000084>.
35. Otto Cars, Sigvard Mölstad and Arne Melander, 'Variation in antibiotic use in the european union', *The Lancet*, 357 (2001), 1851–53 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04972-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04972-2).

-
36. ANSM, '*Rhinofluimucil Avis HAS, Commission de Transparence*' (2012) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/rhinofluimucil_04012012_avis__ct8711.pdf.
37. John Wiley & Sons *Antihistaminiques pour le traitement de la toux non spécifique prolongée chez l'enfant*, ed. by The Cochrane Collaboration (UK, 2010)
38. A. Rattenni and others, '*R-07 Fréquence et déterminants de prescription d'une corticothérapie orale en cure courte dans la rhinopharyngite en médecine générale, Médecine et Maladies Infectieuses*' (2009), Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X\(09\)74500-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X(09)74500-7).
39. HAS '*QVAR AUTOHALER, Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux*' (Commission de la transparence, 2010). Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/qvar_autohaler_-_ct-7498.pdf.
40. Tastav , Abitteboul, Universit Paul Sabatier (Toulouse) Tastav , Universit Paul Sabatier (Toulouse) et Facult des sciences m dicales Rangueil, '*Enqu te sur la prescription des cortico des par voie orale dans les infections ORL auprès de 274 médecins généralistes de Midi-Pyrénées*' (2009).
41. Chiara Pandolfini and Maurizio Bonati, '*A literature review on off-label drug use in children*', European journal of pediatrics, 164 (2005), 552–58 Available from <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-005-1698-8>.
42. Kristina Star and others, '*Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using vigibase*', Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience, 34 (2011)
43. Jennifer Mason, Munir Pirmohamed and Tony Nunn, '*Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature*', European Journal of Clinical Pharmacology, 68 (2012), 21–28 <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1097-1>.
44. Annie Pierre Jonville-Bera and others, '*Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study*', British Journal of Clinical Pharmacology, 53 (2002) Available from : <http://dx.doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01535.x>.
45. Geert, Jong and others, '*Determinants for Drug Prescribing to Children below the Minimum Licensed Age*', European Journal of Clinical Pharmacology, 58 (2003), 701–5, Available from : <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-002-0554-2>.
46. Eric Schirm, Hilde Tobi and Lolkje T. W. de Jong-van den Berg, '*Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital*', Pediatrics, 111 (2003), 291–95.
47. L'Assurance Maladie, '*Rémunération Sur Objectifs de Santé Publique*' (Am li.fr, 2013), Available from: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/convention-medicale-questions-reponses/remuneration-sur-objectifs_haut-rhin.php.

Annexes

Annexe 1. Modèle de l'Evidence Based Medecine



Annexe 2. 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
codl	* Code	J18.9
durel	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/IO/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 DIARHÉE
 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 : ULIRA 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 3. Questionnaire papier

ETUDE MEDICAMENTS EN PEDIATRIE														
Fiche n° 					Code médecin :									
Date : Jour Mois Année		Initiales : Nom		Prénom		Sexe		Date de naissance		Poids (Kg)				
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 :														
Médicament :														

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 ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, lesquels :

Commentaires :

Annexe 4. Plaquette d'informations 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

Annexe 5. 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^{er} 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^e niveau : groupe thérapeutique principal (deux caractères numériques)

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

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

5^e niveau : sous-groupe pour la substance chimique. (deux caractères numériques)

Exemple : Pour l'amoxicilline

Classe J : Anti-infectieux systémiques

J01 : Antibactériens (usage systémique)

J01C : Bêta-lactamines, 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 WHOMEQ, regroupant tous les médicaments homéopathiques.

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

Annexe 6. Critères d'imputabilité du médicament selon la méthode française

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

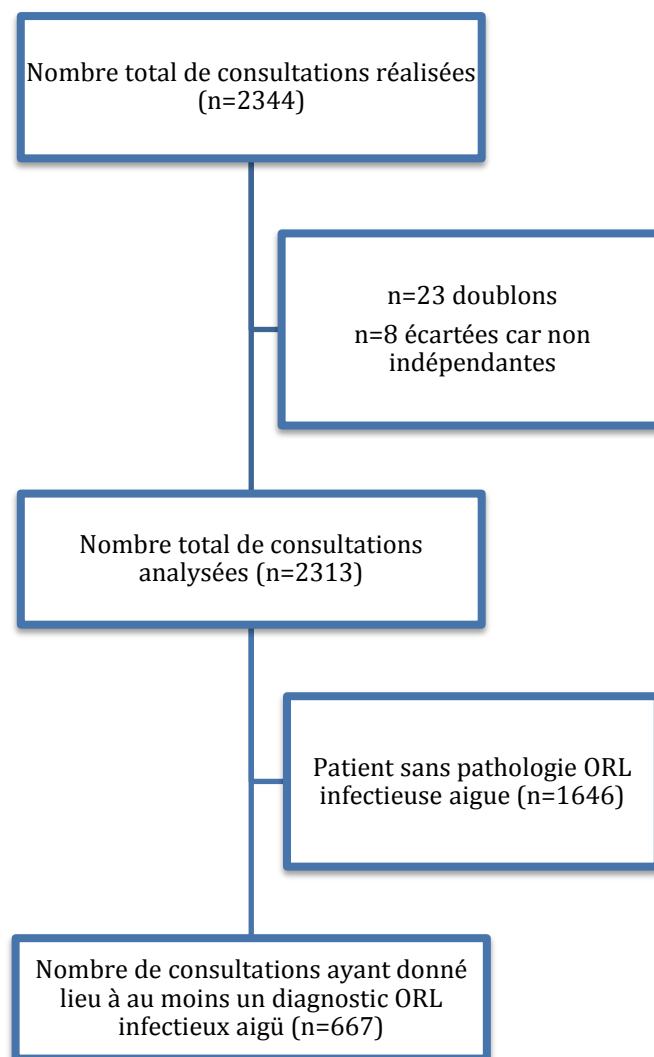
S 3: vraisemblable – S 2: plausible – S 1: douteuse

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 7. Diagramme des flux



Analyse de la conformité de prescription à l'AMM dans la pathologie infectieuse ORL aiguë en ambulatoire chez l'enfant

Soutenue publiquement à Toulouse le 21/10/2014

Introduction : Les infections aiguës ORL de l'enfant engendreraient environ 18 millions de consultations par an. Nous souhaitons analyser la conformité de prescription à l'AMM dans ce type de pathologie en médecine générale.

Méthode : Etude prospective observationnelle réalisée dans la population pédiatrique ambulatoire de Midi-Pyrénées, par des internes de médecine générale en stage ambulatoire en utilisant la classification CIM-10 des maladies.

Résultats : 38 internes mobilisés entre mars et juillet 2011 et 667 consultations analysées. Les rhumes, les angines et les otites moyennes représentaient 93,8% des infections ORL. Notre population a été principalement exposée aux analgésiques (71,5%), aux antibiotiques (44,6%), aux préparations nasales (34,7%) et aux anti-inflammatoires (30,0%). 289 patients (43,3% de la population) ont reçu des prescriptions hors AMM qui concernaient surtout le tixocortol (24,2%), le tuaminoheptane (7,8%), l'amoxicilline (7,0%) et les corticoïdes (6,2%). Le nombre de médicaments prescrit était le seul facteur qui influençait significativement le risque de prescription hors AMM.

Discussion : Notre travail montre que les médecins généralistes respectent généralement l'AMM du produit malgré une justification parfois discutable, et qu'une prescription doit être réfléchie puisqu'au-delà de 2 médicaments il existe une surexposition au hors AMM.

Mots-clés : Prescription hors AMM - Infection - ORL - Enfant - Médecine générale - Classification CIM-10

Off-label drugs used for pediatric outpatients in acute ENT infections

Aims : Child acute ENT infections would generate about 18 million visits a year. We wanted to describe and analyze off-label drugs used for this type of pathology in general practice (GP).

Methods: Prospective observational study conducted in the outpatient pediatric population of Midi-Pyrenees, by residents during GP's outpatient internship between March and July 2011, using CIM-10 classification.

Results: 38 residents were mobilized between March and July 2011 and 667 consultations were analyzed. Colds, throat infections and otitis media represented 93.8% of ENT infections. Our population was primarily exposed to analgesics (71.5%), antibiotics (44.6%), nasal preparations (34.7%) and anti-inflammatory drugs (30.0%). 289 patients (43.3% of the population) received off-label prescriptions, which related primarily to tixocortol (24.2%), the Tuaminoheptane (7.8%), amoxicillin (7.0%) and corticosteroids (6.2%). Number of prescribed drug was the only factor that significantly influences the risk of off-label prescribing.

Conclusions : Our work shows that GPs generally respect label drugs despite clinical or pharmacological sometimes questionable justification and a prescription must be careful since, more than 2 drugs there is overexposure to off-label.

Keywords : Off-label drug - Infection - ENT - Pediatric outpatient - Family medicine - CIM-10 classification

Discipline administrative : Médecine Générale

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

Directeur de thèse : Dr Michel Bismuth