

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

1° 342

ANNEE 1999

**MEDICAMENT ET ENFANT : ANALYSE DES EFFETS
INDESIRABLES CHEZ L'ENFANT A PARTIR DE LA
BANQUE FRANCAISE DE PHARMACOVIGILANCE**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

**MEMOIRE Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Présenté et soutenu publiquement le 22 Octobre 1999 à Toulouse

par

Brigitte HOEDT

Née le 27 mai 1969 à Montargis

JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J.C. DUMAS

ASSESEURS :
Mademoiselle le Professeur M.C. SAUX
Monsieur le Professeur J.L. MONTASTRUC
Monsieur le Professeur J.P. OLIVES
Madame le Docteur M.LAPEYRE-MESTRE
Madame le Docteur M.VIE
Monsieur le Docteur J.CLAVERIE

Je dédie cette thèse

A mes parents,

Que ce travail soit le témoignage de toute la gratitude que je vous dois. Je vous serai toujours infiniment reconnaissante de l'encouragement que vous n'avez jamais cessé de me témoigner au cours de mes études. Humblement, je vous remercie d'avoir pu me permettre d'en arriver là. Avec tout mon amour,

A Benoit,

A toi qui sais si bien me guider sur les sentiers de randonnée et sur les chemins qui ne sont pas toujours balisés de la vie. Avec tout mon amour,

A mes cousins,

A Benjamin, mon filleul,

qui nous a rejoints le 19 septembre,

A ma grand-mère,

A ma belle-famille,

A ces Landais qui ont si chaleureusement accueilli la fille du nord de la Loire que je suis. Avec toute mon affection,

A ma famille,

A mes amis,

A tous ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail, aux pharmaciens qui m'ont encadrée et à l'ensemble du personnel du centre de pharmacovigilance,

Merci pour leur dévouement et leur enseignement.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Dumas

Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Vous nous faites un grand honneur en présidant notre jury de thèse.

Nous vous témoignons notre entière reconnaissance pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre étude.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre jury de thèse

Mademoiselle le Professeur Saux

Professeur des Universités

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux

Praticien Hospitalier

Chef de Service de la Pharmacie du C.H.U. Haut-l'Evêque-Bordeaux

Nous avons apprécié votre participation aux enseignements prodigués dans le cadre de l'internat. Vous avez bien voulu juger ce travail.

Nous vous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Montastruc

Professeur des Universités
Faculté de Médecine de Toulouse

Praticien Hospitalier
Chef de Service de Pharmacologie Clinique du C.H.U. de Toulouse

Directeur du Centre Régional Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de
Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament

Au cours de notre internat, nous avons bénéficié de la qualité et de la pertinence de vos enseignements. Nous vous remercions de nous avoir fait redécouvrir cette belle science qu'est la pharmacologie.

Nous avons apprécié vos qualités autant professionnelles qu'humaines.

Que ce travail soit le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde considération.

Monsieur le professeur Jean-Pierre Olives

Professeur des Universités
Faculté de Médecine de Toulouse

Praticien Hospitalier
Service de Gastroentérologie-Nutrition.
Hôpital des enfants. C.H.U. Toulouse

Votre disponibilité et vos conseils nous ont aidés dans la rédaction de cette thèse.
Nous tenons à vous en exprimer notre sincère gratitude.

Madame le Docteur Martine Vié

Praticien Hospitalier
Pharmacie du C.H.U. Purpan-Toulouse

Nous vous apprécions la justesse de vos conseils et vos qualités professionnelles au cours de notre internat. Vous nous faites l'honneur et l'amitié de participer à ce jury.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos remerciements et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jacques Claverie

Docteur en médecine, pédiatre.
Président de l'Association des Pédiatres Libéraux de la Région Midi-Pyrénées

Nous vous sommes reconnaissants pour avoir bien voulu juger ce travail.
Que cette thèse soit le reflet de nos remerciements.

A notre Directeur de thèse

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Maître de conférence des Universités

Faculté de Médecine de Toulouse

Praticien Hospitalier

Service de Pharmacologie Clinique du C.H.U. de Toulouse

Nous vous remercions d'avoir bien voulu guider cette thèse. Votre aide et votre disponibilité ont toujours été précieuses. Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager l'immense étendue de vos connaissances.

Merci pour la qualité de votre encadrement, votre dévouement, votre dynamisme.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre infinie reconnaissance.

INTRODUCTION	4
CHAPITRE I	5
PHARMACOVIGILANCE	5
A – DÉFINITIONS.....	5
1 - <i>Pharmacovigilance</i>	5
2 - <i>Effet indésirable</i>	6
B – DÉVELOPPEMENT ET ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE.....	7
1 - <i>Historique</i>	7
2 - <i>Organisation de la pharmacovigilance en France</i>	8
a - Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.....	10
b - Le comité technique de Pharmacovigilance.....	10
c - La Commission Nationale de Pharmacovigilance (décret 1995).....	11
d - La banque nationale de pharmacovigilance.....	11
d - 1 La notification spontanée.....	11
d - 2 Saisie des observations.....	12
L'imputabilité.....	12
La codification.....	13
d - 3 Intérêts de la Banque Nationale de Pharmacovigilance.....	13
d - 4 La pharmacovigilance industrielle.....	14
e - La pharmacovigilance et l'Europe.....	14
3 - <i>Caractéristiques de la pharmacovigilance en pédiatrie</i>	15
a - Analyse et suivi du dossier.....	15
b - L'imputabilité.....	15
b - 1 L'imputabilité intrinsèque.....	15
b - 2 L'imputabilité extrinsèque.....	16
c - Exploitation des données et saisie dans la banque nationale de pharmacovigilance.....	16
CHAPITRE II	17
LE DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT	17
A – A PROPOS DE L'ENFANT.....	17
B – LA PÉRIODE INTRA-UTÉRINE.....	18
1 - <i>La période embryonnaire</i>	18
2 - <i>La période fœtale</i>	19
C – LES QUATRE ÉTAPES DU DÉROULEMENT DU DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT.....	20
1 - <i>La période néonatale</i>	20
2 - <i>La première enfance</i>	20
3 - <i>La deuxième enfance</i>	20
4 - <i>La puberté</i>	20
D – LE DÉVELOPPEMENT SOMATIQUE ET PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT.....	21
1 - <i>Le développement somatique</i>	21
a - Mesures utilisées pour suivre le développement somatique.....	21
b - La morphogénèse.....	21
c - Facteurs influençant la croissance somatique.....	22
d - La maturation somatique.....	22
2 - <i>Le développement psychomoteur</i>	22
CHAPITRE III	24
LE MÉDICAMENT ET L'ENFANT	24
A – UTILISATION DU MÉDICAMENT CHEZ L'ENFANT.....	24
1 - <i>La prescription en pédiatrie</i>	24
2 - <i>Les spécialités pharmaceutiques et l'enfant</i>	25
a - Spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage pédiatrique.....	25
b - Les médicaments utilisés en pédiatrie.....	25
3 - <i>Détermination de la posologie chez l'enfant</i>	26
a - Tranches d'âge.....	27
b - Détermination de la dose.....	28
b - 1 Expression de la dose.....	28
b - 2 Calcul de la posologie.....	29

4 - Variations des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant	30
a - L'absorption	30
a - 1 Voie orale	30
a - 2 Voie rectale	31
a - 3 Voie intramusculaire	31
a - 4 Voie cutanée	32
a - 5 Voie intraveineuse	32
b - La distribution	32
b - 1 Modification des volumes de distribution	32
b - 2 La liaison aux protéines	33
c - Le métabolisme	34
d - L'excrétion	35
5 - La pharmacogénétique	36
6 - Les voies d'administration	37
7 - Adaptation des formes médicamenteuses pour l'usage pédiatrique	38
8 - Erreurs d'utilisation des médicaments chez l'enfant	38
9 - L'observance chez l'enfant	41
10 - Développement du médicament en pédiatrie	41
a - Réglementation concernant l'expérimentation en pédiatrie	41
b - Les différentes phases des essais cliniques	41
c - Historique de la législation en matière d'expérimentation sur la personne humaine	42
d - Recommandations	43
e - Difficultés rencontrées lors de la mise en place d'essais cliniques chez l'enfant	45
11 - Place des prescriptions hors AMM en pédiatrie	46
B – ETUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU MÉDICAMENT EN PÉDIATRIE	48
1 - Intérêt des études portant sur l'utilisation du médicament en pédiatrie	48
2 - Etudes publiées sur la prescription en pédiatrie	49
a - Présentation des études	49
b - Présentation de l'étude CHILDURG	55
b - 1 Objectifs	55
b - 2 Population et stratégie d'étude	55
b - 3 Procédures et résultats attendus	57
C – LES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX CHEZ L'ENFANT	59
1 - Classification des effets indésirables	59
2 - Particularités des effets indésirables chez l'enfant	59
a - Les effets spécifiques de l'enfant en raison d'une interférence avec les phénomènes de croissance et de la maturation	59
b - Les effets retardés liés à une exposition à un médicament pendant la grossesse et les effets dus à une exposition périnatale	60
c - Les effets dus à la révélation d'une anomalie métabolique	61
d - Les effets rencontrés principalement chez l'enfant en raison d'une prescription spécifique de certains médicaments	62
3 - Méthodes utilisées pour estimer et analyser les effets indésirables en pédiatrie	62
a - L'analyse des données issues d'une banque de pharmacovigilance	62
b - Les études épidémiologiques	63
4 - Etudes publiées sur les effets indésirables chez l'enfant	64

CHAPITRE IV **74**

EFFETS INDESIRABLES EN PEDIATRIE / ANALYSE DE LA BANQUE DE PHARMACOVIGILANCE **74**

A – PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	74
1 - Objectif	74
2 - Matériels et méthodes	74
B – RÉSULTATS	77
1 - Résultats par année d'âge et répartition selon le sexe	77
2 - Gravité et évolution des effets indésirables	79
3 - Résultats par tranche d'âge	82
a - Résultats chez le nouveau-né	82
a - 1 Classes d'effets indésirables	82
a - 2 Gravité, évolution	82
a - 3 Les décès	83
a - 4 Médicaments	83
b - Résultats chez le nourrisson	86

b - 1 Classes d'effets indésirables	87
b - 2 Gravité et évolution	88
b - 3 Les décès.....	88
b - 4 Les médicaments	89
c - Résultats chez le petit enfant	92
c - 1 Classes d'effets indésirables	92
c - 2 Gravité et évolution.....	93
c - 3 Les décès.....	93
c - 4 Médicaments	94
d - Résultats chez le grand enfant	97
d - 1 Classes d'effets indésirables	97
d - 2 Gravité et évolution	98
d - 3 Les décès.....	98
d - 4 Médicaments.....	98
e - Résultats chez l'adolescent.....	101
e - 1 Classes d'effets indésirables	102
e - 2 Gravité et évolution.....	102
e - 3 Les décès.....	103
e - 4 Médicaments.....	103
4 - <i>Effets indésirables particuliers</i>	106
a - Effets graves cutanés.....	107
a - 1 Syndrome de Stevens-Johnson.....	107
a - 2 Eruptions bulleuses	107
a - 3 Syndrome de Lyell.....	107
b - Effet grave altérant l'état général : la maladie sérique	107
c - Effets indésirables plus spécifiquement décrits chez l'enfant.....	108
Le diphémanil méthyl sulfate	108
Le vaccin ROR®.....	108
Oxybutinine.....	108
5 - <i>En conclusion</i>	109
C - DISCUSSION	110
1 - <i>Incidence des effets indésirables dans la population pédiatrique</i>	110
2 - <i>Répartition des notifications en fonction du sexe</i>	111
3 - <i>Gravité, évolution, décès</i>	111
4 - <i>Les classes d'effets indésirables</i>	113
a - Les effets graves cutanés.....	114
b - La pseudo-maladie sérique.....	115
5 - <i>Les médicaments</i>	116
a - Les psychotropes chez l'adolescent.....	116
b - Les antibiotiques dans l'ensemble des prescriptions chez l'enfant.....	117
c - Les médicaments utilisés en pneumologie et en oto-rhyno-laryngologie	119
d - Les antalgiques.....	120
e - Les vaccins	121
f - Médicaments ayant fait l'objet d'enquêtes récentes de pharmacovigilance	123
6 - <i>Les médicaments contre-indiqués en pédiatrie</i>	124
CONCLUSION	127
BIBLIOGRAPHIE	128

INTRODUCTION

L'enfant est un être en développement. Aussi la pharmacologie chez lui obéit à certaines règles et doit s'adapter aux différentes étapes qui marquent son évolution. L'utilisation du médicament chez l'enfant est longtemps restée en marge des préoccupations et de nombreuses lacunes existent gênant les prescripteurs qui doivent prendre en charge cette population particulière.

Nous nous sommes intéressés à l'une des conséquences liées à l'utilisation du médicament : la survenue d'effets indésirables. Nous avons utilisé le système de surveillance et d'enregistrement des effets délétères d'origine médicamenteuse qu'est la pharmacovigilance. Nous avons rappelé sa définition, son histoire, son fonctionnement. Nous avons fait un bref rappel physiologique concernant le développement de l'enfant, puis nous avons passé en revue les différents aspects de l'utilisation du médicament chez l'enfant. Nous avons ensuite analysé les notifications spontanées concernant la population pédiatrique dans la banque nationale de pharmacovigilance en 1998.

Le but de cette étude est d'avoir une idée générale des effets indésirables d'origine médicamenteuse chez l'enfant mais aussi d'appréhender les habitudes de prescription dans cette population. Notre étude a été motivée par le peu de données épidémiologiques disponibles concernant cette population dans notre pays.

CHAPITRE I

PHARMACOVIGILANCE

A – Définitions

La reconnaissance et la déclaration des effets indésirables des médicaments chez l'homme est une activité qui s'est considérablement développée ces dernières années pour des raisons de Santé publique à la fois dans le secteur universitaire, administratif et dans l'Industrie Pharmaceutique(1).

Voici quelques définitions.

1 - Pharmacovigilance

Elle a été définie en 1972 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme **«toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population »** (2,3).

Elle est définie à l'heure actuelle comme étant l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit (3).

Elle intervient principalement après la mise sur le marché du fait de l'impossibilité de détecter l'ensemble des effets indésirables d'un médicament au cours de son développement clinique.

En effet, les limites des essais cliniques, en terme de détection des effets indésirables sont essentiellement de cinq ordres :

Les patients inclus sont trop peu nombreux.

Un développement clinique actuel inclut en moyenne 1000 à 1500 sujets, alors qu'il est fréquent qu'au bout d'un an de commercialisation, dans un pays comme la France, le nombre de patients traités dépasse 150000 à 200000. Seuls les effets indésirables «fréquents » pourront être détectés, un effet rare peut ne pas être mis en évidence au cours du développement clinique et s'imposer comme une catastrophe en phase de commercialisation.

Les essais sont trop brefs.

Il est exceptionnel que le risque de présenter un effet indésirable soit identique pour chaque intervalle de temps de suivi. Beaucoup d'effets indésirables sont caractérisés par une période de latence.

Les situations médicales rencontrées lors des essais sont trop simples.

Le plan expérimental qui prévaut dans l'essai clinique n'est souvent qu'un lointain reflet des conditions observées lors de la prescription du médicament une fois mis sur le marché. Certains facteurs de risque (irrégularité des prises ou interactions avec d'autres médicaments, l'alimentation ou l'alcool) sont éliminés lors des études réalisées dans le cadre hospitalier.

Les indications étudiées sont trop limitées. Or, très souvent, il se produit après une mise sur le marché un dérapage d'indication qui peut modifier grandement les caractéristiques de la population exposée, donc les facteurs de risque.

Les essais cliniques sont trop limités à une tranche d'âge. Pour des raisons éthiques, certaines tranches de la population ne sont pratiquement jamais représentées (femmes enceintes) ou trop faiblement (vieillards, enfants) (2,4,7).

2 - Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. (5)

Tout médicament actif est susceptible d'entraîner dans l'organisme auquel il est administré l'apparition d'effets non recherchés : les effets indésirables. Cette éventualité est le corollaire de l'activité pharmacologique, c'est-à-dire de la modification, généralement dose-dépendante, quantifiable et reproductible de l'état initial du sujet.

Les effets indésirables sont classiquement divisés en deux catégories :

Les effets indésirables attendus.

Ils sont la conséquence du mécanisme d'action du médicament (par exemple le risque de saignement sous anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou l'expression d'une de ses propriétés pharmacologiques annexes (effet pharmacologique latéral).

Les effets indésirables inattendus.

Leur survenue n'est à priori pas en rapport avec l'un des effets pharmacologiques du médicament. La manifestation indésirable n'est susceptible de se produire que chez certains sujets atypiques possédant un ou plusieurs facteurs de risque permanent(s) ou transitoires(s), le médicament ne jouant en quelque sorte que le rôle de révélateur de la particularité du patient. (4)

B – Développement et organisation de la pharmacovigilance

1 - Historique

La mise en place d'une surveillance systématique des effets indésirables des médicaments commercialisés a été décidée par l'O.M.S. en 1962, un an après le drame du thalidomide. Un an plus tard, la seizième assemblée générale de l'O.M.S. invitait les états membres à entreprendre un recueil systématique des effets indésirables à l'échelon de leur territoire ; ce projet pilote, considéré comme l'acte de naissance officiel de la pharmacovigilance, a entraîné la création de centres nationaux dans dix, puis, douze pays (Allemagne Fédérale, Australie, Canada, Danemark, Etats-Unis, Grande-Bretagne, Irlande, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Suède, Tchécoslovaquie). Grâce à l'appui des Etats-Unis, un centre mondial expérimental chargé de rassembler et de faire circuler les informations en provenance des douze

pays participants a fonctionné de février 1968 à décembre 1970 à Alexandria (Virginie, Etats-Unis).

C'est en 1971 que l'O.M.S. crée le Centre Mondial de Pharmacovigilance (WHO Drug Monitoring Centre) logiquement implanté dans ses locaux à Genève. Mais en 1978, à la suite d'un accord entre l'O.M.S. et le gouvernement de la Suède, les structures techniques du système sont transférées à Uppsala dans le service suédois des médicaments. S'est ainsi créé le WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Actuellement, une vingtaine de pays, dont la France, collaborent régulièrement à ce système international. Ce centre a pour mission de rassembler les notifications et les informations en provenance des pays collaborateurs, d'en assurer un traitement informatique et statistique, de servir de relais d'information en ce domaine et de coordonner une recherche méthodologique (1,2,4,6).

2 - Organisation de la pharmacovigilance en France

La France n'a rejoint le programme O.M.S. qu'au début des années 80. Pourtant, dès 1973, un double système voyait le jour. Le 19 décembre 1973, le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, les conseils nationaux de l'Ordre des Pharmaciens et de l'Ordre des Médecins et les centres de lutte contre les intoxications créent, avec l'aval de l'administration, le Centre National de Pharmacovigilance. Cette association, de type loi 1901 n'avait pas, malgré son nom, la structure d'un centre national au sens O.M.S. du terme. Sa mission était de centraliser et d'analyser les notifications d'effets indésirables, transmises au moyen de fiches types, par les praticiens (médecins et pharmaciens) et l'industrie pharmaceutique.

Parallèlement, à l'initiative de professeurs de pharmacologie ou de toxicologie, se créent six centres hospitaliers pilotes de pharmacovigilance, sans reconnaissance officielle malgré une circulaire du 29 novembre 1973 qui prévoit la réunion périodique d'une Commission de pharmacovigilance hospitalière pour coordonner leur activité et le versement d'une subvention de fonctionnement. Ces centres, dont le nombre augmente rapidement, se regroupent, eux aussi, en loi 1901.

L'arrêté du 2 décembre 1976 institutionnalise les éléments existants du système expérimental (centre national, centres hospitaliers) qu'il complète en créant une commission technique de pharmacovigilance ministérielle de 20 membres qui avait pour mission «d'évaluer le degré de validité des informations reçues et transmises par le Centre national, de procéder aux vérifications jugées nécessaires et de proposer au ministre de tutelle les décisions relatives aux conditions d'utilisation des spécialités pharmaceutiques et les informations qu'il lui paraît nécessaire de diffuser ».

C'est le décret N°82-682 du 30 juillet 1982 qui constitue l'acte de naissance officiel de la Pharmacovigilance française telle que nous la connaissons aujourd'hui. Le système actuel repose sur 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui préparent les travaux d'une commission consultative : la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Les deux décrets suivants précisent l'organisation actuelle de la pharmacovigilance.

Le décret du 24 mai 1984 (84-402) reprend celui du 30 juillet 1982 en lui ajoutant deux articles fondamentaux ayant trait à la déclaration obligatoire des effets indésirables :

- l'un (article R-5144-8) fait obligation à «tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme de déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance, les effets inattendus ou toxiques qu'il pense pouvoir être dus aux médicaments qu'il a prescrits »,

- l'autre (article R-5144-9) fait obligation à tout titulaire d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) de déclarer semestriellement la première année de commercialisation, puis annuellement, à la Commission Nationale de Pharmacovigilance les effets inattendus ou toxiques dont il a connaissance avec les médicaments qu'il commercialise.

Le décret du 13 mars 1995 (N°95-278) institue un système national de pharmacovigilance comprenant l'Agence du Médicament, la Commission Nationale de Pharmacovigilance, les centres Régionaux de Pharmacovigilance, les professions de santé et les entreprises. L'extension du champ de la pharmacovigilance concerne d'une part l'obligation de déclaration pour les pharmaciens et d'autre part, les ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et l'homéopathie. A partir de ce moment,

l'industrie pharmaceutique doit signaler les effets indésirables des médicaments à l'Agence du Médicament par l'intermédiaire du service de pharmacovigilance (1-4).

L'Agence du Médicament est devenue l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) selon la loi N°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. (8)

a - Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Ils sont la continuation des anciens centres hospitaliers de pharmacovigilance et sont implantés dans un service de pharmacologie ou de toxicologie hospitalo-universitaire.

Ils sont chargés de :

- recueillir et enregistrer les notifications spontanées des effets indésirables des médicaments mais aussi d'autres informations provenant d'études faites sur les médicaments,
- exploiter les données en évaluant le lien de causalité entre le médicament et l'apparition de l'effet indésirable selon la méthode d'imputabilité française. Une fois les conclusions établies, le notificateur doit en être informé,
- effectuer la saisie informatique et archiver les notifications de la banque de données,
- diffuser les informations sur les résultats d'enquête, renseigner sur les effets indésirables, interactions...

Le caractère original du système français provient indiscutablement de la double mission qui lui est confiée : recueillir et informer. En effet, les centres ont également le rôle de centres de renseignements directement interrogeables par les praticiens (9).

b - Le comité technique de Pharmacovigilance

Il consiste en la réunion périodique à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits généralement 10 fois par an des 31 centres régionaux et des représentants des autorités administratives. Son but est de coordonner l'activité des Centres Régionaux,

d'assurer la mise en place et le suivi d'enquêtes et études complémentaires justifiées par un problème particulier et de préparer leur présentation à la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

c - La Commission Nationale de Pharmacovigilance (décret 1995)

Elle se réunit périodiquement (généralement 6 fois par an). Elle a pour mission :

- d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments,
- de donner un avis au ministre chargé de la Santé et au directeur de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi des médicaments,
- de proposer au ministre chargé de la santé et au directeur de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

d - La banque nationale de pharmacovigilance

Elle est définie comme étant le système informatique de gestion des notifications validées par les centres régionaux de pharmacovigilance. Le système français repose sur le principe de la notification spontanée. (3)

d - 1 La notification spontanée

La notification spontanée est par définition une méthode de surveillance passive reposant sur le regroupement, à l'échelon d'un territoire, des cas d'effets indésirables d'un médicament déclarés postérieurement à son autorisation de mise sur le marché(5). Dans la notification spontanée, l'observateur d'un effet indésirable est censé en faire part à une structure de surveillance clairement identifiée. Ceci implique qu'il soit convaincu de l'intérêt de lui signaler les cas d'effets indésirables qu'il observe. La méthode repose donc sur la seule motivation de l'observateur et est de ce fait sujette à de nombreux biais, en particulier de sélection. Elle ne fournit par ailleurs aucune information directe sur la taille de la population traitée par le médicament. Dans

certains cas, la notification peut être facilitée : envoi préalable de fiches de recueil à des prescripteurs, visites ou appels réguliers de ces prescripteurs.

Les 31 centres régionaux de pharmacovigilance sont implantés dans des services de Pharmacologie ou de Toxicologie de centres hospitaliers universitaires. Cette localisation peut également être à l'origine de sous-notifications due à une moindre sensibilisation des éventuels déclarants éloignés du centre.

d - 2 Saisie des observations

Après codification et évaluation de l'imputabilité selon la méthode française utilisée par l'ensemble du système français de pharmacovigilance, public ou industriel, les observations sont saisies dans la banque nationale de pharmacovigilance commune aux 31 centres et à l'AFSSAPS.

L'imputabilité

Pour chaque observation recueillie, la relation causale entre la prise de chacun des médicaments et la survenue de l'effet indésirable est quantifiée par un score à 5 degrés au moyen d'un algorithme opérationnel, la méthode française d'imputabilité (10,11). Cette méthode distingue deux imputabilités : l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes :

- Critères chronologiques : délai d'apparition, évolution en cas d'arrêt ou de reprise du traitement,
- Critères sémiologiques : valeur du bilan de recherche d'une autre cause possible, existence d'un signe clinique ou biologique spécifique.

L'imputabilité extrinsèque ne concerne que les connaissances bibliographiques.

La codification

La codification est effectuée à l'aide de plusieurs critères afin d'enregistrer la fiche dans la banque nationale de pharmacovigilance. Chaque observation est enfin saisie par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, puis validée par l'unité de Pharmacovigilance de l'agence, qui transmet les informations comportant des effets indésirables graves liés à tel ou tel médicament aux industriels concernés.

d - 3 Intérêts de la Banque Nationale de Pharmacovigilance

Tous les effets indésirables déclarés aux différents centres de pharmacovigilance depuis 1985 sont saisis dans la banque. Si cette base sert le plus souvent à identifier des cas précis concernés par les enquêtes nationales de Pharmacovigilance, elle représente une masse importante d'informations vraisemblablement sous-exploitées. Cette base de données s'accroît annuellement de 5000 cas en 1985 à plus de 10000 en 1995 (12). La plupart des observations sont signalées par des spécialistes (63 pour cent), le plus souvent hospitaliers.

Le nombre de cas recueillis peut être mis en rapport avec un nombre de patients traités, grossièrement estimé à partir des ventes ou du nombre de prescriptions du médicament pour la période considérée. Ce «taux» aboutit généralement à une forte sous-estimation du risque d'effet indésirable puisque le numérateur ne rassemble probablement pas tous les cas survenus et que l'on considère, pour le calcul du dénominateur, que tous les conditionnements prescrits ou vendus ont correspondu à une exposition. Malgré ses limitations structurelles, la notification spontanée reste la méthode la plus efficace, compte tenu de son faible coût de mise en œuvre, pour détecter de possibles effets indésirables une fois qu'un médicament est mis sur le marché. Ceci s'explique par l'importance de la population surveillée, paradoxalement par le côté déstructuré de la surveillance qui n'exclut aucune éventualité ni ne se restreint à un type d'effet particulier, et par le fait qu'intuitivement les médecins participant à la surveillance transmettent préférentiellement les observations concernant des effets indésirables graves et/ou peu connus (4,12-15).

Enfin, les données contenues dans cette base peuvent être utilisées à des fins épidémiologiques, par exemple pour l'étude des profils de consommation (13,14), ou à évaluer la gravité des effets indésirables des médicaments (15). Ainsi, Moore a étudié l'utilisation des antihypertenseurs grâce à la banque de cas de pharmacovigilance. Il a ainsi noté une fréquence supérieure des bêta-bloqueurs avant 70 ans, des diurétiques et des antihypertenseurs centraux au-delà : sont-ils plus utilisés ou moins bien tolérés ? (12)

d - 4 La pharmacovigilance industrielle

Les industriels envoient les déclarations d'effets indésirables qui leur sont notifiées à l'unité de pharmacovigilance qui saisit les observations dans la banque nationale de pharmacovigilance. Ils doivent de même, selon l'article R-5144-9 du Code de la Santé Publique, déclarer à la Commission Nationale tous les effets inattendus ou toxiques dont ils ont connaissance avec les médicaments qu'ils commercialisent ; cette déclaration doit être faite, sur des imprimés spéciaux, semestriellement au cours de la première année qui suit la commercialisation ou une modification de l'AMM et annuellement par la suite. Seule l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS a accès à ces données (3).

e - La pharmacovigilance et l'Europe

Le système européen débute officiellement en 1995. L'ensemble des données recueillies dans les structures nationales de pharmacovigilance (AFSSAPS) suite à la notification spontanée sera évalué par le Working Party of Pharmacovigilance (WWP) chargé de l'évaluation des dossiers. Celui-ci rend ses conclusions et propose un certain nombre de mesures au comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP). Le CSP discute le rapport bénéfices/risques après avoir eu connaissance des résultats de l'enquête et propose au directeur de l'Agence Européenne les mesures à prendre (16).

3 - Caractéristiques de la pharmacovigilance en pédiatrie

La pharmacovigilance en pédiatrie repose sur les mêmes principes que la pharmacovigilance chez l'adulte mais elle nécessite quelques précautions et remarques.

a - Analyse et suivi du dossier

Chez le nouveau-né et particulièrement chez le prématuré, il faut noter l'importance des données concernant les antécédents maternels, notamment les prises médicamenteuses au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Les médicaments administrés à la mère peuvent interférer avec le médicament administré au nouveau-né et favoriser la survenue d'effets indésirables. L'ensemble des informations ne figure pas toujours dans le même dossier (obstétrical ou pédiatrique), d'où la nécessité de contacter les différents médecins afin d'éviter d'interpréter à tort les données, par manque d'information. Le suivi des dossiers semblerait à priori plus facile chez le nourrisson du fait des visites obligatoires dans le cadre de la protection maternelle et infantile.

Chez l'enfant, le recueil et l'analyse de l'information concernant le poids et les posologies sont essentiels car certains effets indésirables trouvent une explication partielle ou complète après examen de ces seules données. Trop souvent, en effet, les posologies proposées sont établies pour des tranches d'âge et non rapportées au poids

b - L'imputabilité

b - 1 L'imputabilité intrinsèque

En ce qui concerne les critères sémiologiques, il faut insister sur l'importance d'un bilan complet à la recherche d'une étiologie infectieuse et notamment virale, possible à cet âge. Par exemple, l'étiologie d'un érythème polymorphe est plus fréquemment infectieuse que médicamenteuse.

b – 2 L'imputabilité extrinsèque

Il existe peu d'ouvrages de référence en pharmacologie pédiatrique. Les essais cliniques disponibles sont peu nombreux. En conséquence, en pharmacovigilance pédiatrique, il est souvent nécessaire de se référer aux données générales concernant l'adulte. Sans pouvoir extrapoler les données disponibles chez le sujet âgé, elles ont parfois valeur d'orientation du fait de modifications souvent comparables des paramètres pharmacocinétiques : par exemple les demi-vies plasmatiques du diazépam s'avèrent proches chez le prématuré et le sujet âgé.

c - Exploitation des données et saisie dans la banque nationale de pharmacovigilance

Le thesaurus des effets indésirables accepté actuellement dans le système informatique pour le codage des observations ne contient pas certains termes préférentiels qui apparaissent essentiels pour un codage efficace des dossiers de pédiatrie et plus spécialement de néonatalogie : « courbe pondérale non satisfaisante, succion non efficace »...(11)

CHAPITRE II

LE DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT

A – A propos de l'enfant

La particularité de la pédiatrie est de s'adresser à un être en développement. Son propos consiste à favoriser au mieux ce développement en l'absence ou en dépit de la maladie, de le mesurer et d'en surveiller le déroulement jusqu'à son aboutissement qui est l'état adulte. Ce développement est à la fois quantitatif (c'est la croissance en poids, taille, volume céphalique, capacités intellectuelles) et qualitatif : (c'est la maturation, qui transforme le corps et l'esprit d'un enfant en ceux d'un adulte)(17).

Le développement de l'enfant est le résultat des interactions entre hérédité et environnement. L'hérédité détermine le potentiel de l'enfant tandis que l'environnement influence le niveau d'exploitation de ce potentiel. Pour un développement optimal, l'environnement doit satisfaire aux besoins physiques et psychologiques de l'enfant. Ceux-ci varient avec l'âge et le stade de développement :

- un jeune enfant est physiquement totalement dépendant de ses parents et nécessite un minimum de soins pour satisfaire ses besoins psychologiques,
- un enfant d'âge primaire peut habituellement satisfaire certains de ses besoins physiques et faire face à de multiples rapports sociaux,
- les préadolescents et adolescents sont capables de parer à la plupart de leurs besoins physiques tout en vivant des expériences émotionnelles de plus en plus complexes (18).

B – La période intra-utérine

La durée de la grossesse est habituellement comptée en semaines d'aménorrhée, à dater donc du premier jour des dernières règles. L'accouchement à terme a lieu à la 40^e semaine. On parle de *prématurité* avant 37 semaines et de *post-maturité* après 42 semaines. Le premier trimestre de grossesse, qui correspond à la phase embryonnaire, est la période d'*organogenèse*. Des événements pathologiques survenant à cette période peuvent entraîner des malformations congénitales. Les deuxième et troisième trimestres correspondent à la *croissance du fœtus*. Un événement pathologique peut alors entraîner une foetopathie dont la manifestation la plus fréquente est un retard de croissance intra-utérin (19).

1 - La période embryonnaire

Elle va de la troisième à la huitième semaine du développement. Elle est caractérisée par la différenciation des tissus et par l'ébauche des grands systèmes organiques à partir des trois feuilletts primitifs. Du fait de la mise en place des organes, les grands traits de la morphologie corporelle sont acquis au cours de cette période.

L'*ectoblaste* donne naissance aux tissus et organes en relation avec le monde extérieur :

- 1) le système nerveux central,
- 2) le système nerveux périphérique,
- 3) les épithéliums sensoriels de l'oreille, du nez et de l'œil,
- 4) la peau et les phanères,
- 5) les glandes pituitaire, mammaires, sudoripares, l'émail des dents.

Le *mésoblaste* comprend essentiellement le mésoblaste para-axial et la lame latérale. Le mésoblaste para-axial se divise en somatomères qui vont donner naissance au mésenchyme de la tête et vont s'organiser en somites. Les somites donnent naissance au myotome (muscles), au sclérotome (cartilage et os) et au dermatome (tissu sous-cutané et peau), c'est-à-dire à tous les tissus de soutien de l'organisme.

Le mésoblaste va encore donner naissance au système cardio-vasculaire, à l'appareil uro-génital, exception faite de la vessie, à la rate et aux glandes surrénales.

L'*entoblaste* fournit le revêtement épithélial du tube digestif, de l'appareil respiratoire et de la vessie. Il est à l'origine des parenchymes amygdalien, thyroïdien, parathyroïdien, thymique, hépatique et pancréatique. Les revêtements de la caisse du tympan et de la trompe d'Eustache sont également d'origine entoblastique .

La *morphologie corporelle* : par suite de la mise en place des systèmes organiques et de la croissance rapide du système nerveux central, le disque embryonnaire primitif se plie dans le sens céphalo-caudal et dans le sens latéral. Cette double plicature donne à l'embryon sa troisième dimension et prend l'aspect d'une masse ovulaire. Le cordon ombilical et le canal vitellin assurent les connexions avec le placenta et la vésicule ombilicale(20).

2 - La période fœtale

Elle va de la neuvième semaine à la naissance. Elle est caractérisée par une croissance corporelle rapide et une maturation des ébauches organiques. La croissance en longueur est particulièrement rapide du 3^{ème} au 5^{ème} mois tandis que la prise de poids se fait surtout au cours des deux derniers mois de grossesse. Un fait frappant est la relative diminution de croissance de la tête qui représente au troisième mois la moitié environ de la longueur vertex-coccyx, un tiers seulement de cette longueur à la fin du 5^{ème} mois. A la naissance, la tête ne représente plus qu'un quart de la longueur vertex-plante des pieds.

Au cours du 5^{ème} mois, les mouvements fœtaux sont distinctement perçus par la mère et le fœtus est couvert d'un fin duvet. Si la naissance survient au 6^{ème} mois ou au début du 7^{ème} , la survie est rendue difficile par l'immaturation de l'appareil respiratoire et du système nerveux central (20).

C – Les quatre étapes du déroulement du développement de l'enfant

Quatre étapes du développement sont classiquement définies : la période néonatale, la première enfance, la deuxième enfance et la puberté-adolescence.

1 - La période néonatale

Elle se situe entre la naissance et le 29^{ème} jour de vie. Le nouveau-né s'adapte à la vie extra-utérine grâce à une maturation de ses fonctions végétatives (respiration, circulation sanguine, digestion, thermorégulation...). Il développe ses capacités sensorielles qui lui permettent de prendre contact avec le monde extérieur.

2 - La première enfance

Elle est comprise entre l'âge de 29 jours à deux ans. L'enfant est un nourrisson. Cette période est caractérisée par l'extraordinaire rapidité du développement du corps, mais surtout du cerveau et du système neuro-sensoriel, tandis qu'apparaissent le langage et la conscience du soi. C'est une période de maturation métabolique rapide.

3 - La deuxième enfance

Elle est comprise entre l'âge de 2 à 11 ans pour les filles, de 2 à 12 ans pour les garçons. La caractéristique de cette phase est la scolarisation de l'enfant. Cette étape est dissociée en âge pré-scolaire de 2 à 5 ans, et âge scolaire de 6 à 11-12 ans. La croissance est plus lente et régulière. La sexualité est apparemment muette.

4 - La puberté

Elle est comprise entre l'âge de 12 à 16 ans pour les garçons, et de 11 à 14 ans pour les filles. La phase pubertaire est introduite par une nouvelle accélération de la croissance

en taille et en poids, et définie par le développement rapide du système génital dans ses composantes somatiques, endocriniennes et psychologiques.

On appelle adolescence la période où l'achèvement du développement génital, le ralentissement puis l'arrêt de la croissance, aboutissent à la morphologie et à la personnalité de l'adulte. La croissance peut ainsi se poursuivre jusqu'à 16-17 ans chez les filles, 19-21 ans chez les garçons. Le trait déterminant de l'adolescence est l'introduction et l'adaptation à la vie sociale adulte (17).

A chacune de ces périodes correspond un bilan de santé et des critères de surveillance. Il existe des variations individuelles considérables des âges auxquels les enfants passent d'une étape à l'autre. Le développement est à la fois somatique et psychomoteur.

D – Le développement somatique et psychomoteur de l'enfant

1 - Le développement somatique

a - Mesures utilisées pour suivre le développement somatique

Les mesures qui sont régulièrement utilisées pour apprécier le développement somatique d'un enfant sont la taille, le poids et le périmètre crânien. Ces valeurs sont comparées à celles d'une population infantine homogène, dont les paramètres, moyennes et écart-types, sont fournis par des tables.

b - La morphogénèse

Les diverses parties du corps n'ont pas la même dynamique de développement, ce qui fait que le portrait d'un adolescent n'est pas l'agrandissement de celui d'un nourrisson. Cet asynchronisme s'observe aussi entre les différents tissus : le tissu lymphoïde connaît un accroissement à la fin de la seconde enfance avant la poussée pubertaire.

c - Facteurs influençant la croissance somatique

Il s'agit des :

- *facteurs génétiques* : raciaux et familiaux,
- *facteurs nutritionnels* : la croissance est ralentie, parfois de façon définitive, par les carences prolongées d'apport alimentaire, surtout quantitatives, éventuellement qualitatives (protidiques),
- *facteurs osseux* : la croissance en taille repose essentiellement sur celle des cartilages de croissance osseuse. Elle peut être ralentie par une anomalie congénitale (chondrodystrophie) ou acquise (rachitisme),
- *facteurs endocriniens* : les quatre principaux sont : l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes, les hormones sexuelles, les hormones du cortex surrénal,
- *facteurs métaboliques* : un trouble métabolique prolongé, comme une acidose ou un trouble du métabolisme phosphocalcique, peut réduire notablement la vitesse de croissance,
- *facteurs psycho-affectifs* : un environnement psycho-affectif très défavorable peut être responsable de nanisme dit « psycho-affectif ».

d - La maturation somatique

Les trois principaux repères de la maturation somatique sont la maturation dentaire, la maturation osseuse et la maturation génitale.

2 - Le développement psychomoteur

Le développement de l'intelligence et de l'affectivité d'un enfant est, au même titre que le développement somatique, la préoccupation première de son entourage familial et médical. Or, dans ce domaine, les critères sémiologiques sont plus difficiles à analyser et à interpréter en fonction de «normes» souvent imprécises et parfois contestées. Des domaines du développement ont été définis et sont suivis en fonction des différentes tranches d'âge :

- la motricité,
- la préhension et la mobilité manuelle,
- le langage (la compréhension et l'expression),
- l'audition et la vision,
- la sociabilité, les comportements et l'affectivité.

Des tableaux (d'après Gesell et Lézine) présentent des points de repère dans l'évolution de ces domaines selon l'âge, mais beaucoup de variations sont toujours possibles, chaque enfant ayant une personnalité, un rythme de croissance, des modalités de communication et un comportement d'adaptation au monde qui lui est propre (17,18,21).

CHAPITRE III

LE MEDICAMENT ET L'ENFANT

A – Utilisation du médicament chez l'enfant

Prescrire un médicament doit être adapté à sa spécificité à travers plusieurs exigences :

- celle de la posologie qui est fonction du stade de développement de l'organisme (nouveau-né, nourrisson, enfant prépubère, adolescent),
- celle de la spécialité médicamenteuse dont l'usage pédiatrique doit être dûment validé par des essais cliniques et des études pharmacocinétiques menées chez l'enfant,
- celle de la forme galénique qui doit être adéquate et combiner efficacité, sécurité d'emploi, absence d'effets indésirables notamment pour les formes topiques présentant un risque élevé de passage systémique.

A cet égard, des problèmes particuliers (la modification de biodisponibilité, le déconditionnement pour usage pédiatrique des spécialités destinées à l'adulte) doivent être pris en compte (22). Aussi, la prescription en pédiatrie doit suivre certaines règles.

1 - La prescription en pédiatrie

La prescription médicamenteuse en pédiatrie doit toujours être faite en fonction de trois règles :

- 1) l'immaturation d'absorption, de métabolisme, et d'excrétion (nouveau-né ou petit nourrisson) sont des sources de différences pour certaines voies métaboliques par rapport à l'adulte, et pour le devenir et/ou les effets des médicaments pendant cette phase de développement,

2) plus les taux thérapeutiques sont proches des taux toxiques (médicaments à index thérapeutique étroit comme la théophylline, la digoxine et les aminosides), plus l'ajustement des posologies est nécessaire au besoin aidé par des dosages sériques,

3) le risque toxique varie en fonction des cinq tranches d'âge (embryon puis fœtus, nouveau-né, nourrisson, grand enfant et adolescent) de durée inégale mais qui ont l'avantage d'attirer l'attention sur l'événement majeur développemental sur lequel les médicaments risquent d'interférer comme par exemple chez les nouveau-nés, les liaisons protéiques avec l'albumine ; de 1 mois à 24 mois l'altération de la myélinisation et de 2 ans à 12 ans le risque d'atteinte de la croissance osseuse (21).

2 - Les spécialités pharmaceutiques et l'enfant

a - Spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage pédiatrique

La panoplie thérapeutique de l'enfant et du nouveau-né est de plus en plus large et comparable à celle de l'adulte. Toutefois, selon Guillot, en 1989, sur 550 préparations susceptibles d'être prescrites à l'enfant, seulement 200 comportaient des posologies pédiatriques. Pour 320 nouvelles formes pharmaceutiques mises sur le marché en France en 1988 (nouveau principe actif ou nouvelle forme galénique d'un médicament déjà connu), 1.6 pour cent étaient des formes galéniques spécifiquement pédiatriques, 16 pour cent comportaient des recommandations posologiques pédiatriques en fonction du poids, 9.4 pour cent étaient contre-indiquées chez l'enfant ; enfin, 73 pour cent ne comportaient pas de recommandations ni de contre-indications pédiatriques, laissant un éventuel prescripteur dans l'embarras (23).

b - Les médicaments utilisés en pédiatrie

Il existe clairement face à l'utilisation pédiatrique, cinq types de médicaments (22).

1) Les médicaments contre-indiqués sans ambiguïté pour des raisons précises comme par exemple les quinolones de 2^o génération pour leurs effets osseux et sur la croissance.

2) Les médicaments largement et anciennement utilisés chez l'adulte à bon index thérapeutique et consacrés par l'usage chez l'enfant sans indication pédiatrique expressément revendiquée comme certains antibiotiques, pansements, diurétiques.

3) Les médicaments exclusivement pédiatriques, qui sont une minorité et qui sont destinés à traiter des pathologies spécifiques de l'enfant ; ce sont par exemple l'alprostadil destinée à maintenir en période néonatale la perméabilité du canal artériel dans les cardiopathies congénitales ductodépendantes, les formes pédiatriques des antipyrétiques (paracétamol, acide acétylsalicylique).

4) Les médicaments utilisés chez l'adulte et ayant reçu, après des essais cliniques en pédiatrie, une extension pédiatrique dûment validée par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pédiatrique ; ce sont par exemple : les extensions pédiatriques d'antibiotiques (oxacilline, cefotiam, cefotaxime) ou de pansements digestifs (polysilane).

5) Les médicaments sans forme pédiatrique et sans AMM pédiatrique malgré leur intérêt majeur. Ces médicaments «orphelins» représentent des principes actifs d'intérêt capital comme par exemple les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine. Cette situation est le reflet de l'insuffisance de développement des essais cliniques en pédiatrie (7,24).

3 - Détermination de la posologie chez l'enfant

Les contraintes de la posologie pédiatrique sont liées à la notion de développement, en particulier aux trois facteurs suivants :

- la croissance en taille et en poids,
- la maturation des métabolismes et de l'élimination des drogues et de leurs dérivés,
- les difficultés d'administration.

Ces particularités sont d'autant plus marquées que l'enfant est plus jeune, tout particulièrement dans la première année de la vie où la croissance est la plus rapide et où la maturation des capacités métaboliques est encore incomplète (17). La posologie est variable selon la tranche d'âge dans laquelle se situe l'enfant.

a - Tranches d'âge

C'est dans sa 8^e édition de 1965 que la Pharmacopée française publie pour la première fois un tableau de doses médicamenteuses usuelles chez l'enfant. Pour la Pharmacopée, 15 ans est l'âge qui sépare l'enfant de l'adulte. Pour expliquer ce choix, faute de pouvoir le justifier, on lit dans la dernière édition de ces tableaux : « l'âge de 15 ans correspond à un choix arbitraire. La fin de la croissance constituerait, à priori, une limite rationnelle ; elle ne peut cependant être retenue car elle varie selon les individus ».

Il est apparu, en effet, que la posologie chez le nouveau-né (de 0 à 1 mois) à terme et encore plus chez les prématurés, est très particulière. Il est impossible de la calculer à partir des posologies pour l'adulte, exprimées sur une base de poids ou de surface, car ceci conduirait généralement à prescrire des doses trop fortes. C'est pourquoi, la posologie de 0 à 1 mois a été individualisée, les chiffres retenus reflétant l'expérience acquise par les pédiatres. Quant aux enfants, ils ont été répartis en deux classes seulement dans les tableaux de doses médicamenteuses usuelles chez l'enfant depuis 1965 dans la Pharmacopée, de 1 mois à 30 mois « nourrisson » et de 30 mois à 15 ans « enfants proprement dits ». L'âge de 30 mois a été choisi comme limite de division de la posologie, parce qu'il représente une étape physiologique du développement de l'enfant assez caractérisée : c'est à 30 mois en effet que la première dentition entraîne l'application d'un régime alimentaire qui se rapproche de celui de l'adulte. Cet âge correspond aussi à une phase du développement psychomoteur et à une «étape de

l'organisation de la corticalité ». Mais de 30 mois à 15 ans, il faut encore distinguer le jeune enfant (30mois-11ans), et le grand enfant (11ans-15 ans) (25).

Une autre classification a été reconnue par la communauté scientifique européenne : il s'agit de celles publiées en 1988 par le CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products), le nouveau-né (0 à 1mois), le nourrisson (1 mois à 30 mois), l'enfant (d'âge pré-scolaire 2-6 ans et scolaire 6-12ans), et l'adolescent de plus de 12 ans (24).

b - Détermination de la dose

b - 1 Expression de la dose

L'importante variabilité des mensurations des enfants normaux entre eux, et en fonction de l'âge, rend difficile l'expression de la dose appropriée pour l'enfant. C'est pourquoi il est habituel d'exprimer la dose par rapport au poids du corps. Si la dose individuelle n'était pas calculée sur cette base, des enfants du même âge pourraient être soit sous-traités, soit victimes de surdosage. Il a été souvent montré que la surface corporelle était mieux corrélée à de nombreuses fonctions que le poids du corps : débit cardiaque, volume plasmatique, compartiments hydriques, débit respiratoire. Mathématiquement, elle augmente comme le carré d'une longueur alors que le poids ou le volume augmentent comme le cube de cette longueur. En conséquence pour de petits objets, comme pour de petits sujets, le rapport de la surface au poids est plus élevé que pour de grands objets ou de grands sujets. Il paraît donc logique d'exprimer et de calculer la dose habituelle en fonction de la surface corporelle. Plusieurs moyens pour calculer la surface corporelle existent. Elle peut être calculée chez l'adulte par la formule de Dubois : $S(\text{cm}^2) = P^{0.425} (\text{kg}) \times T^{0.725} (\text{cm}) \times 71.84$, P étant le poids et T la taille. Des formules analogues ont été proposées pour l'enfant, celle de Haycock et coll : $S(\text{cm}^2) = P^{0.5378} \times H^{0.3964} \times 0.02465$, H étant la hauteur. Enfin, une formule simplifiée existe : $S = 4P+7/P+90$. Pour une utilisation pratique plus aisée, des nomogrammes ont été établis et sont disponibles sous forme de graphiques ou de réglottes. Les graphiques permettent de déterminer la surface corporelle à partir du poids et de la taille.

Cette méthode de calcul se heurte à quelques problèmes pratiques : les recommandations fournies par les fabricants sont le plus souvent exprimées par unité de poids (le kilogramme). Dans la pratique, l'utilisation du poids prévaut sur celle de la surface corporelle pour des raisons de simplicité et d'habitude. Si la méthode utilisant la surface corporelle est plus exacte, la différence avec celle utilisant le poids n'est susceptible d'avoir de conséquences que pour des médicaments à intervalle thérapeutique très étroit. La surface corporelle est très utilisée dans le calcul des doses de certains antimétabolites ou des corticoïdes (17,23).

b - 2 Calcul de la posologie

Très souvent, la dose recommandée chez l'enfant a été calculée à partir de celle recommandée chez l'adulte par une simple règle de trois selon la formule :

Dose enfant = $(S \text{ enfant}/1.73\text{m}^2) \times \text{Dose adulte}$, utilisant la surface corporelle et où 1.73m^2 représente la surface corporelle habituellement admise pour un adulte de 70 kg. La même règle de trois peut être utilisée avec le poids au lieu de la surface corporelle. Cette méthode suppose que la dose de l'enfant est directement proportionnelle à celle de l'adulte, c'est-à-dire que la surface corporelle et le poids de l'enfant croissent linéairement avec l'âge, ce qui est bien entendu inexact. Il faut prendre en compte la maturation du métabolisme et de l'élimination des médicaments qui se produit au cours de la croissance et du développement. Pour certains médicaments dont l'index thérapeutique est large, l'imprécision dans l'estimation de la dose peut ne pas exposer l'enfant à l'inefficacité ou la toxicité. Dans ce cas, la simple extrapolation de la dose de l'enfant à partir de celle de l'adulte peut s'avérer suffisante, mais elle doit être validée par des études pharmacocinétiques et des essais cliniques chez l'enfant. Pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, la dose doit être définie selon la tranche d'âge. Parfois, la détermination d'une dose moyenne recommandée dans chaque tranche d'âge peut encore s'avérer insuffisante compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle, et une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire. Elle est alors déterminée en calculant régulièrement les paramètres pharmacocinétiques. En pratique, l'estimation de la dose se fait en fonction du poids.

Dans certaines situations spécifiques, les cliniciens adaptent les doses en fonction des dosages plasmatiques comme par exemple pour l'amikacine ou les barbituriques ou bien encore en fonction de critères cliniques comme la mesure du pouls pour le propranolol.

La posologie des médicaments en pédiatrie doit donc être adaptée à l'âge (déterminant majeur), au poids ou à la surface corporelle, à la maturation du métabolisme et de l'élimination des médicaments qui se produit au cours de la croissance mais également à la gravité de la maladie (23).

4 - Variations des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant

Les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament permettent notamment de définir sa posologie. Les modifications physiologiques importantes, qui se réalisent au cours du développement d'un enfant de la naissance à l'adolescence, peuvent modifier de façon importante certains paramètres pharmacocinétiques d'un médicament (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et ainsi avoir des répercussions sur sa toxicité ou son efficacité (26).

a - L'absorption

a - 1 Voie orale

Le pH gastrique à la naissance est voisin de 7, il chute brutalement en quelques heures pour revenir à la neutralité à la 24^e heure. Le pH reste voisin de la neutralité au cours des 10 à 15 premiers jours de vie. Le niveau de sécrétion gastrique acide de l'adulte n'est atteint que vers l'âge de 2 à 3 ans. Cette hypochlorhydrie tend à défavoriser la résorption des acides faibles au niveau de l'estomac (acide acétylsalicylique, phénobarbital).

La vidange gastrique est prolongée chez le nouveau-né et se normalise à 6 mois. Elle est fonction de la maturité gestationnelle et de l'alimentation, lait maternel ou lait artificiel. On peut alors observer une irrégularité très grande de la vidange et du péristaltisme intestinal entraînant des modifications de l'absorption. L'immaturation

d'autres processus physiologiques peut avoir une influence sur la résorption intestinale des médicaments :

-la vitesse de synthèse et la taille du pool des acides biliaires sont réduites chez l'enfant, ce qui limite l'absorption des médicaments liposolubles tels que les vitamines D et E,

-la colonisation du tube digestif par la flore bactérienne dépend de l'âge gestationnel, du mode d'accouchement et du type d'alimentation. Les modifications de la flore bactérienne pendant la période néonatale peuvent avoir des conséquences sur l'hydrolyse des médicaments excrétés dans la bile (23,26-29)

a - 2 Voie rectale

La maturation influence peu l'absorption des médicaments par voie rectale. Si la forme pharmaceutique est appropriée (solution plutôt que suppositoire), l'absorption peut être excellente et équivalente à celle d'une perfusion veineuse. Elle permet l'utilisation de cette voie pour un effet rapide dans certaines situations d'urgence (administration rectale de solution de diazépam en cas de crise convulsive)(23,26,30).

a - 3 Voie intramusculaire

La vitesse d'absorption après administration intramusculaire est aléatoire et réduite. Le débit sanguin au niveau musculaire change au cours premières semaines de la vie. En effet, comparativement à celles de l'adulte, les masses musculaires du nouveau-né et du nourrisson sont faibles, et les contractions musculaires sont relativement insuffisantes. Les différents inconvénients des injections intramusculaires chez le nouveau-né doivent faire préférer l'utilisation d'autres voies lorsque cela est possible : intraveineuse pour les situations aiguës, éventuellement intrarectale en cas de crise convulsive ou orale pour la vitamine K1 (des réactions sclérodermiques de l'hypoderme fessier ont été décrites après injection intramusculaire de vitamine K1)(23,26,28,30).

a - 4 Voie cutanée

La résorption cutanée des médicaments est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte. Cette augmentation du passage systémique n'est pas due contrairement à l'opinion généralement reçue à une perméabilité accrue de la peau mais à un facteur quantitatif ; le rapport surface/poids est notablement plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui fait qu'à surface traitée et à dose absorbée proportionnellement identiques, la quantité de produit délivrée dans la circulation systémique est plus élevée. Les exemples de médicaments potentiellement dangereux pour cette raison sont bien connus et nombreux : ralentissement de la vitesse de croissance et de la sécrétion de cortisol pour les corticoïdes; épaissements des os longs, ossification prématurée des cartilages de conjugaison et hypertension intracrânienne bénigne pour la vitamine A ; hypothyroïdie pour les produits iodés ; intoxications par les salicylés, le camphre, l'hexachlorophène, l'acide borique (23,26,28,30).

a - 5 Voie intraveineuse

Elle est d'usage difficile en l'absence de présentations adaptées. L'utilisation d'une présentation destinée à l'adulte conduit à administrer de petits volumes. Ceux-ci sont responsables d'erreurs de dilution et de pertes dans les volumes morts des tubulures (23).

b - La distribution

b - 1 Modification des volumes de distribution

Après avoir pénétré dans l'organisme, le médicament se distribue dans les tissus pour atteindre les récepteurs pharmacologiques, il est véhiculé dans le sang le plus souvent lié aux protéines plasmatiques et aux éléments figurés du sang. Le volume apparent de distribution d'un médicament représente la relation entre la quantité de ce médicament

dans le corps et sa concentration plasmatique. Le volume de l'eau totale du corps passe de 75% chez un nouveau-né à terme à 65% dans la première année et 55% chez l'adulte. La taille relativement élevée des compartiments hydriques et adipeux chez l'enfant s'accompagne de volumes de distribution des médicaments souvent proportionnellement plus élevés que chez l'adulte. Ceci explique la nécessité dans de nombreux cas d'administrer des doses de charge plus élevées que chez l'adulte.

b - 2 La liaison aux protéines

Pour de nombreux médicaments très liés aux protéines, en particulier les salicylés et certains sulfamides, la fraction libre est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson. Plusieurs facteurs entrent en compte.

- Les concentrations en protéines plasmatiques sont plus faibles. La concentration en albumine, protéine qui sert de ligand aux médicaments à caractère acide tels que les pénicillines, les sulfamides, les salicylates, est diminuée chez le nouveau-né. Elle augmente avec l'âge pour atteindre la valeur de l'adulte vers 1 an. La concentration en alpha-glycoprotéine, qui sert de ligand aux médicaments basiques tels que le clonazépam ou l'alprénolol, suit une évolution comparable au cours de la première année.
- Un autre facteur est la persistance chez le nouveau-né de l'albumine fœtale qui a une affinité diminuée pour les médicaments.
- Les acides gras non estérifiés sont présents chez le nouveau-né à une concentration élevée, ils se lient de façon réversible à l'albumine et peuvent par ce biais rentrer en compétition avec les médicaments à caractère acide au niveau des sites de liaison de l'albumine.
- La bilirubine se lie également de façon réversible à l'albumine. L'hyperbilirubinémie fréquente chez le nouveau-né entraîne un déplacement de certains médicaments comme la phénytoïne de leurs sites de liaison à l'albumine et augmente leur fraction libre. A l'inverse, certains médicaments comme la ceftriaxone peuvent déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine exposant à l'ictère nucléaire. Il faudra attendre l'âge de 2 ou 3 ans pour voir se normaliser la fixation des substances à

caractère acide et l'âge de 7 à 12 ans dans le cas des médicaments à caractère basique qui se lient à l'alpha1-glycoprotéine. Un autre compartiment de distribution est différent chez le nouveau-né : le tissu cérébral. La barrière hémato-encéphalique n'acquiert sa pleine réalité qu'à l'issue du premier mois de la vie. La barrière hémato-encéphalique est plus perméable à la naissance et les médicaments liposolubles diffusent facilement dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux central, ce qui est le cas avec le métoprolol qui peut donner des signes extra-pyramidaux (23,26,27,28).

c - Le métabolisme

Le métabolisme est principalement hépatique grâce à une variété d'enzymes localisées au niveau du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte.

Chez le prématuré et le nouveau-né, les réactions enzymatiques sont immatures et donc réduites ; ceci aussi bien pour les réactions de type I (oxydation, réduction, hydrolyse) que pour les réactions de type II (conjugaison, sulfatation, acétylation, méthylation). La vitesse de maturation au cours du développement dépend des voies métaboliques :

- pour les réactions de type I : l'activité du cytochrome P450 est égale à la moitié de celle de l'adulte. Le métabolisme hépatique étant diminué, la demi-vie des médicaments métabolisés par cette voie est augmentée. La clairance hépatique des médicaments essentiellement éliminés par le foie est abaissée, expliquant la nécessité d'un plus grand espacement des doses en période néonatale. La demi-vie d'élimination du diazépam est de 60 à 107 heures chez le nouveau-né (20 à 30 heures chez l'adulte), celle du phénobarbital est de 70 à 500 heures (60 à 80 heures chez l'adulte). A partir de la deuxième semaine de vie, cette capacité de métabolisation par le cytochrome P450 augmente brutalement pour devenir supérieure à celle de l'adulte, la demi-vie des médicaments métabolisés par cette voie est alors raccourcie par rapport à l'adulte. L'activité de ce cytochrome ne rejoindra celle de l'adulte que vers l'adolescence (31). Cette situation de clairance métabolique accélérée chez le nourrisson persiste entre les premiers mois et les premières années de la vie, et implique l'usage de posologies

majorées chez le nourrisson par rapport aux posologies adultes exprimées en mg/kg. Ceci explique que l'on passe du risque de surdosage au risque de sous-dosage thérapeutique en seulement quelques jours. Le traitement des apnées du prématuré par la caféine en est un bon exemple. Pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces, les posologies des premiers jours de vie sont de 5 mg/kg/jr en une prise et, à 3 mois, de 15 à 20 mg/kg/jr répartis en 4 prises.

- Pour les réactions de type II, les réactions de conjugaison avec le glyco-colle et la sulfoconjugaison sont matures dès la naissance. En revanche, les glycuconjugaisons sont très notablement diminuées et retrouvent les valeurs de l'adulte vers l'âge de 3 ans. Cette diminution est la cause du risque d'intoxication aiguë par les médicaments, qui n'ont pas d'autre voie d'élimination. Pour cette raison, des accidents ont été décrits avec le chloramphénicol (risque mortel du Gray syndrome ou syndrome des enfants gris).

D'autre part, il existe des voies métaboliques préférentielles. C'est ainsi que chez le nouveau-né, la théophylline est méthylée en caféine afin d'être éliminée, alors que les bases xanthiques sont déméthylées chez l'adulte. Ces variations au cours de la maturation peuvent être modifiées par induction, in utero, de l'activité de certaines voies métaboliques. Par exemple, l'héroïne et les opiacés semblent induire l'activité glycuronyltransférase. Ces phénomènes d'induction ont pour conséquence une clairance plus élevée et une vitesse d'élimination plus rapide que celles observées chez des nouveau-nés du même âge.

d - L'excrétion

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments. Les mécanismes d'excrétion ne sont pas matures à la naissance. Les trois types de transfert des médicaments, la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire subissent une maturation postnatale, mais à des vitesses différentes. Ainsi, la demi-vie d'élimination de certains médicaments sera très souvent augmentée en période néonatale (amoxicilline, diazépam, digoxine, indométacine, furosémide, caféine, phénobarbital, phénytoïne, vancocine). Cette diminution d'excrétion

nécessitera d'augmenter les intervalles entre les doses. Les fonctions rénales sont voisines de celles de l'adulte dès l'âge de 16 mois (29).

En conclusion, nous pouvons dire que les particularités pharmacocinétiques de l'enfant expliquent la nécessité d'une adaptation posologique et d'une surveillance des concentrations plasmatiques des médicaments à index thérapeutique étroit. En l'absence de doses validées, la dose initialement choisie est extrapolée de la dose adulte rapportée au kg de poids ou à la surface corporelle modulée par les modifications habituelles des différentes tranches d'âge.

Chez le nouveau-né, l'absorption par voie orale et les capacités d'élimination (hépatique et rénale) sont diminuées, le volume de distribution est augmenté, ce qui rend compte d'une dose unitaire proche de celle de l'adulte, mais un plus grand espacement des doses est nécessaire. Il faut se méfier de l'utilisation des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques qui exposent à l'ictère nucléaire.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, les capacités de métabolisation de plusieurs médicaments (le phénobarbital, la phénytoïne, le diazépam, la carbamazépine, la théophylline) sont supérieures à celles de l'adulte. Leur clairance hépatique est plus élevée et leur demi-vie est plus courte, ce qui nécessite des doses unitaires plus élevées que celles de l'adulte et des intervalles entre les administrations plus courts.

5 - La pharmacogénétique

Elle traite de l'influence de l'hérédité sur l'activité des médicaments. Elle concerne les variations individuelles d'origine génétique des effets (pharmacodynamie) et du devenir (pharmacocinétique) des médicaments dans l'organisme. Les variations génétiques des enzymes du métabolisme hépatique altèrent l'élimination des médicaments. L'exemple le plus ancien de polymorphisme d'une réaction métabolique est celui des différents phénotypes d'acétylation pour le métabolisme de l'isoniazide. Les déterminants génétiques qui régulent le métabolisme sont influencés à la fois par des facteurs environnementaux et par le développement de l'organisme. Il apparaît de plus en plus que l'interprétation des données pharmacocinétiques et la décision thérapeutique devraient considérer également les données pharmacogénétiques,

notamment celles qui concernent le développement des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments. De plus en plus d'isoformes d'enzymes sont connus, en particulier dans la «famille» des cytochromes P450. Leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs sont maintenant de mieux en mieux connus. Il serait intéressant pour le clinicien d'en tenir compte au moment de la prescription (31). A partir de données pharmacocinétiques, il convient au clinicien de choisir la voie d'administration la plus adaptée.

6 - Les voies d'administration

La *voie orale* reste largement utilisée en pédiatrie, en sachant les problèmes liés à l'alimentation lactée exclusive qui chez le nourrisson peut interférer avec l'absorption et en connaissant également les autres facteurs de variabilité comme la diminution relative de la mobilité intestinale et l'achlorhydrie relative.

La *voie rectale* est largement utilisée également car elle est très rapide et relativement facile à appliquer chez le nourrisson même à domicile.

La *voie intra-musculaire* est utilisée quand la voie intra-veineuse n'est pas possible. Elle doit être évitée chez le tout petit en raison de la pauvreté des masses musculaires et de la biodisponibilité aléatoire.

La *voie intraveineuse* permet des concentrations élevées et une bonne biodisponibilité. Mais elle pose le problème des petits volumes à manipuler, car les formes disponibles ont été préparées à une concentration adaptée pour leur usage chez l'adulte (21). Ces faibles volumes font courir le risque d'erreur dans la dilution qui doit parfois être faite avant l'administration. Dans d'autres cas, ils risquent d'être perdus dans le volume mort des tubulures et perfusion et être incomplètement ou non administrés (23).

En ce qui concerne les voies locales, il est important de tenir compte du risque de passage systémique des médicaments appliqués par voie cutanée.

Malheureusement, les cliniciens et pharmaciens se retrouvent confrontés aux problèmes liés à la pauvreté des formes galéniques disponibles.

7 - Adaptation des formes médicamenteuses pour l'usage pédiatrique

L'absence de conditionnement adapté à l'enfant conduit à envisager le recours au déconditionnement de formes adultes ou à l'usage par voie orale de formes destinées à la voie parentérale. Ces détournements d'usage sont source d'erreur. Règlementairement, le déconditionnement n'est possible que dans les pharmacies hospitalières et sur dérogation (30). L'adaptation des formes médicamenteuses à l'usage pédiatrique est nécessaire pour deux raisons principales : l'ajustement de la dose du médicament à la posologie prescrite et l'adaptation de la forme galénique à son administration chez l'enfant. Si la simple dilution d'une forme injectable IV fait parfois courir des risques d'incompatibilité et de contamination, il s'agit malgré tout, d'un acte galénique souvent simple lorsque le mode de préparation (choix du solvant notamment) est explicité par le fabricant. Il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de la transformation d'une autre forme médicamenteuse. Des risques sont encourus tels celui d'inexactitude de la dose, celui de contamination microbienne, celui d'incompatibilité ou d'instabilité avec un excipient, celui de la toxicité de certains excipients (comme par exemple l'alcool éthylique), celui de bioéquivalence. Des problèmes d'aromatisation sont également rencontrés. Le déconditionnement d'une spécialité pour usage pédiatrique est un acte pharmaceutique qui exige une étude de faisabilité préalable et un protocole écrit conforme aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (22,30,32).

8 - Erreurs d'utilisation des médicaments chez l'enfant

L'erreur d'utilisation d'un médicament peut se définir comme « *toute erreur qui empêche le patient de recevoir le médicament adéquat, à la posologie correcte, à l'horaire préconisé et par la bonne voie d'administration* »(33). Les conséquences peuvent être de deux types :

-un surdosage entraînant ou non une symptomatologie clinique (sont exclues les intoxications accidentelles par ingestion massive, pour lesquelles les mesures de prévention sont différentes),

-un sous-dosage entraînant parfois une absence d'effet thérapeutique (par exemple, médicaments perdus dans les espaces morts tubulaires au cours des perfusions).

L'erreur peut se situer à tous les points clés du circuit du médicament (prescription, délivrance, administration). Deux facteurs de risque sont essentiellement associés à l'erreur médicamenteuse : l'automédication et l'inadaptation des formes pharmaceutiques (23).

L'automédication, qui en pédiatrie est surtout due à l'administration par l'entourage de médicaments obtenus sans ordonnance médicale, est fréquente chez l'enfant. Une étude a été publiée sur ce sujet en 1983 par Bryant et Mason(34). Par le biais d'un questionnaire remis à 166 parents d'enfants hospitalisés dans un hôpital pédiatrique américain, l'administration de médicaments obtenus sans ordonnance médicale durant les 6 mois précédant l'hospitalisation a été démontrée chez 97.5% des enfants. Les médicaments concernés sont essentiellement utilisés pour des symptômes fréquents en pédiatrie : fièvre, rhino-pharyngite, diarrhée, vomissements, érythème fessier.

L'inadaptation des formes pharmaceutiques à l'usage pédiatrique rend l'adaptation des posologies difficile, tout particulièrement en néonatalogie. Un exemple en est la présentation de la caféine sous différentes formes. Le citrate de caféine est utilisé pour les apnées du prématuré. En France, il existe une forme adaptée d'ampoules de 2 ml contenant 50 mg de citrate de caféine, ce qui équivaut à 12,5 mg de caféine base/ml, mais sa distribution par la pharmacie centrale des hôpitaux est limitée. Il existe malheureusement de nombreuses présentations contenant des sels de benzoate de caféine très anciennement mises sur le marché, et dont les concentrations sont variables d'une présentation à l'autre pour un même volume de 1 ml. On constate un manque d'information et de mise en garde à propos de ces différentes formes pharmaceutiques dont la concentration la plus élevée est de 250 mg de caféine base/ml. Plusieurs accidents ont été rapportés par l'administration de 10 à 20 fois la dose. Il faut également mentionner la présence de benzoate, dont la toxicité en surdosage a été évoquée (23).

Le pourcentage d'erreurs d'utilisation du médicament chez l'enfant à l'hôpital est de 12 à 21 % (35,36). La fréquence des erreurs est différente selon le moment de la journée et selon l'ancienneté des différents membres de l'équipe médicale. Les erreurs d'administration par les infirmières sont plus fréquentes le matin (35). Les erreurs de prescription émanent plus souvent de jeunes médecins et sont plus fréquentes au moment des changements d'équipe. Les erreurs sont le plus souvent dues à la prescription (68%des erreurs), arrivent en seconde place les erreurs d'administration (25%) et enfin les erreurs de délivrance (7%) (36).

Selon une étude réalisée par les seize centres anti-poison français concernant les erreurs d'utilisation du médicament chez l'enfant, les personnes à l'origine de l'erreur sont par ordre croissant : la famille ou l'entourage (87%), le pharmacien (4%), l'infirmière (4%) et le médecin (3%). La prédominance d'erreurs faites par la famille est en partie due au biais de recrutement des centres anti-poison, contactés essentiellement par les particuliers. L'erreur fait suite à une automédication (31,5%), à une mauvaise exécution de la prescription (30%), plus rarement à une délivrance erronée, à une incompréhension de l'ordonnance ou à une mauvaise rédaction de celle-ci (l'erreur n'est pas précisée dans 26,5% des cas). Les sirops et les suppositoires sont les formes galéniques entraînant le plus d'erreur. L'impossibilité de fractionner un suppositoire, sa banalisation chez l'enfant, et la confusion entre les suppositoires nourrissons et enfants sont certainement en cause. Les antitussifs morphiniques, les salicylés, les gouttes à visée O.R.L, les antiseptiques dermatologiques. sont les classes pharmacologiques les plus souvent en cause. Les erreurs concernant les antitussifs morphiniques et les salicylés portent surtout sur l'administration de formes inadaptées à l'âge, alors que les solutions à visée O.R.L. et les antiseptiques topiques sont à l'origine d'erreurs de voie d'administration ou de médicament (33,37).

L'observance au traitement est la condition sine qua non pour qu'une prescription médicamenteuse soit efficace.

9 - L'observance chez l'enfant

La prise effective du traitement médicamenteux ou observance est très variable et constitue une des difficultés de l'administration du médicament chez l'enfant. De nombreux facteurs sont intriqués :

- la nature de l'affection (aiguë, chronique, grave ou bénigne),
- le degré de compréhension par l'entourage de l'enfant,
- la nature du prescripteur (médecin de famille, médecin hospitalier),
- la forme galénique (sirop, suspension, gélules) et sapidité de celle-ci, le goût du médicament étant un facteur important de l'observance. A l'inverse, des phénomènes de dépendance médicamenteuse peuvent apparaître chez l'enfant. Ce risque doit rester au premier rang des préoccupations des prescripteurs notamment pour certaines catégories de médicaments (sirops sédatifs) (22).

10 - Développement du médicament en pédiatrie

a - Réglementation concernant l'expérimentation en pédiatrie

Le manque d'information sur l'utilisation éventuelle en pédiatrie dans le résumé des caractéristiques des médicaments résulte en grande partie du faible nombre d'essais cliniques menés chez l'enfant. L'explication de cette situation réside, en partie, dans l'existence de difficultés techniques et éthiques et juridiques puisqu'il n'existe aucune législation nationale permettant d'imposer aux firmes pharmaceutiques la réalisation d'essais thérapeutiques pédiatriques pour toute molécule susceptible d'avoir une application thérapeutique chez l'enfant.

b - Les différentes phases des essais cliniques

Le développement d'un médicament chez l'homme passe par quatre phases successives, après des études précliniques chez l'animal qui jugent de la toxicité aiguë

ou chronique, de la tératogénèse, de la carcinogénèse, de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique du médicament.

La *phase 1* s'adresse à des volontaires sains. Ses objectifs sont la détermination de la dose minimale active, la pharmacocinétique et l'acceptabilité du médicament.

La *phase 2* étudie la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez le volontaire malade. Elle doit être faite en pédiatrie après avoir obtenu des données chez l'adulte.

La *phase 3* concerne des volontaires malades. Les essais sont contrôlés contre placebo ou médicament de référence et recherchent une efficacité ou une supériorité du nouveau médicament par rapport au traitement contrôle. Au cours de ces recherches sont également faites des études de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi.

La *phase 4* (pharmacovigilance) a pour but d'établir la sécurité d'emploi du médicament, de dépister les éventuelles interactions et de mieux préciser l'efficacité et l'utilisation du médicament dans des populations particulières (23).

c - Historique de la législation en matière d'expérimentation sur la personne humaine

Le premier texte concernant l'expérimentation chez l'homme date de 1947 : il s'agit du code de Nuremberg. Ce texte reconnaît la légalité et la légitimité de l'expérimentation chez l'homme mais ne traite pas spécifiquement de la recherche chez l'enfant. C'est en 1964 dans la déclaration d'Helsinki qu'est abordé le problème des mineurs. Il est prévu dans l'article 11 de cette déclaration que lorsque le mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être requis en plus de celui de ses responsables légaux. La spécificité des enfants est reprise en compte en 1981, dans la déclaration de Manille, qui est un projet commun de l'Organisation Mondiale de la Santé et du conseil des organisations internationales des sciences médicales, qui comporte plusieurs articles concernant cette population entière. En France, ce n'est que le 20 décembre 1988 qu'une loi officialisant la légalité de la recherche biomédicale, notamment chez l'enfant est votée : la loi Huriet-Sérusclat (38).

Elle comporte quelques articles qui se rapportent à l'expérimentation chez les enfants. Elle autorise la recherche médicale sur des mineurs «si on peut en attendre un bénéfice

direct pour leur santé ». La loi (articles 209-6, 209-10) prévoit également qu'ils soient sollicités pour des recherches sans bénéfice individuel direct, si et seulement si elles remplissent trois conditions :

- ne présenter aucun risque sérieux pour leur santé,
- être utile à des personnes des mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap,
- et surtout ne pouvoir être réalisé autrement.

Les recherches sans bénéfice individuel direct concernent essentiellement des études pharmacocinétiques dans les différentes tranches d'âge (7,23). Le consentement libre et éclairé doit être donné par les parents de l'enfant ou les titulaires exerçant l'autorité parentale. Le consentement de l'enfant lui-même doit aussi être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté.

d - Recommandations

Les demandes de mise sur le marché des médicaments comportent généralement peu de données concernant l'administration chez l'enfant. Les autorités chargées de la mise sur le marché des médicaments se retrouvent confrontés à un dilemme : celui de contre-indiquer l'utilisation du médicament en raison de l'absence de données ou celui d'insérer des informations générales dont la base scientifique n'a pas été démontrée. Aucune de ces deux alternatives n'est acceptable. Aussi, l'évaluation clinique des médicaments destinés à l'enfant est régie par des documents (ou recommandations) préparés par les autorités d'enregistrement des principaux pays. Le plus ancien a été publié en 1977 aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (39). En Europe, en 1988, une recommandation applicable dans tous les pays de la Communauté Economique Européenne été publiée (40). En décembre 1997, à la demande de la Commission Européenne, l'agence européenne d'évaluation du médicament (l'EMA) a réuni un groupe de travail comprenant notamment des pédiatres et pharmacologues cliniciens experts en pédiatrie chargé de définir un certain nombre de règles visant à faciliter la mise en place et la réalisation d'essais cliniques en pédiatrie. Par ailleurs la

FDA a également dans la même période proposé une nouvelle réglementation concernant le développement du médicament en pédiatrie.

L'EMA constitue un nouveau système d'enregistrement des médicaments. Ses missions sont de donner accès le plus rapidement possible aux thérapies médicamenteuses innovantes, de faciliter la circulation des médicaments au sein de la communauté européenne, et de pourvoir à une évaluation scientifique rigoureuse des nouveaux médicaments (41-43). Pour tout nouveau médicament susceptible d'être prescrit en pédiatrie, ces autorités régulatrices demandent aux industries pharmaceutiques de fournir des données précises pour la prescription chez l'enfant. Ils incitent les industries à fabriquer le plus rapidement possible des formes galéniques adaptées à cet usage (44). Elles demandent également aux industries de justifier l'absence de données pédiatriques (46).

Les dernières recommandations européennes (45) redéfinissent les différentes tranches d'âge utilisées en pédiatrie :

- le prématuré : né avant la 36^e semaine de grossesse,
- le nouveau-né : de 0 à 27 jours,
- le nourrisson : de 28 jours à 23 mois,
- l'enfant : de 2 à 11 ans,
- l'adolescent : de 12 à 17 ans.

Les médicaments sont divisés en quatre catégories selon les pathologies qu'ils doivent traiter :

- les pathologies exclusivement pédiatriques,
- les pathologies graves chez l'enfant ou qui ont chez lui une histoire particulière,
- les pathologies qui concernent à la fois l'adulte et l'enfant, pour lesquelles il n'y a pas d'autre traitement,
- les pathologies qui concernent à la fois l'adulte et l'enfant, pour lesquelles d'autres traitements sont disponibles (44).

D'autre part, une réévaluation sera faite des médicaments mis sur le marché sans spécification pédiatrique et qui sont largement utilisés dans ce domaine afin de s'assurer de la validité des données cliniques chez l'enfant et de compléter les résumés

de leurs caractéristiques d'utilisation. Une liste de médicaments à réévaluer a déjà été mise à jour aux Etats-Unis par l'Association Américaine de Pédiatres (47). Il est prioritaire d'établir des liens avec la Food and Drug Administration afin de collaborer et d'éviter de dupliquer les travaux (42).

Les recommandations européennes, formulées en septembre 1997, émanent de discussions qui ont débuté en Octobre 1995. Deux auteurs, Impicciatore et Choonara (44) se sont intéressés aux rapports publiés par l'EMEA concernant les demandes pour les nouveaux médicaments au cours de la même période (de janvier 1995 à avril 1998). Parmi les 45 nouveaux médicaments agréés, 29 (64%) pouvaient être utilisés chez l'enfant mais seulement 10 avaient une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) pédiatrique. Il n'était précisé que pour 9 des 19 médicaments sans A.M.M. que l'utilisation du médicament n'avait pas été établie chez l'enfant. Ces chiffres démontrent que le changement sera long à instaurer.

e - Difficultés rencontrées lors de la mise en place d'essais cliniques chez l'enfant

La recherche médicale chez l'enfant rencontre quelques difficultés techniques dont notamment la nécessité de prélèvements sanguins répétés pour les études pharmacocinétiques. Aussi, il est indispensable de chercher à minimiser le nombre de prélèvements et la spoliation sanguine en utilisant la voie d'abord sanguine la plus adaptée et la plus confortable (en utilisant une crème anesthésique). Les études pharmacocinétiques pédiatriques, surtout néonatales, nécessitent des techniques de dosage sur de faibles quantités de sang, « microméthodes » qu'il convient de développer précocement. Dans la mesure du possible, il est recommandé de conduire des études chez des enfants présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de problème de santé que ceux auxquels le médicament sera destiné ultérieurement (24). Du fait de leur vulnérabilité, de leur moindre capacité de compréhension et de leur dépendance aux adultes, les enfants doivent bénéficier d'une protection supérieure à celle des adultes, par essence plus autonomes.

Tout d'abord, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque pour tout protocole de recherche ou plus généralement d'évaluation. Une bonne méthodologie et un intérêt scientifique sont donc deux conditions de base. Les pré-requis chez l'animal et chez l'adulte sont bien entendu chaque fois des conditions préalables à tout essai chez l'enfant. Mais il y a aussi des facteurs de risque particuliers chez les enfants : peur de la procédure expérimentale, séparation des parents et du milieu familial, appréhension de la douleur (7).

Il existe deux principaux obstacles au développement des formes pédiatriques. Il s'agit d'une part de l'obtention du consentement des deux parents pour inclure leur enfant dans des études dont le bénéfice direct n'est pas toujours évident et d'autre part du coût global de ce type de développement qui ne conduirait qu'à un marché restreint qui démotive les firmes pharmaceutiques (24, 47).

11 - Place des prescriptions hors AMM en pédiatrie

Les éléments que nous venons de détailler concernant l'évaluation du médicament chez l'enfant expliquent la place importante des prescriptions hors AMM chez l'enfant.

Deux types de prescription sont décrits :

-celles de médicaments dont il n'est fait à aucun moment mention de données chez l'enfant, (« unlicensed »)

-celles de médicaments à des doses, pour des voies d'administration, pour des tranches d'âge ou bien encore dans des indications différentes de celles qui apparaissent dans les résumés des caractéristiques du médicament (« off-labelled ») (48)

Trois études publiées sur les prescriptions réalisées en dehors des autorisations de mise sur le marché publiées récemment illustrent de phénomène.

Une étude prospective a été menée par une équipe anglaise dans un hôpital pédiatrique sur la proportion de prescriptions hors AMM retrouvées en suivant l'ensemble des prescriptions pendant 13 semaines (46). 2013 médicaments ont été prescrits à 609 patients. 25% des prescriptions ont été faites en dehors de l'AMM, 7% concernant des médicaments dont aucune mention sur l'usage en pédiatrie n'était faite et 18%

comportaient des modifications des recommandations de l'AMM. Une autre étude prospective a suivi pendant 13 semaines les prescriptions faites pour des nouveau-nés dans un hôpital pédiatrique. Parmi 455 prescriptions réalisées pour 70 enfants, 64.6 % ont été identifiées comme hors AMM, 9.9% concernant des médicaments dont aucune mention sur l'usage en pédiatrie n'était faite et 54.7% comportaient des modifications des recommandations de l'AMM (48). Cette tendance n'existe pas uniquement en Europe, puisqu'un rapport publié récemment par la F.D.A. que 80 % des médicaments utilisés durant ces 30 dernières années chez l'enfant aux Etats-Unis l'étaient également en dehors de l'AMM (43).

L'utilisation des médicaments en dehors de l'AMM en pédiatrie est plus souvent due à une modification des données précisées dans l'AMM qu'une prescription d'un médicament en l'absence totale de données en pédiatrie. Il s'agit le plus souvent de prescriptions réalisées pour des enfants dont l'âge n'est pas cité dans les recommandations, de prescriptions à des doses supérieures à celles préconisées ou bien de prescriptions dans des indications non mentionnées. Il s'agit le plus souvent de médicaments pour lesquels de nombreuses données cliniques sont disponibles (le paracétamol, la morphine). Une étude prospective similaire a été menée dans les hôpitaux français (50). Sur une période de 24 heures, les prescriptions réalisées à l'ensemble des enfants hospitalisés dans 59 unités de soins intensifs de pédiatrie et néonatalogie ont été relevées. 2383 prescriptions ont été analysées. 65% d'entre elles concernaient des médicaments pour lesquels il n'existait aucune mention sur l'usage en pédiatrie. Les prescriptions différaient des recommandations du fabricant selon les pourcentages suivants : 13% pour la dose, 28 % pour l'indication et 9% pour la voie d'administration

B – Etudes portant sur l'utilisation du médicament en pédiatrie

1 - Intérêt des études portant sur l'utilisation du médicament en pédiatrie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1971), le terme « Utilisation de Médicaments » (Drug Utilization) correspond à l'étude de la commercialisation, de la distribution, de la prescription des médicaments dans une société, avec une attention particulière pour les conséquences cliniques, sociales et économiques de cette utilisation. Ces études ont été promues par l'OMS à partir des années 70, notamment dans les pays scandinaves qui ont développé des outils permettant une comparaison temporelle et spatiale de l'utilisation de médicaments : la Classification ATC des Médicaments (Anatomical Chemical and Therapeutic) et la notion de DDD par habitants (Defined Daily Dose pour chaque principe actif) (51) . Elles permettent entre autres et moyennant une interprétation correcte, de signaler toute consommation excessive, insuffisante ou abusive de certains médicaments ou catégories de médicaments.

Cependant, dans les pays industrialisés, notamment la France, les connaissances sur les consommations de médicaments sont très succinctes. Que savons nous de l'emploi des différentes classes pharmaco-thérapeutiques, et de la population qui les utilise ? La consommation médicamenteuse de pays européens voisins, pays comparables selon des critères économiques et épidémiologiques est-elle similaire ? L'évolution de la consommation correspond-elle à une rationalisation de l'emploi des médicaments ? Enfin, qu'en est il de l'efficacité et de l'utilité de cette consommation médicamenteuse ? La plupart de ces questions reste aujourd'hui encore sans réponse, tout au moins pour les dernières, même si quelques études ont montré des différences quantitatives et qualitatives de consommation médicamenteuse entre la France et ses voisins (52,53). Le développement de ce type d'étude constitue un des éléments essentiels de la pharmacoépidémiologie.

Alors que les informations sur l'utilisation de médicaments en général apparaissent très parcellaires, les données sur l'utilisation de médicaments chez l'enfant sont encore

plus rares. Tout d'abord, il faut rappeler que le nombre de médicaments évalués et autorisés en pédiatrie est limitée(54). Parallèlement à ce constat, on sait peu de choses sur les pratiques de prescription en pédiatrie. Peu d'études ont en effet envisagé la consommation et la prescription médicamenteuse chez le sujet de moins de 15 ans(55,57,59,111). Les données concernant les prescriptions ambulatoires demeurent encore plus rares, malgré un retentissement non négligeable en terme médical, social et économique de ces prescriptions sur la vie de l'enfant et de son entourage(61). Des auteurs (62) ont en effet rapporté quelles pouvaient être les conséquences éventuelles de la prescription, justifiée ou non, de certains médicaments. En France, ceci a été particulièrement illustré récemment pour la prescription d'antibiotiques(63).

2 - Etudes publiées sur la prescription en pédiatrie

a - Présentation des études

Nous avons effectué une recherche bibliographique à l'aide de la banque de données Medline en utilisant les mots clés « drug utilization » and « children » et en limitant la recherche de 1977 à nos jours. Les études retrouvées sont décrites dans les tableaux suivants.

Les habitudes de prescription diffèrent selon le pays d'origine. Selon le peu d'études dont nous disposons, nous pouvons faire quelques remarques . Si l'on compare les habitudes de prescription des pays d'Europe du Nord (Suède, Norvège, Danemark) à celles décrites en Espagne, on peut constater les différences suivantes :

- les européens du Nord utilisent un panel moins large de spécialités que les espagnols,
- le nombre de médicaments prescrit par enfant est inférieur dans les pays nordiques,
- les européens du Nord prescrivent dans très majoritairement des spécialités simples (ne contenant qu'un principe actif), alors que les Espagnols prescrivent beaucoup d'associations. Il est intéressant de noter à ce sujet que les choses ont évolué en Espagne en 15 ans, puisque lors de la première étude réalisée en 1982, les dix spécialités les plus prescrites étaient composées de 25 principes actifs au total, ce chiffre est tombé à 14 en 1997.

En revanche, un trait commun ressort de ces études : les médicaments les plus prescrits sont, quelque soit le pays où a été réalisée l'étude, les antibiotiques. Là aussi, il est intéressant de noter l'évolution qui s'est produite entre les deux études menées par E.Sanz à Ténérife, les antibiotiques représentaient 28.5%des prescriptions en 1982 ; ils n'en représentaient plus que 18.7% en 1997.

Etudes de prescription chez l'enfant

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Sources	Type de patients	de Nombre de sujets	Age	Prescriptions	Résultats	Diagnos-tics
E.J.Sanz, J.N. Boada (56)	1982(de janvier à juin)	Espagne, Tenerife	Etude prospective 3 d'âge étudiées : -<2ans -2-6ans -<6-14ans	Analyse des prescriptions de 15 pédiatres et de 10 généralistes urbains et ruraux	Ambulatoi- res	1327 -52%de garçons -48%de filles	<14 ans	-2799 médicaments prescrits -8.4% d'absence médicamenteuse, -pour les enfants qui ont eu une prescription médicamenteuse, la moyenne est de 2.3 médicament par enfant -La tranche d'âge la plus représentée est <2ans -les 10 spécialités les plus prescrites d'expectorants contiennent à elles toutes 25 principes actifs, 4),7,7% - les 10 spécialités les plus prescrites se retrouvent dans 1/3 de l'ensemble des prescriptions. -56,5%par voie orale, 16.7% par voie rectale, 14.9%par voieI.M. -57.6%des spécialités prescrites ne contiennent qu'un principe actif.	Classes pharmacologiques Sur l'ensemble des médicaments prescrits :(Classification.ATC) 1)13.5% d'amoxicilline/ampicilline 2)9.6% de pénicilline 3)9.3% d'expectorants 4),7,7% d'analgésiques 5)7.4% d'antitussifs -Dans l'ensemble des médicaments prescrites : -28.2% sont des antibiotiques -27%des médicaments du système respiratoire	-42.6% d'infections des voies aériennes supérieures -Bronchite 7.4% -angines 4.6% -Gastro- entérites 3.2% -Trauma- tismes 3,2%
E.J.Sanz et al. (60)	Octobre 1981à Septem- bre 1982	Suède	Etude prospective	Analyse des prescriptions de 2000médecins : -25% de généralistes -40%de pédiatres -12%de spécialistes O.R.L. -23% de médecins d'autres spécialités	Ambulatoi- res	3901 enfants	<14 ans	-2807 prescriptions -50% d'absence médicamenteuse, -pour les enfants qui ont eu une prescription nasale médicamenteuse, la moyenne est de 1.4 médicament par enfant -les 10 spécialités les plus prescrites contiennent à elles toutes 11 principes actifs, -les 10 spécialités les plus prescrites se retrouvent dans 2/3 de l'ensemble des prescriptions.	1)20,8%de pénicillines 2)20,3% de décongestionnants par voie nasale 3)8,9% de bronchodilatateurs 4)5,9% de macrolides 5)5,8%d'ex-pectorants -Dans l'ensemble des médicaments prescrites : -28,8% sont des antibiotiques -45,6%des médicaments du système respiratoire	-Otites 18,1% -infections des voies aériennes supérieures 13,3% -viroses 7,6% -asthme 3,3% -bronchites 2,9%

Etudes de prescription chez l'enfant

Auteurs	An-née	Pays	Type d'étude	Sources	Type de patients	Nom de la série de sujets	Age	Prescriptions	Résultats	Classes pharmacologiques	Diagnostics
M. Lapeyre-Mestre et al. (59)	Mars et avril 1989	France	Transversale	Enquête menée par un médecin auprès de collégiens et lycéens. L'interrogatoire portait sur les médicaments pris la semaine précédente l'entretien.	Ambulatoires	1020 sujets	10-21 ans	-60.2% des interrogés ont utilisé au moins un médicament. -le nombre moyen de spécialités consommées est de 2 par sujet consommateur, -la prescription non médicale (automédication ou prescription par les parents) concerne 46,1% des sujets			
Straand K et al. (64)	Novembre 1988-novembre 1989	Norvège	Etude observationnelle	Analyse des prescriptions de médecins généralistes	Ambulatoire		-0-12 ans	-5522 prescriptions, -en moyenne 1.2 médicament par prescription -le nombre de prescription est le même pour chaque sexe, -plus de prescription chez le garçon dans pour les enfants de moins d'1 an, -plus de prescription chez la fille dans pour les enfants de 6 à 13 ans, -les 20 médicaments les plus prescrits représentent 75,3% des prescriptions.	chez le garçon : 1)32.9% d'antibiotiques, 2)12.6% d'anti-asthmatiques, 3)12.5% de formes nasales, 4)6.7% pour le rhume et la toux, 5)6,3% de médicaments à visée ophtalmologique. chez la fille : 1)32.6% d'antibiotiques, 2)11.3% de formes nasales 3)8.3% d'antiasthmatiques 4)7.7% de médicaments à visée ophtalmologique, 5)6.2% pour le rhume et la toux, -les médicaments du système respiratoire représentent 1/3 des prescriptions, - les antibiotiques représentent 1/3 des prescriptions, -les antiasthmatiques sont prescrits 1,5 fois plus chez les garçons.		Chez le garçon : 1) infections des voies aériennes supérieures 2) otites, 3) broncholites aiguës 4) asthme 5) angines Chez la fille : 1) infections des voies aériennes supérieures 2) otite, 3) broncholite aiguë, 4) conjonctivite, 5) cystite.

Etudes de prescription chez l'enfant

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Sources	Type de patients	de Nombre de sujets	Age	Résultats	
								Prescriptions	Classes pharmacologiques
Collet JP. Et al (65)	Octobre 1988- Juin 1989	France	Prospective	Suivi des enfants consultant en hospitalisation de jour hospitalisation de jour présentant un épisode infectieux.	Hospitalisés en de jour	1359 enfants, 3605 épisodes infectieux décrits.	De 3 mois à 3 ans.	Seules les prescriptions des traitements symptomatiques des épisodes infectieux ont été analysées. -le nombre moyen de médicaments prescrits par épisode infectieux est de 3, -les médicaments composés de plusieurs principes actifs représentent 11.3% des prescriptions.	-65% sont des antibiotiques, dont 36% d'amoxicilline et 23 % de céphalosporines, -le médicament le plus prescrit est le paracétamol, -l'aspirine représente 35.5% des médicaments prescrits à visée de toux, -21.3% d'otites
Hawkins N et al. (66).	1 ^{er} juillet 1991- 30juin 1992	Angleterre (Avon)	Etude de cohorte	Questionnaires adressés aux mères.	Ambulatoires	6973	< égal à 6 mois	-il n'a été administré aucun médicament à 4% des enfants (n=246), -il a été administré un médicament à 11% des enfants (n=778), -il a été administré deux médicaments à 24% des enfants (n=1648), -il a été administré trois médicaments à 27% des enfants (n=1881), ce pourcentage est le plus élevé.	1)84% de paracétamol (n=5875) 2)54%de baumes dentaires (n=3761) 3)39% de pommades cutanées (n=2725) 5)24% de vitamines (n=1697)
I.K.Zoellner IK et al. (67).	Donnée collectée durant les 3 hivers de 1992 à 1995	Allemagne.		Questionnaire adressé aux parents où il était demandé quels médicaments avaient été administrés au cours des 2 semaines précédentes.	Ambulatoires	3008	Enfants de 10 ans	-18.1 % des enfants avaient pris au moins un médicament (n=545), -10% des enfants avaient pris un médicament, -5.5% des enfants avaient pris deux médicaments, -2.6% des enfants avaient pris trois médicaments.	-les médicaments utilisés les rhumes et la toux, les antiasthmatiques et les antibiotiques représentaient 60% de l'ensemble des médicaments cités, -les antiasthmatiques étaient plus souvent cités chez les garçons, -les analgésiques étaient plus souvent cités chez les filles.

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Sources	Type de patients	de	Nombre de sujets	Age	Prescriptions	Résultats	Diagnos-tics
Thrane N et al. (68)	1997	Danemark		Analyse spécialités remboursées entrées dans une base de données de prescription	des Ambulatoires		95000 enfants, 154189 prescriptions.	De 0 à 15 ans.	- Le nombre moyen de prescription par enfant est de 1,6, une prescription au moins a été réalisée pour 51 % des enfants, -5 prescriptions ou plus ont été réalisées pour 9% des enfants.	Les classes les plus représentées sont (classification ATC) : 1) les antibiotiques (29%), 2) les antiasthmatiques (25%), 3) les médicaments à visée ophtalmologique (10%), 4) les dermocorticoïdes (à vérifier) (7%), 5) les anti-histaminiques (3%).	
E.Sanz et al. (69)	1997	Espagne, île des Canaries Tenerife.	Prospective	Analyse des prescriptions de 23 pédiatres.	des Ambulatoire		2580		- les dix spécialités les plus prescrites représentent un tiers des prescriptions, - les dix spécialités les plus prescrites contiennent à elles toutes 14 principes actifs différents, - les antibiotiques représentent 18.7% des médicaments prescrits.	Les spécialités les plus prescrites sont les suivantes : 1) VENTOLIN® salbutamol aériennes (5.1% des prescriptions), 2) DAISY® ibuprofène (5% des prescriptions), 3) TERMALGIN® paracétamol (4.1% des prescriptions), 4) APIRETAL® paracétamol (3.6% des prescriptions), 5) PULMICORT® budésomide (3.6% des prescriptions).	1) infections des voies aériennes supérieures 2) asthme 3) otite, 4) infections virales, 5) dermatoses.

Afin d'acquérir plus de connaissances dans le domaine de l'utilisation du médicament en pédiatrie, le service de Pharmacologie clinique de Toulouse s'est associé au projet multi-centrique (103) européen intitulé « CHILDURG ».

b - Présentation de l'étude CHILDURG

Au cours de l'année 1998, un groupe de travail EURO-DURG impliqué dans les études d'utilisation en pédiatrie depuis plusieurs années(15), a mis en place un projet d'étude multi-centrique européen (70) intitulé « CHILDURG », dont l'étude présentée ici constitue la participation Française.

b - 1 Objectifs

Objectif principal :

description quantitative et qualitative de la prescription médicamenteuse en pratique pédiatrique ambulatoire dans l'environnement géographique de deux régions françaises.

Objectifs secondaires :

estimation de la fréquence des effets indésirables médicamenteux chez l'enfant,
étude de la cohérence entre prescription et pathologie,
comparaison de cette prescription dans différentes zones géographiques Européennes (Pays scandinaves, Espagne, Italie, ...),
analyse du bon usage du médicament chez l'enfant par une mise en évidence de facteurs géographiques ou culturels susceptibles d'influencer les pratiques de prescription et propositions de mesures pour améliorer la prescription.

b - 2 Population et stratégie d'étude

La population de l'étude sera constituée d'enfants issus de la population générale de deux régions françaises (Bretagne et Midi-Pyrénées) consultant dans un cabinet de

médecine générale ou de pédiatrie. La population d'enfants de moins de 15 ans des deux régions représente environ 20 % des 2 795 362 habitants en Bretagne et 2 431 530 en Midi-Pyrénées. L'objectif de l'étude européenne « CHILDURG » étant de collecter des données pour des échantillons entre 2000 et 4000 enfants par centre participant, nous avons choisi de constituer deux échantillons de 4000 nouvelles consultations médicales d'enfants de 0 à 15 ans (soit environ 10% de la population du même âge des 2 régions concernées), soit 8000 enfants.

Dans chaque région, l'échantillon sera constitué de façon aléatoire à partir des consultations réalisées dans des cabinets de médecine générale et de médecine pédiatrique. La première étape consistera à solliciter pour leur participation un échantillon de 100 médecins, à part égale généralistes et pédiatres. Le nombre de médecins généralistes s'élève à 2 914 et 3 411 respectivement en Bretagne et Midi-Pyrénées. Chaque région compte environ 150 pédiatres libéraux. L'ensemble des pédiatres sera sollicité pour participer (taux de réponse attendu de 50% , observé dans des enquêtes précédentes(58,71) Pour les médecins généralistes, l'échantillon sollicité sera sélectionné par tirage au sort selon la localisation géographique et l'exercice en milieu urbain ou rural à partir d'un sondage au 1/25eme de l'ensemble des médecins généralistes libéraux (sur la base d'un taux de réponse et de volontariat de 50%).

Lorsque les médecins auront donné leur accord de participation, ils seront sollicités pour remplir de façon anonyme, et si possible aléatoire (systématiquement pour le premier enfant de moins de 15 ans se présentant dans une journée de consultation), 40 fiches pendant une période de 6 à 9 mois maximum. Pour chaque enfant inclus, le médecin ouvrira une fiche de recueil de données dans laquelle figureront les informations concernant le ou les diagnostics motivant la consultation, les médicaments prescrits, mais également ceux déjà utilisés par le patient, même si le médecin n'est pas à l'origine de la prescription, et enfin les informations concernant les effets indésirables éventuels.

Cette fiche sera remplie de façon anonyme et comprendra les éléments suivants (fiche commune à l'ensemble des centres européens participant à l'étude) :

Date de la consultation

Qualité du Prescripteur

Lieu de la consultation (code postal)

Caractéristique de l'enfant : sexe et date de naissance

Diagnostics (1 principal et 3 associés) codés selon la Classification Internationale des Maladies 9^{ème} révision.

Médicaments prescrits : nombre, et pour chaque substance : nom commercial, code selon la classification ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical), posologie et voie d'administration

Effet indésirable médicamenteux éventuel suite à la prescription : type (CIM9), gravité et imputabilité (selon le décret de Pharmacovigilance (3)), effet de type attendu ou non attendu. Cet effet pourra survenir dans un délai qui pourra atteindre trois mois après la constitution de la fiche de prescription.

Chaque effet indésirable notifié sera enregistré par le Centre de Pharmacovigilance Régional, selon la réglementation en cours (71).

b - 3 Procédures et résultats attendus

Ce projet concerne donc une étude transversale des pratiques de prescription médicamenteuses en pédiatrie. Les données seront codées et saisies au niveau de chaque centre et analysées par région puis seront transmises sous forme de fichiers au centre coordonnateur européen « CHILDURG ». Chaque médecin participant sera identifié sous un numéro de code dont la clé ne sera connue que de l'investigateur local de chacun des centres régionaux.

La première partie de l'analyse permettra la description des motifs de consultation ambulatoire en pédiatrie ainsi que les pratiques de prescriptions pour chaque catégorie de diagnostic. Par ailleurs, elle permettra également d'estimer la fréquence des effets indésirables en pédiatrie.

Dans une deuxième approche, ces pratiques seront analysées pour évaluer la rationalité des prescriptions, en examinant plus particulièrement l'utilisation de médicaments n'ayant pas d'indication officielle chez l'enfant (selon les données du Résumé de Caractéristiques du Produit pour chaque médicament concerné) ou bien lorsque les prescriptions ne seront pas adaptées aux diagnostics (en fonction des recommandations des fiches de transparence, des Références Médicales Opposables, ou des conférences de consensus). En corollaire, les effets indésirables médicamenteux seront envisagés en fonction de leur évitabilité (72) notamment lors d'une utilisation inappropriée en terme d'indication ou de classe médicamenteuse.

Un retour d'information sera réalisé de façon synthétique auprès de chacun des médecins ayant accepté de participer à l'étude, avec notamment la comparaison entre les deux régions françaises, mais également avec les résultats des autres centres européens.

Ce type d'étude devrait permettre d'obtenir les résultats suivants :

Connaissance des différentes classes médicamenteuses utilisées en pédiatrie ambulatoire, doses utilisées, association médicamenteuse.

Analyse des convergences et des divergences éventuelles dans la prescription chez l'enfant dans différents pays de la communauté européenne.

Génération d'hypothèses sur le mode d'utilisation du médicament en pédiatrie : influence de la formation initiale et continue des différents types de prescripteur (généraliste ou pédiatre), influence des différents systèmes de santé (prescriptions hors AMM, recommandations...).

Analyse de l'incidence des effets indésirables médicamenteux, ainsi que leurs caractéristiques (gravité, effets attendus...) en pédiatrie. Estimation de leur éventuelle « évitabilité » (terme caractérisant le fait que la survenue d'un effet donné aurait pu être évité en totalité ou en partie par une surveillance parfaitement adaptée d'un traitement justifié...)

Cette approche comparative a pour objectif, à terme, après analyse des différents comportements, d'améliorer et de rendre rationnelle la prescription médicamenteuse.

C – Les effets indésirables médicamenteux chez l'enfant

1 - Classification des effets indésirables

Ils peuvent être divisés en trois catégories :

- les effets expliqués par les propriétés pharmacologiques du médicament, ce sont les effets attendus,
- les réactions allergiques d'origine médicamenteuse, dont la preuve peut être faite par des tests immunologiques,
- les réactions idiosyncrasiques, qui sont rares mais parfois sévères et qui seraient dues à des différences d'origine génétique entre les susceptibilités de chaque individu (73).

2 - Particularités des effets indésirables chez l'enfant

Plusieurs types d'effets indésirables sont reconnus chez l'enfant.

a - Les effets spécifiques de l'enfant en raison d'une interférence avec les phénomènes de croissance et de la maturation

Certains effets indésirables des médicaments en pédiatrie sont expliqués par une sensibilité particulière des enfants en rapport avec des phénomènes de croissance et de maturation. Les effets indésirables médicamenteux peuvent entraîner des anomalies au niveau somatique ou neurologique. Ils peuvent apparaître au moment de la prise du médicament ou bien se révéler plus tardivement et affecter l'enfant à court terme ou à long terme (74).

Les effets indésirables neurologiques ne sont pas identiques chez l'enfant et chez l'adulte car le développement du système nerveux continue après la naissance. Les

psychotropes en particulier sont susceptibles de générer chez l'enfant des troubles neurologiques et du comportement. Des troubles du sommeil et du comportement ont été rapportés chez des enfants traités par du phénobarbital. Des médicaments peuvent posséder des propriétés sédatives chez l'adulte alors qu'elles vont présenter l'effet inverse chez l'enfant. Par exemple les antihistaminiques H1 de première génération sont sédatifs chez l'adulte mais paradoxalement peuvent entraîner des agitations et des troubles du comportement chez l'enfant (74) Pour la même raison, le métoprolol entraîne parfois des troubles extra-pyramidaux. Une hypervitaminose A peut entraîner une hypertension intracrânienne (23).

Des effets indésirables médicamenteux altérant le développement fonctionnel et somatique de l'organisme sont également connus.

Les corticoïdes peuvent entraîner un retard de la croissance staturo-pondérale, un épaissement des os longs et une ossification prématurée des cartilages de conjugaison peuvent être provoqués par les rétinoïdes. Les fluoro-quinolones peuvent induire des anomalies des cartilages de conjugaison. Des dyschromies dentaires peuvent apparaître à la suite de l'administration de tétracyclines. Les organes jeunes présentent une plus grande sensibilité à la toxicité médicamenteuse. L'exemple le plus fréquent est celui des médicaments ototoxiques (aminosides, diurétiques). L'organe de Corti jeune est fragile, que ce soit au moment de sa formation (voie placentaire) que de sa croissance (21).

b - Les effets retardés liés à une exposition à un médicament pendant la grossesse et les effets dus à une exposition périnatale

Les médicaments administrés pendant la grossesse peuvent être à l'origine d'effets indésirables chez l'enfant, les plus anciens et malheureusement les plus connus étant les phocomélies décrites chez les enfants nés de mères à qui il avait été prescrit du thalidomide. Classiquement, deux types d'atteintes sont décrits selon le stade du développement intra-utérin. Les médicaments qui entraînent des malformations au cours des deux premiers mois de grossesse, c'est-à-dire au cours de l'embryogenèse sont tératogènes et responsables de malformations congénitales. Pendant la période

foétale qui débute au deuxième mois de grossesse, la morphogenèse est pratiquement achevée et l'on assiste à des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatique des organes en place. Les agressions ne se traduiront plus, à partir de ce stade, par des malformations morphologiques proprement dites, mais par des altérations foetopathiques de trois types : altérations de structure normale préexistantes (nécroses, amputations, infections...), des anomalies histologiques (formation de kystes...), et des anomalies fonctionnelles (retard psychomoteur, troubles du comportement, troubles endocrinologiques...). La mise en évidence de ces troubles est souvent tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur à plusieurs années pour les effets carcinogènes transplacentaires. C'est le cas des cancers du vagin décrits chez les fillettes exposées in utero au diéthylstilbestrol (49)

Les effets foetotoxiques sont expliqués par les propriétés pharmacologiques des médicaments. Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisés en fin de grossesse sont liés à un risque pour l'enfant d'insuffisance rénale à la naissance.

Des effets indésirables chez le nouveau-né peuvent être expliqués par son exposition à des médicaments en période périnatale. La dépression respiratoire du nouveau-né est ainsi parfois corrélée à l'administration chez la mère d'anesthésiques ou d'analgésiques opiacés au cours de l'accouchement. De même, des syndromes de manque sont décrits chez l'enfant né de mère consommatrice de psychotropes.

c - Les effets dus à la révélation d'une anomalie métabolique

L'administration de certains médicaments peut révéler des différences pharmacogénétiques.

Pour ce qui est des variations héréditaires de la pharmacocinétique, l'exemple le plus connu est celui de l'existence de deux populations d'acétyleurs pour l'isoniazide : les acétyleurs lents et les actéyleurs rapides.

L'héritage génétique peut également entraîner des variations pharmacodynamiques, comme par exemple pour les patients déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (21,31)

d - Les effets rencontrés principalement chez l'enfant en raison d'une prescription spécifique de certains médicaments

Certains effets indésirables sont plus souvent décrits chez l'enfant en raison de leur utilisation spécifique ou plus fréquente en pédiatrie. C'est le cas par exemple de la maladie de Creutzfeld-Jacob et l'hormone de croissance ; des troubles du rythme cardiaque reportés avec le diphémanil ou bien encore du purpura thrombopénique décrit avec le vaccin R.O.R. (30,75,76).

Des effets indésirables sont également plus spécifiquement représentés chez l'enfant en raison de l'importance de l'auto-médication en pédiatrie. Un exemple en est le syndrome de Reye qui peut survenir après la prise d'un médicament largement administré par les parents : l'aspirine (77).

3 - Méthodes utilisées pour estimer et analyser les effets indésirables en pédiatrie

Classiquement, deux méthodes sont utilisées : l'analyse de données issues de banques de données de pharmacovigilance ou la collecte des différents effets indésirables par le biais d'études épidémiologiques.

a - L'analyse des données issues d'une banque de pharmacovigilance

Cette méthode a pour intérêts d'avoir recours à un large éventail d'informations. Elle est la moins coûteuse et la plus facile à mettre en œuvre. Elle peut permettre de mettre en évidence l'apparition d'un nouvel effet indésirable. En revanche, elle est limitée par le fait qu'elle dépende des notifications spontanées et ne peut par ce biais permettre d'estimer la fréquence d'un effet indésirable en particulier.

b - Les études épidémiologiques

Il en existe deux types : les études descriptives qui évaluent la fréquence d'un événement soit sous forme de prévalence, soit sous forme d'incidence et les études de causalité, qui sont des cohortes comparatives et cas/témoins en particulier (5). Les études de cohorte permettent d'évaluer la fréquence de survenue d'un effet indésirable en suivant une population exposée à un médicament, mais elles sont longues et coûteuses.

Les études cas-témoins comparant deux groupes de patients (un présentant l'effet indésirable, l'autre ne le présentant pas) et recherchant la fréquence d'exposition à un ou plusieurs médicaments donnés dans les deux groupes, permettent d'évaluer le risque associé à cette exposition. Cette méthode est souvent la seule possible lorsque l'on s'intéresse à un événement rare. C'est ainsi qu'a été mis en évidence le risque de survenue du syndrome de Reye associée à la prise d'aspirine.(77).En dehors de ces études d'épidémiologie classique, il existe d'autres méthodes d'investigation épidémiologique. En particulier, les pays anglo-saxons tels que la Grande-Bretagne et les Etats-Unis ont mis en place dans les années 70-80 des registres permettant de collecter toutes les informations sur la fréquence et les caractéristiques sur le syndrome de Reye. Ces registres ont permis d'estimer l'incidence annuelle du syndrome de Reye autour de 0,6 à 0,8 cas pour 100000 enfants de moins de 17 ans aux Etats-Unis dans les années 70-80. Cette incidence a diminué à la fois aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne à la suite d'une réévaluation de l'utilisation de l'aspirine et sa contre-indication chez l'enfant de moins de 15 ans (79).

En France, l'incidence de syndrome de Reye a été évaluée à partir de données nationales obtenues grâce à un enregistrement exhaustif national (78). Il s'est avéré que l'incidence française n'était pas différente de celle des Etats-Unis et de la Grande Bretagne.

4 - Etudes publiées sur les effets indésirables chez l'enfant

Nous avons réalisé une recherche bibliographique informatisée sur Medline de 1975 au mois de mai 1999 en utilisant les mots-clés suivants : «adverse drug reactions» and «children». Nous avons également consulté les sommaires de la revue *Thérapie* depuis 1982. Cette recherche nous a permis d'identifier 15 études publiées entre 1977 et 1999, qui se sont intéressées spécifiquement à la fréquence et aux caractéristiques des effets indésirables chez l'enfant et plus particulièrement aux effets ayant conduit à une hospitalisation. En effet, la majorité de ces études ont comme point commun l'identification des effets indésirables au cours d'un séjour hospitalier.

La fréquence des effets indésirables varie considérablement entre les études, de moins de 1 % des enfants hospitalisés à plus de 30 %. Cette variation est principalement due aux méthodologies utilisées, mais aussi aux définitions des effets indésirables et aux types de médicaments concernés (les fréquences les plus élevées concernent les médicaments anticancéreux).

Les tableaux I, II, III, IV présentent les caractéristiques et les résultats de chacune des études.

Tableau I : études réalisées chez des enfants hospitalisés

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelle ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	An-née	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats			
					Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, sévérité	
Whyte J.E.Greeman (80)	1977	Ecosse	Etude cohorte. Suivi de tous les enfants hospitalisés pendant 10 mois.	844 enfants	<p>-6% de l'ensemble des enfants ont présenté des EI</p> <p>-4.6% des enfants ont été admis à l'hôpital à cause d'un EI ou d'une intoxication.</p> <p>-13 EI étaient dus à des médicaments prescrits en ville, cutanés),</p> <p>-6.5% enfants qui ont eu une prescription médicamenteuse à l'hôpital ont présenté un EI</p>	<p>-effets gastro-intestinaux (32.8%), (vomissements), -effets hématologiques (26.9%), tous étant des cytopénies</p> <p>-effets cutanés (16.8%), (rash cutanés),</p> <p>-effets neuro-musculaires (11.8%), (sommolence)</p> <p>- effets métaboliques (5%).</p>	<p>-55% d'effets sévères, -1.7% effets ont mis en jeu le pronostic vital, -20% des effets sévères ont prolongé l'hospitalisation de plus de 3 jours, ou ont entraîné une admission à l'hôpital,</p> <p>-médicaments prescrits en ville : 1)ampicilline, 2)pénicilline V, 3)métoclopramide, 4)triclofos, 5)diphényhydramine.</p>	<p>-Les effets sont survenus la plupart du temps chez des enfants qui présentaient une pathologie lourde, le bénéfice a été plus souvent supérieur au risque et le traitement maintenu.</p> <p>-42% EI sont dus à une potentialisation des effets pharmacologiques de plusieurs médicaments administrés en même temps.</p>
Aranda et al. (81)	1977	Canada	Etude prospective de nouveaux nés. Suivi des nouveaux nés hospitalisés entre février et juin 1977.	200 nouveaux nés.	<p>-136 EI ont été relevés chez 60 enfants, soit chez 30% des sujets.</p> <p>Effets graves : dépressions respiratoires, arythmies cardiaques, insuffisances rénales, saignements métaboliques, digestifs.</p> <p>Effets bénins : anomalies hématologiques et métaboliques.</p>	<p>-14.7% des EI ont mis en jeu le pronostic vital ou ont entraîné la mort, décès, prolongation d'hospitalisation, -60.3% effets bénins -dans 5 cas, les EI ont contribué au décès.</p> <p>Le plus souvent : domaine cardiovasculaire, antibiotiques, diurétiques et nutrition parentérale.</p> <p>-22.1% des effets sont dus à un surdosage ou à une potentialisation de l'effet pharmacologique du médicament.</p> <p>-21.3% des effets sont dus aux propriétés pharmacologiques connues mais non désirées des médicaments.</p>	<p>-27.2% des effets se sont développés en raison de la pathologie de l'enfant,</p> <p>-22.1% des effets sont dus à un surdosage ou à une potentialisation de l'effet pharmacologique du médicament.</p> <p>-21.3% des effets sont dus aux propriétés pharmacologiques connues mais non désirées des médicaments.</p>	

Tableau I : études réalisées chez des enfants hospitalisés

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelle ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	An-née	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats				
					Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, sévérité	Médicaments	Commentaires
Dharmid harka VR et al.(82)	1989	Inde	Etude prospective réalisée dans le secteur pédiatrique d'un hôpital général entre le 1 ^{er} août 1989 et le 31 janvier 1990	Hospitalisés -347 patients	-6 EI ont été relevés, ce qui fait un pourcentage de 1.73% d'effets indésirables par patient.	-un syndrome de Stevens-Johnson suite à l'administration de sulfamides à entraîné le décès d'un enfant, -2 hépatites après l'administration d'antituberculeux, -2 rash cutanés ont été décrits après l'administration de phénytoïne et d'amoxicilline, -1intoxication aux salicylés			
Dharmid harka VR et al.(82)	1989	Inde	Analyse de 40 notifications d'effets indésirables relevés chez des enfants entre mars 1988 et août 1989	hospitalisés et ambulatoires	-prépondérance masculine	44 EI dont : 1)22 rash cutanés 2)7 atteintes du système nerveux central, 3)7 manifestations gastro-intestinales.	Dans 40 % des cas, l'effet indésirable entraîné hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	-60% d'antibiotiques, -17.5% de médicaments des classes neurologie et psychiatrie, -7.5% d'antituberculeux	

Tableau I : études réalisées chez des enfants hospitalisés

El : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Sév

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, traitement	Médicaments	Commentaires
Gill AM et al. (83)	1995	Angleterre	Etude prospective pendant 28 mois	Hospitalisés, 899 patients	76 effets ont été reportés chez 63 patients, 7% des patients ont présenté un El	1) Dermatologiques (n=19) 2) Cardiovasculaires (n=14) 3) Gastrointestinaux (n=11) 4) Anomalies métaboliques (n=9) 5) Comportement anormal (n=6)	-49 effets bénins, -19 ont nécessité un traitement ou prolongé le temps d'hospitalisation, -8 ont entraîné un décès El ou ont mis en jeu le pronostic vital de l'enfant	1) antibiotiques (15 El) 2) sédatifs (12 El) 3) bronchodilatateurs (8 El) 4) analgésiques (7 El) 5) myorelaxants (6 El)	Dans un tiers des cas, l'effet indésirable est dû à un médicament utilisé en dehors des recommandations de son autorisation de mise sur le marché.	
Gonzalez-martin G et al (84)	1997	Chili	Etude prospective réalisée entre janvier et décembre 1997	Hospitalisés, 219 patients	13.7% patients ont présenté 1 El	1) gastro-intestinaux (32.5%), 2) atteintes du système nerveux central (20%), 3) anomalies métaboliques (17.5%), 4) dermatologiques (17.5%), 5) Immunologiques (7.5%)	-51.2% ont prolongé l'hospitalisation ou nécessité un traitement symptomatique. -27.9% sont graves	Les fréquences d'El liées à l'exposition des médicaments sont exprimées en pourcentage : -100% des administrations d'asparaginase, de méthotrexate et de phénytoïne se suivent d'1 El -14.3 % d'El pour toute exposition au phénobarbital, -12.5% d'El pour toute exposition à l'érythromycine.		

Tableau I. : études réalisées chez des enfants hospitalisés

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats				
					Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, sévérité	Médicaments	Commentaires
Martinez-Mir et al. (85)	1999 (année de publication)	Espagne	Etude prospective suivie de 512 admissions pendant 2 saisons : été, hiver.	490 enfants	112 EI	1) gastro-intestinaux, 2) atteintes du système nerveux central, 3) peau et annexes, 4) mécanismes de résistances, 5) hépatiques.	-52.9% ont prolongé l'hospitalisation ou ont nécessité un traitement symptomatique, -39.7% sont sévères, -4.4% ont mis en jeu le pronostic vital, -2.9% entraîné un décès.	1) anti-infectieux (dont les vaccins) 2) analgésiques et anticonvulsifs 3) médicaments du domaine cardio-vasculaire.	La survenue d'1 EI n'est pas liée à l'âge. Par contre, ils sont plus nombreux chez les filles.

Tableau II : études réalisées en milieu hospitalier concernant les hospitalisations dues aux effets indésirables

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Classes d'effets	Gravité, sévérité	Médicaments	Commentaires
Mitchell A.A. et al. (86)	1988	Etats- Unis	Suivi des hospitalisations pendant 11 ans, de 1974 à 1985	10297 enfants, les enfants cancéreux(- 725) et les nouveaux- nés(3026) ont été différenciés	Fréquence admissions dus à des EI -Nouveau-nés : 0.2% d'hospitalisation dus à 1 EI -22% des enfants cancéreux ont été admis à l'hôpital en raison d'EI -2% d'admissions sont dus pour les autres enfants à des EI	-Les principaux effets cités chez les cancéreux sont des neutropénies, de la fièvre et des leucopénies.	-aucun décès les nouveaux-nés, -Parmi les enfants cancéreux, 3 sont décédés des suites des effets indésirables, -2 enfants du dernier groupe d'étude sont décédés des suites des effets indésirables.	1)phénobarbital, 2)aspirine 3)phénytoïne 4)ampicilline ou amoxicilline 5)théophylline	
Martinez- Mir et al. (87)	1996 (année de publication)	Espagne	Etude sur admissions pédiatriques	490 enfants 512 admissions	4.3% des admissions.	-40.5% d'atteintes du système nervieux central, -16.7% d'atteintes digestives, -14.3% d'atteintes cutanées,	57.1% ont prolongé l'hospitalisation, 38.1% ont mis en jeu le pronostic vital, 4.8 % sont bénins	-médicaments agissant sur le système respiratoire(35%) -anti- infectieux(25%), entre les sexes est homogène. système nervieux central(15%), -médicaments utilisés en dermatologie (10%).	Il n'y a pas de différence entre les enfants âgés de moins d'un ou de plus d'un an . La répartition entre les sexes est homogène.

Tableau II : études réalisées en milieu hospitalier concernant les hospitalisations dues aux effets indésirables

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Sévère : mineur, modéré ou majeur.

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Fréquence admissions dues à es effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, sévérité	Médicaments	Commentaires
Munoz MJ et al. (88)	1998 (année de publication)	Espagne	Suivi des hospitalisations dans un service d'urgences pendant 25 mois.	des admissions pédiatriques dont 451 dues à des effets indésirables.	0.96%	-dermatologiques dans 43.9%des cas, -gastro-intestinales dans 28.5%des cas,	92.7% EI bénins, ont nécessité un traitement prolongé l'hospitalisation -1 décès	-49.5% d'antifongiques (sans vaccins), -19.9%de médicaments du domaine respiratoire,10.4 %d'anti-inflammatoires non stéroïdiens		
Major S et al. (89)	1998 (année de publication)	Liban.	Suivi des admissions pendant une période de 6 mois.	des 457 enfants	5.7% (n=36)	-Fièvre (42.3%) -Gastro-intestinal (38.5%) -Système nerveux (15.4%)		-41.6% d'antimicrobienne anticancéreuse (38.5%) -antibiotiques (23.1%) -anti-inflammatoires non stéroïdiens(7.7%)	-41.6% d'automédication, -les effets indésirables sont plus fréquemment retrouvés chez les enfants de plus de 12 ans et issus des classes socio-économiques les plus basses.	

Tableau III : études réalisées en ambulatoire

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, traitement	Médicaments	Commentaires
Kramer et al. (90).	1981	Canada	Suivi des 3181 visites pédiatriques libérales pendant un an (d'octobre 1981 à Octobre 1982)	des 3181 de enfants.	Des symptômes secondaires ont été relevés parmi 473 prescriptions, ce qui rapporté au nombre de prescriptions donne 11.1%, le nombre total de prescriptions étant de 4244. Le nombre d'événements secondaires relevé est de 534. Parmi eux, 200 sont liés au médicament et sont survenus au cours de 190 prescriptions, ce qui fait un pourcentage de 4.5%. L'incidence annuelle de survenue d'effet indésirable par enfant a été extrapolée à 6.29% par enfant.	Des symptômes secondaires ont été relevés parmi 473 prescriptions, ce qui rapporté au nombre de prescriptions donne 11.1%, le nombre total de prescriptions étant de 4244. Le nombre d'événements secondaires relevé est de 534. Parmi eux, 200 sont liés au médicament et sont survenus au cours de 190 prescriptions, ce qui fait un pourcentage de 4.5%. L'incidence annuelle de survenue d'effet indésirable par enfant a été extrapolée à 6.29% par enfant.	-gastro-intestinaux, -cutanés, -neurologiques.	-bénins dans la majorité des cas -aucun enfant n'a été hospitalisé à cause de l'effet indésirable.	-antibiotiques oraux (63,9%) -médicaments à visée dermatologique (17,8%), -spécialités O.R.L. (5,9%), -bronchodilatateurs (5,5%), -antihistaminiques, décongestionnants, anti-tussifs (2,9%).	-le risque de présenter un effet secondaire chez l'enfant de moins d'un an est légèrement supérieur à celui calculé chez l'enfant plus âgé, -le nombre d'EI décrits augmente avec le niveau socio-économique de la famille, -Le nombre d'EI est supérieur si la prescription des médicaments imputés s'est faite en dehors des horaires normaux de visite et si la prescription a été faite par un médecin de garde.

Tableau IV : études réalisées à partir de banques de données

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelle ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Fréquence des effets indésirables	Classes d'effets	Gravité, traitement	Médicaments	Commentaires
R.H.B. Meyboom (75)	1991	Hollan de	Analyse de déclarations de pharmacovigilance au WHOcentre entre 1973 et 1988	des 521 notifications	4.5 % de l'ensemble des notifications sont réalisées chez l'enfant. 695 effets indésirables sont reportés.	Les principaux retrouvés sont : -cutanés (40%), -état général (15.5%), -neurologiques (15.5%), -psychiatriques (13%), -gastro-intestinaux (10%).	545 médicaments sont imputés, les principaux sont : -l'amoxicilline, valproïque, -l'ampicilline, -le kétotifène, -le co-trimoxazole.			
P.M.Cutaneo (91)	1998	Italie	Analyse des notifications de pharmacovigilance entre le 1 ^{er} janvier 1995 et le 31 Août 1997	des 130 notifications	12.7 % des déclarations concernent des enfants (130 pour un total de 1020). effets indésirables.	Les effets cutanés et gastro-intestinaux représentent 70 % des effets indésirables.	Les anti-infectieux et les myorelaxants sont responsables de 74.6% des effets. Parmi les différents actifs retrouvés, les plus imputés sont la ceftriaxone et l'association clavulanique-amoxicilline.	Les anti-infectieux et les myorelaxants sont responsables de 74.6% des effets. Parmi les différents actifs retrouvés, les plus imputés sont la ceftriaxone et l'association clavulanique-amoxicilline.	-59.2 % des notifications d'origine hospitalière, -32.3% médecins généralistes	

Tableau IV : études réalisées chez des enfants hospitalisés et ambulatoires

EI : effet indésirable

Grave : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; séquelles ou mise en jeu du pronostic vital

Sévérité : sévère (ayant nécessité un traitement symptomatique) ou bénin (n'ayant pas nécessité de traitement symptomatique)

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude	Patients	Résultats	Fréquence des effets indésirables	Gravité
Jonville et al.(92)	Année de publication 1999	France, Tours	Suivi des enfants hospitalisés à l'hôpital pédiatrique pendant une semaine, analyse des effets indésirables relevés par 16 pédiatres libéraux pendant une semaine	des 1192 enfants vus en ambulatoire, 260 hospitalisés au cours de leur hospitalisation (2.4%), 428 enfants reçus aux urgences venaient en consultation à cause d'un effet indésirable (0.9%), -8 enfants parmi les 1192 vus par des pédiatres libéraux ont présenté un effet indésirable.	-parmi les 260 enfants hospitalisés, 7 l'ont été à cause d'un effet indésirable (2.7%), -6 des 253 autres ont présenté un effet indésirable au cours de leur hospitalisation (2.4%), -4 des 428 enfants reçus aux urgences venaient en consultation à cause d'un effet indésirable (0.9%), -8 enfants parmi les 1192 vus par des pédiatres libéraux ont présenté un effet indésirable.	-Pour les enfants hospitalisés qui ont présenté un effet indésirable, il n'y a eu aucune prolongation dans la durée de l'hospitalisation, -en aucun cas il n'a été nécessaire d'hospitaliser les enfants présentant des effets indésirables en ville.	

CHAPITRE IV

EFFETS INDESIRABLES EN PEDIATRIE / ANALYSE DE LA BANQUE DE PHARMACOVIGILANCE

A – Présentation de l'étude

1 - Objectif

L'objectif principal de ce travail a consisté à analyser et décrire les caractéristiques des effets indésirables médicamenteux en pédiatrie à partir de la banque française de pharmacovigilance.

L'objectif secondaire était d'appréhender les pratiques de prescription, notamment en fonction des indications à travers la banque de pharmacovigilance.

2 - Matériels et méthodes

Les données ont été extraites de la Banque Nationale de Pharmacovigilance en sélectionnant l'année (1998), les différentes tranches d'âge et la classe d'effet (effet indésirable). Nous avons choisi les tranches d'âge définies par les recommandations européennes concernant l'évaluation du médicament chez l'enfant publiées en 1988 par le CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) (40), recommandations en vigueur avant la publication et la diffusion de nouvelles recommandations de l'EMA (45).

Elles sont les suivantes :

- le nouveau-né (0 à 1 mois),
- le nourrisson (1 mois à 30 mois),
- l'enfant d'âge pré-scolaire de 2 à 6 ans,
- l'enfant d'âge scolaire de 6 à 12 ans,
- l'adolescent de plus de 12 ans.

Pour retrouver les effets indésirables du nouveau-né, les critères sélectionnés pour limiter la recherche selon l'âge ont été les suivants :

- inférieur ou égal à 720 heures,
- strictement inférieur à 31 jours,
- inférieur ou égal à 4 semaines,
- strictement inférieur à 1 mois.

En effet, nous avons considéré que quatre semaines révolues, soit 28 jours de vie et 30 jours correspondent à l'état de nouveau-né ; alors que l'âge de 31 jours et un mois correspondent déjà au nourrisson.

Il n'y a aucune observation pour l'âge de 31 jours.

Ainsi, l'intervalle dans lequel se trouve l'âge du nouveau-né est de [0-1mois[.

Pour retrouver les effets indésirables du nourrisson, les critères sélectionnés pour limiter la recherche selon l'âge ont été les suivants :

- supérieur ou égal à 31 jours et strictement inférieur à 730 jours,
- strictement supérieur à 4 semaines et strictement inférieur à 96 semaines,
- supérieur ou égal à 1 mois et strictement inférieur à 24 mois,
- supérieur ou égal à 1 an et strictement inférieur à 2 ans.

Selon le même raisonnement, nous avons estimé que si l'âge renseigné était de 2 ans, il s'agissait d'un enfant qui était dans sa troisième année de vie et qu'il n'était plus un nourrisson. Nous avons appliqué la même règle pour fixer les limites de recherche pour chaque tranche d'âge.

Aucune notification n'a été rapportée pour l'âge de 24 mois. A partir de cette tranche d'âge, l'âge n'est plus exprimé en heures.

Ainsi, l'intervalle dans lequel se trouve l'âge du nourrisson est de [1mois-24mois[.

Pour retrouver les effets indésirables de l'enfant en âge pré-scolaire, les critères sélectionnés pour limiter la recherche selon l'âge ont été les suivants :

- supérieur ou égal à 24 mois et strictement inférieur à 72 mois,
- supérieur ou égal à 2 ans et strictement inférieur à 6 ans.

A partir de cette tranche d'âge, l'âge n'est plus exprimé en jours ni en semaine.

Ainsi, l'intervalle dans lequel se trouve l'âge de l'enfant pré-scolaire est de [24-72mois[ou bien encore [2ans-6ans[.

Pour retrouver les effets indésirables de l'enfant en âge scolaire, les critères sélectionnés pour limiter la recherche selon l'âge ont été les suivants :

- strictement supérieur à 5 ans et strictement inférieur à 12 ans.

A partir de cette tranche d'âge , l'âge est toujours exprimé en ans.

Ainsi, l'intervalle dans lequel se trouve l'âge de l'enfant pré-scolaire est de [6ans-12ans[.

Enfin, pour retrouver les déclarations concernant les adolescents, nous avons sélectionné pour l'âge les critères supérieur ou égal à 12 ans et inférieur ou égal à 15 ans, l'intervalle étant schématiquement représenté par [12ans-16ans[.

Notre enquête n'a concerné que les observations saisies sous la rubrique « effet indésirable ». Nous n'avons ainsi pas pris en compte les observations saisies sous les termes « interaction », « surdosage », « grossesse », « allaitement », « sevrage », « autre ».

Pour chaque observation, nous avons relevé les éléments suivants :

- l'âge et le sexe du sujet (selon les définitions précédentes),
- les caractéristiques de l'effet indésirable : le type, selon la classification OMS utilisée par la banque de cas, la gravité et l'évolution. Les critères de gravité et sont ceux définis par l'OMS (93)

- 1 : inconnu,
- 2 : non grave,
- 3 : hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation,
- 4 : séquelle,
- 5 : mise en jeu du pronostic vital,
- 6 : décès

L'évolution est ainsi codifiée :

- A : guérisons sans séquelles,
- B : guérison avec séquelles,
- F : sujet non rétabli,
- D : décès du à l'effet indésirable suspecté
- C : Décès, effet indésirable suspecté ou ayant contribué
- N : décès sans rapport avec l'effet indésirable,
- U : inconnue.

- les caractéristiques des médicaments : nous avons relevé les médicaments impliqués dans l'effet indésirable selon leur niveau d'imputabilité intrinsèque supérieur ou égal à 1, ainsi que les médicaments associés, non impliqués dans l'effet indésirable, mais saisis dans l'observation. Ceci nous a permis d'analyser à la fois l'exposition médicamenteuse globale, reflet des pratiques de prescription, et l'exposition aux médicaments responsables des effets indésirables. Les médicaments ont été classés selon la classification figurant dans le dictionnaire Vidal 1998.

Pour chaque médicament, nous avons noté ceux qui apparaissent contre-indiqués chez l'enfant ou qui ont été utilisés en dehors des recommandations figurant sur les résumés des caractéristiques des produits.

Nous avons ensuite comparé les caractéristiques des effets indésirables observés en fonction des catégories d'âge en utilisant le test du chi 2 ou le test de Fisher, le seuil de signification étant de 5%

B – Résultats

1 - Résultats par année d'âge et répartition selon le sexe

Au cours de l'année 1998, 1244 fiches concernant des patients pédiatriques ont été saisies dans la banque nationale de pharmacovigilance. Ces fiches représentent 8,1% de l'ensemble des observations, quelque soit l'âge des patients concernés, saisies en 1998 (15340). Les garçons sont impliqués dans 48,5% des cas.

La figure 1 représente la répartition du nombre de cas par année d'âge des enfants, alors que la figure 2 correspond à la répartition des observations en fonction du sexe et des catégories d'âge que nous avons définies. La répartition par sexe apparaît significativement différente en fonction du sexe ($p = 0.001$). En effet, les effets indésirables concernent plus fréquemment les garçons pour les premières classes d'âge (de nouveau-né à petit enfant), avec 52,8% à 58,8% des observations, alors que les filles sont plus fréquemment impliquées à partir de la période grand enfant, adolescent, avec respectivement 54,8 % et 56,6 % des observations.

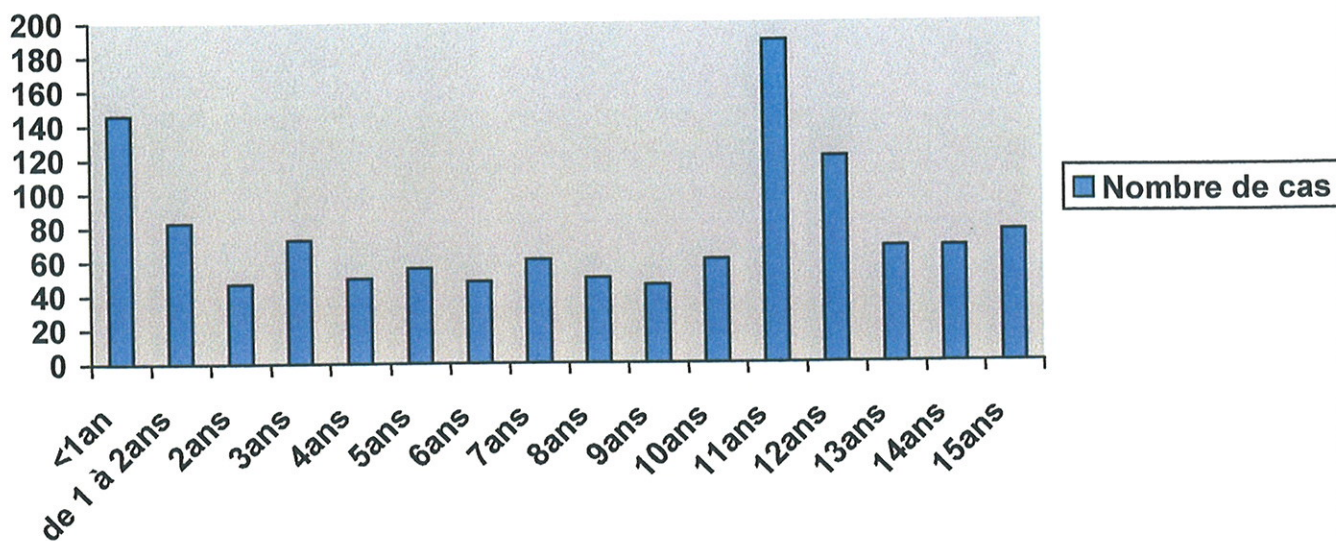


Figure 1 : répartition des effets indésirables par année d'âge d'enfant.

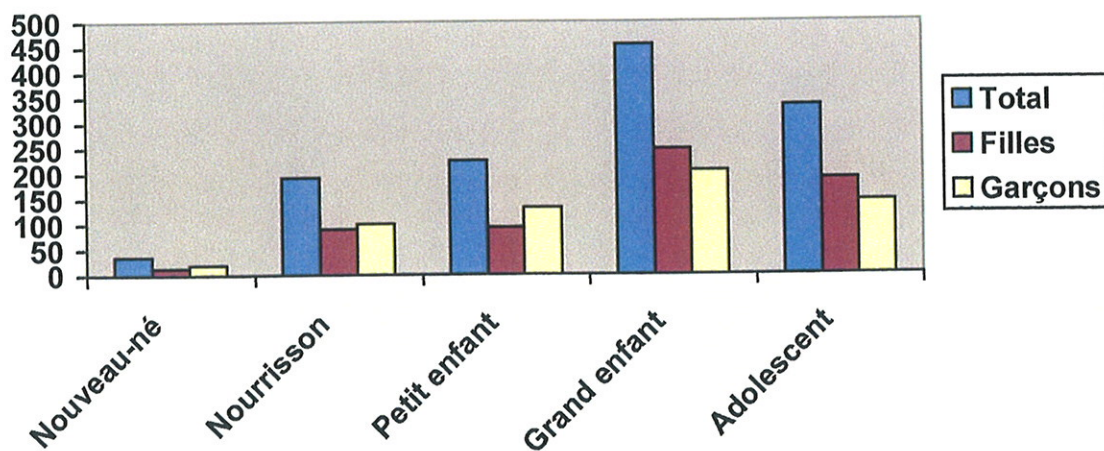


Figure 2 : répartition des effets indésirables selon le sexe.

2 - Gravité et évolution des effets indésirables

Nous avons tout d'abord différencié la gravité des effets indésirables et l'évolution des effets indésirables. Nous avons détaillé les fiches où le critère de gravité était un décès, et celles où les critères d'évolution mentionnaient un décès lié directement ou indirectement à l'effet indésirable.

La figure 3 représente la gravité des effets indésirables par tranche d'âge, la figure 4 indique l'évolution des effets indésirables par tranche d'âge.

Pour l'ensemble de la population considérée, 466 effets ont été considérés comme « graves », soit 37,5% des observations. Cette répartition s'avère statistiquement différente en fonction des classes d'âge considérées. La fréquence des effets graves en général diminue au cours des différentes tranches d'âge de 80,5% des observations pour le nouveau-né à 25,2% pour le grand enfant, $p < 0.000001$.

De même, les observations conduisant à une hospitalisation ou la prolongeant représentent 32,6% de l'ensemble des observations, concernent 58,3% des observations chez le nouveau-né et diminuent à 22,6% pour le grand enfant, pour représenter 34,7% des observations chez l'adolescent, $p < 0.000001$.

Enfin, le critère de gravité le plus important représenté par le décès concerne 0,7% des observations. Les nouveau-nés et nourrissons apparaissent significativement plus exposés au risque de décès, respectivement avec 5% et 2% des observations conduisant au décès, alors que ce risque diminue d'un facteur 10 pour les autres classes d'âge, respectivement 0,4, 0,2 et 0,8 % des observations, $p = 0,004$.

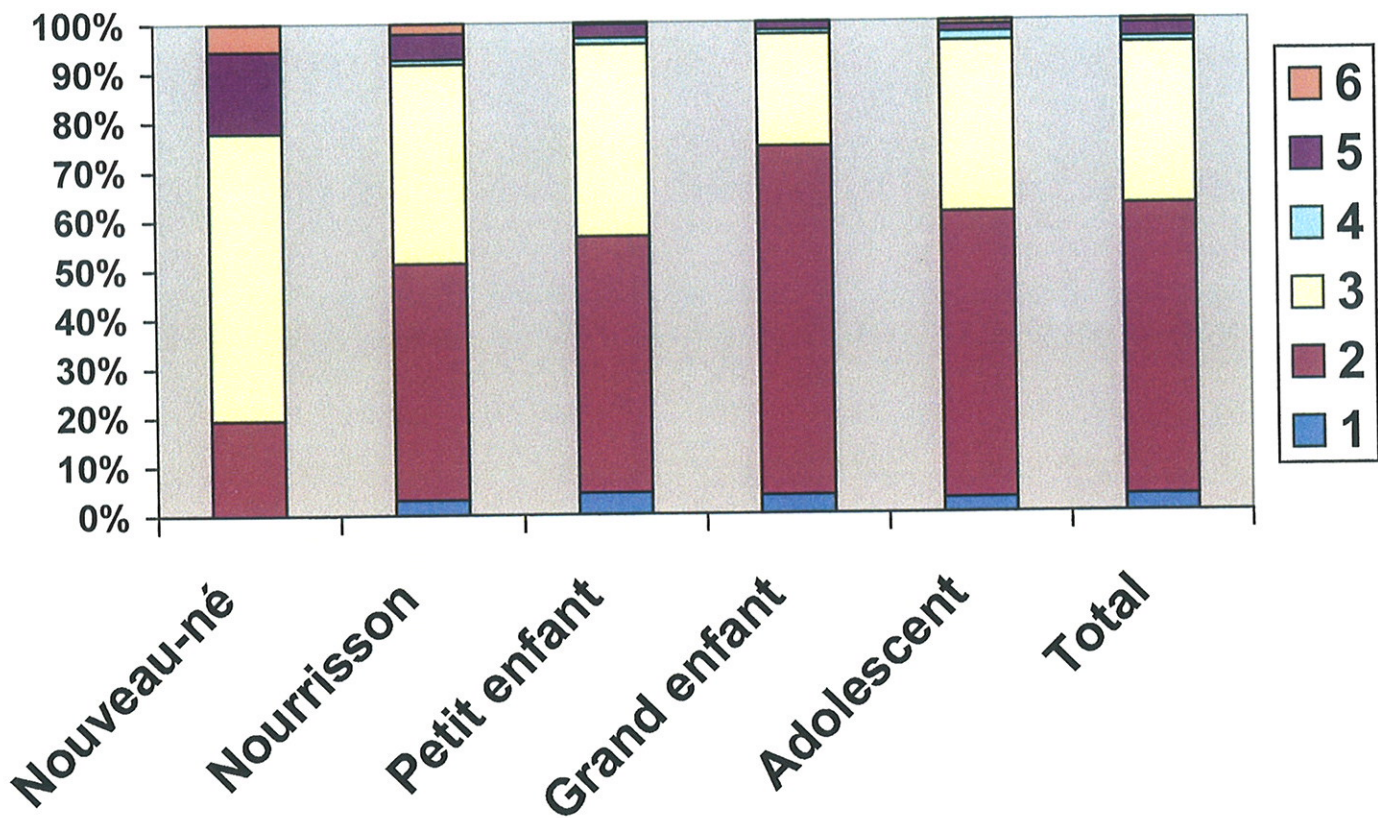


Figure 3 : gravité des effets indésirables par tranche d'âge

- 1 : inconnu,
- 2 : non grave,
- 3 : hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation,
- 4 : séquelle,
- 5 : mise en jeu du pronostic vital,
- 6 : décès

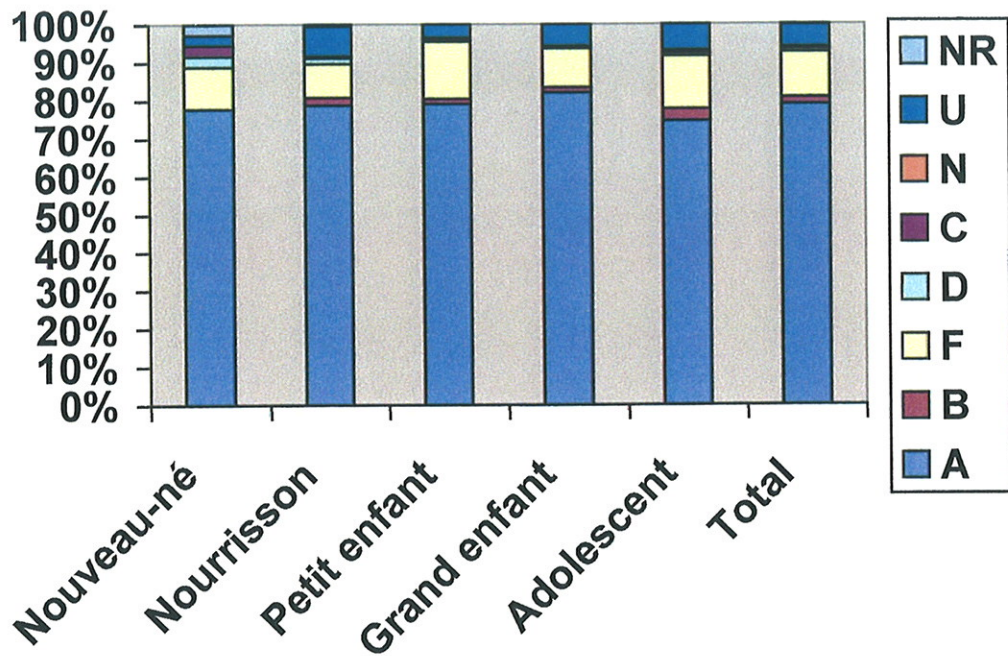


Figure 4 : répartition de l'évolution des effets indésirables par tranche d'âge

- A : guérisons sans séquelles,
- B : guérison avec séquelles,
- F : sujet non rétabli,
- D : décès du à l'effet indésirable suspecté
- C : Décès, effet indésirable suspecté ou ayant contribué
- N : décès sans rapport avec l'effet indésirable,
- U : inconnue.

3 - Résultats par tranche d'âge

a - Résultats chez le nouveau-né

Pour cette tranche d'âge, 36 notifications ont été retrouvées. 20 fiches concernent des petits garçons, 14 des filles et 2 fiches ne mentionnent pas le sexe. Le nombre d'effets indésirables déclarés est de 80, ce qui fait une moyenne de 2.2 effets par déclaration.

a - 1 Classes d'effets indésirables

Classe d'effets indésirables	n	%
Affections du nouveau-né et du nourrisson	13	16.25
Fréquence et rythme cardiaque	7	8.75
Système nerveux central et périphérique	7	8.75
Appareil cardio-vasculaire général	6	7.50
Système nerveux autonome	6	7.50
Appareil respiratoire	5	6.25
Lignée sanguine rouge	5	6.25
Foie et voies biliaires	4	5.00
Système gastro-intestinal	4	5.00
Troubles psychiatriques	3	3.75
Peau et annexes	3	3.75
Etat général	3	3.75
Système endocrinien	2	2.50
Métabolisme et nutrition	2	2.50
Lignée sanguine blanche et S.R.E.	2	2.50
Appareil génital féminin	2	2.50
Appareil visuel	1	1.25
Péricarde, myocarde, endocarde et valves.	1	1.25
Plaquettes, saignements, coagulation	1	1.25
Système vasculaire extra-cardiaque	1	1.25
Termes secondaires	1	1.25
Troubles foetaux	1	1.25
Total	80	100

a - 2 Gravité, évolution

Les gravités sont les suivantes :

	Non grave	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
N (total =36)	7	21	6	2
%	19.4	58.3	16.7	5.6

Les évolutions sont :

	Guérisons sans séquelles	Sujet non rétabli	Décès dû à l'effet indésirable suspecté	Décès, effet indésirable suspecté ou a contribué	Inconnue	Non renseignée
N (total =36)	28	4	1	1	1	1
%	77.7	11.1	2.8	2.8	2.8	2.8

a - 3 Les décès

Les fiches où sont reportées un décès sont au nombre de trois.

Le premier cas concerne une enfant de 9 jours traitée par de la *josamycine*. L'effet indésirable décrit est un surdosage. L'enfant était une prématurée née dans les toilettes de l'hôpital par voie basse. Elle a été mise sous antibiothérapie comprenant de la josamycine à 14 fois la dose. Lorsqu'elle est décédée, des diagnostics de suspicion d'infection materno-fœtale, une maladie des membranes hyalines de grade III et une hémorragie intra-ventriculaire avec hydrocéphalie grave avaient été posés.

Le second décès concerne un enfant de 31 jours à qui l'on a administré de la *dinoprostone* pour fermeture du canal artériel dans le cadre d'une agénésie ventriculaire gauche. Il a présenté une sténose pylorique (effet indésirable décrit) due à une hypertrophie muqueuse duodénale et antrale.

Le dernier décès concerne un enfant prématuré. Il est décédé à l'âge de 4 semaines. Les médicaments imputés sont le *doxapram*, la *dompéridone*, l'*érythropoïétine* et la caféine. Les apnées étant sévères et récidivantes, les posologies de doxapram ont été augmentées progressivement. Les effets décrits sont une occlusion intestinale et un malaise. Il est décédé par défaillance avec distension abdominale.

a - 4 Médicaments

Le tableau suivant représente les classes médicamenteuses selon le dictionnaire Vidal 1998 retrouvées dans les observations, d'une part imputées dans l'effet indésirable ou bien associées.

Médicaments imputés	n	%	Médicaments associés	n
Psychiatrie	13	24.5	Pneumologie	3
Cardiologie	7	13.2	Gastrologie	1
Gastro-entéro-hépatologie	4	7.5	Gynécologie	1
Pneumologie	4	7.5	Infectiologie	1
Immunologie et médicaments de la transplantation	4	7.5	Neurologie	1
Anesthésie-réanimation	3	5.7	Psychiatrie	1
Anti-inflammatoires	3	5.7	Toxicologie	1
Infectiologie	2	3.8	Uro-néphrologie	1
Antalgiques-antispasmodiques	2	3.8	Divers	2
Dermatologie	2	3.8	Prantal	1
Endocrinologie	1	1.9	éphédrine	1
Gynécologie	1	1.9		
Ophthalmologie	1	1.9		
Toxicologie	1	1.9		
Urologie-néphrologie	1	1.9		
Divers	4	7.5		
Total	53	100		12

La rubrique divers dans les médicaments imputés correspond à 4 ampoules de bleu de méthylène.

Les affections du nouveau-né et du nourrisson le plus fréquemment évoquées sont l'hypotonie du nouveau-né (citée 5 fois) et l'apnée du nouveau-né (citée 4 fois). Les médicaments le plus souvent imputés pour ces effets indésirables sont les psychotropes (10 médicaments imputés pour 13 fiches).

Parmi les 7 effets cardiaques 5 sont des bradycardies. Dans 2 cas, les médicaments imputés sont des β bloquants, dans 1 cas, le médicament imputé est un antalgique opioïde mixte (la nalbuphine), dans un cas 2 bronchodilatateurs sont imputés et dans le dernier cas 2 benzodiazépines sont imputés.

Les principes actifs rencontrés dans les deux classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont présentés, ainsi que leur caractère contre-indiqué dans le tableau suivant.

Psychiatrie	n
Anxiolytiques	7
<i>Benzodiazépines</i>	
Chlorazépatate dipotassique	2
Bromazépam	2
Oxazépam	1
Clobazam	1
Diazépam	1
Neuroleptiques	2
<i>Phénothiazines</i>	
Chlorpromazine	1
<i>Butyrophénone</i>	
Halopéridol	1
Hypnotiques	2
<i>Benzodiazépines et apparentés</i>	
Flunitrazépam CI	1
Zolpidem CI	1
Antidépresseurs	2
<i>Imipraminique</i>	
Clomipramine	1
<i>Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine</i>	
Paroxétine CI	1
Total	13

Cardiologie	n
Antihypertenseurs	5
<i>Bêta-bloquants</i>	
Bisoprolol	2
Labétalol	2
Acébutolol	2
Vasculoprotecteur	1
Ruscogénine	1
Alprostadil	1
Total	7

CI : contre-indiqué

Parmi les observations analysées, nous avons retrouvé 5 médicaments contre-indiqués, essentiellement dans la classe psychiatrie :

- Paroxétine (antidépresseur) : CI (contre-indiqué) chez l'enfant de moins de 15ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant âgé d'une heure.
- Flunitrazépam (hypnotique) : CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant âgé d'un jour.
- Zolpidem (hypnotique) : CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 15 jours.
- Bromo-galactogluconate de calcium (sédatif) : CI chez l'enfant de moins de 30 mois, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant âgé d'une heure.
- Nitrofurantoïne (antibactérien urinaire) : CI chez le nouveau-né, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant d'un jour.

Ces médicaments correspondaient dans tous les cas à une exposition maternelle.

Nous avons retrouvé 6 cas de non respect des recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit :

-Naloxone (antidote) : les posologies sont précisées pour l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant âgé d'une heure et 1 fois chez un enfant de 6 jours.

-Polyvidone iodée Ovule (antibactérien local) : réservée à l'adulte, nous l'avons retrouvé 1 fois prescrit chez une petite fille de 3 jours.

- Nalbuphine (antalgique) : l'administration (directe) est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 18 mois, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant d'un jour.

- Bromazépam : il est déconseillé dans la rubrique posologie d'utiliser ces comprimés chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route. Nous l'avons retrouvé chez un enfant âgé d'une heure et chez un enfant de 1 jour. Nous pouvons supposer qu'il a été écrasé.

Là encore, ces médicaments correspondaient dans à une exposition maternelle, sauf pour la naloxone qui a été administrée aux enfants pour dépression respiratoire alors qu'il avait été administré des opiacés à la mère avant l'accouchement.

b - Résultats chez le nourrisson

Pour cette tranche d'âge, 193 notifications ont été retrouvées. 101 fiches concernent des garçons, 90 des filles et 2 ne renseignent pas le sexe. Le nombre d'effets indésirables déclarés est de 318, ce qui fait une moyenne de 1,65 effets par déclaration.

b - 1 Classes d'effets indésirables

Classe d'effets indésirables	n	%
Peau et annexes	69	21.7
Etat général	50	15.7
Système nerveux central et périphérique	36	11.3
Système gastro-intestinal	17	5.3
Plaquettes, saignements, coagulation	16	5.0
Métabolisme et nutrition	13	4.1
Système nerveux autonome	13	4.1
Appareil respiratoire	12	3.8
Troubles psychiatriques	12	3.8
Réactions locales au traitement	11	3.5
Appareil cardio-vasculaire	10	3.2
Mécanismes de défense	10	3.2
Foie et voies biliaires	9	2.8
Appareil urinaire	7	2.2
Système ostéo-musculaire	6	1.9
Système vasculaire extra-cardiaque	5	1.6
Lignée sanguine blanche et système réticulo-endocrinien	4	1.3
Appareil visuel	4	1.3
Péricarde, myocarde, endocarde et valves	3	0.9
Fréquence et rythme cardiaque	3	0.9
Système endocrinien	3	0.9
Affections du nouveau-né et du nourrisson		0.6
Collagène	1	0.3
Troubles fœtaux	1	0.3
Lignée sanguine rouge	1	0.3
Total	318	100

Les médicaments les plus souvent imputés pour les effets indésirables cutanés sont les antibiotiques (30 fois imputés) et les vaccins (17 fois imputés). Les réactions les plus fréquemment citées sont des éruptions (24 fois) et des urticaires (24 fois). Les médicaments les plus souvent imputés pour les effets indésirables de la classe état général sont aussi les antibiotiques (imputés 19 fois), et les vaccins (imputés 16 fois). Les effets indésirables les plus fréquemment cités sont la fièvre (20 fois) et des œdèmes (9 fois). Pour les effets indésirables altérant les système nerveux central et périphérique, les effets le plus souvent retrouvés sont des convulsions (retrouvées 11 fois), puis les troubles extra-pyramidaux. Les médicaments les plus souvent cités sont ceux de la classe Gastro-hépat-entérologie (12 fois), le métoclopramide est imputé 4 fois pour les mêmes effets : des troubles extra-pyramidaux. Les vaccins sont imputés 9 fois.

b - 2 Gravité et évolution

Les gravités sont les suivantes :

	Inconnu	Non grave	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Séquelle	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
N (total =193)	6	93	78	2	10	4
%	3.1	48.2	40.4	1.0	5.2	2.1

Les évolutions sont :

	Guérisons sans séquelles	Guérison avec séquelles	Sujet non rétabli	Décès dû à l'effet indésirable suspecté	Décès, effet indésirable suspecté ou a contribué	Inconnu	Non renseigné
N (total =193)	152	4	17	3	1	15	1
%	78.8	2.1	8.8	1.5	0.5	7.8	0.5

b - 3 Les décès

Les fiches où sont reportées un décès sont au nombre de cinq.

Une enfant de 2 mois, née prématurée et anémiée est décédée d'insuffisance hépatique (les effets décrits sont une thrombocytopénie, une insuffisance hépatique, des lésions hépato-cellulaires, une infection à cytomégalovirus (CMV) après que de l'albumine lui ait été administrée. Une thrombopénie est apparue après la deuxième injection d'albumine. Un bilan étiologique a retrouvé une sérologie à CMV positive alors que celle de la mère était négative.

Un enfant de 3 mois est décédé de mort subite le lendemain d'une vaccination par DT Coq polio® et Hibest® alors que celle-ci avait été bien tolérée.

Un enfant est décédé à l'âge de 3 mois de mort subite après vaccination par Infanrix HIB® et engérix B®. Le vaccin Infanrix® a fait l'objet d'un mésusage car il a été utilisé lors d'une primo-vaccination et non d'un rappel.

Un enfant est décédé à l'âge de 3 mois après qu'il lui ait été administré de la ciprofloxacine par voie intra-veineuse. L'enfant a présenté une insuffisance rénale aigue, une pneumopathie nosocomiale et une défaillance multiviscérale terminale en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

Enfin, un nourrisson de 6 mois, prématuré, atteint d'une dysplasie broncho-pulmonaire grave, avec oxygénodépendance, ayant fait plusieurs infections nosocomiales mais sans élément en faveur d'un déficit immunitaire est décédé d'une détresse respiratoire le lendemain d'une double vaccination par Influvac® et Pentacoq®.

b - 4 Les médicaments

Le tableau suivant représente les classes médicamenteuses selon le dictionnaire Vidal 1998 retrouvées dans les observations d'une part imputées dans l'effet indésirable ou bien associées. Les médicaments imputés et associés sont :

Médicaments imputés	n	%	Médicaments associés	n
Infectiologie	134	46.4	Infectiologie	13
Gastro-entéro-hépatologie	25	8.7	Antalgiques-antispasmodiques	9
Antalgiques-antispasmodiques	24	8.3	Pneumologie	5
Pneumologie	20	6.9	Oto-rhino-laryngologie	4
Anesthésie-réanimation	11	3.8	Anti-inflammatoires	4
Sang et dérivés	9	3.1	Cardiologie	3
Oto-rhino-laryngologie	8	2.8	Urologie-néphrologie	3
Anti-inflammatoires	8	2.8	Allergologie	2
Dermatologie	7	2.4	Gastro-entéro-hépatologie	1
Hémostase	7	2.4	Anesthésie-réanimation	1
Psychiatrie	5	1.7	Cancérologie-hématologie	1
Allergologie	5	1.7	Neurologie	1
Métabolisme, diabète, nutrition	4	1.4		
Neurologie	3	1.1		
Cardiologie	3	1.1		
Cancérologie-hématologie	2	0.7		
Endocrinologie	2	0.7		
Produits de contraste	2	0.7		
Urologie-néphrologie	1	0.3		
Divers	1	0.3		
Phytothérapie	2	0.7		
Diététique	1	0.3		
ATU	1	0.3		
Prantal	4	1.4		
Total	289	99.8		47

Les principes actifs rencontrés dans les trois classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont présentés, ainsi que leur caractère contre-indiqué dans le tableau suivant.

Infectiologie	n	Hépto-gastro-entérologie	n	Antalgiques-antispasmodiques	n
Vaccins et sérums	61	Traitement des troubles fonctionnels digestifs	15	Antalgiques non opiacés	19
<i>Vaccins inactivés et anatoxines</i>	47	<i>Médicaments de la motricité digestive</i>	14	<i>Paracétamol</i>	12
<i>Vaccins vivants atténués</i>	14	<i>Cholérétiques et hépatotropes</i>	1	<i>Salicylés</i>	4
Céphalosporines	27	Anti-acides et pansements gastro-intestinaux	4	<i>AINS et dérivés</i>	3
<i>1^o génération</i>	10	Traitement du reflux gastro-oesophagien	3	Morphine et morphinomimétiques	1
<i>2^o génération</i>	2	<i>Antisécrétoires gastriques</i>	3	Associations diverses d'antalgiques et/ou antipyrétiques	3
<i>3^o génération</i>	15	Anti-diarrhéiques	3	<i>Associations non opiacées</i>	2
Pénicillines	22			<i>Associations contenant un opiacé CI</i>	1
<i>Pénicillines A</i>	20			Antispasmodiques	1
<i>Pénicillines M</i>	2				
Macrolides	6				
Antiparasitaires systémiques	4				
<i>Antipaludiques</i>	2				
<i>Toxoplasmose</i>	2				
Aminosides	3				
Quinolones CI	3				
Sulfamides	2				
Divers antibactériens	2				
<i>Rifampicine</i>	1				
<i>Glycopeptide</i>	1				
Association d'antibactériens	2				
Nitro-5-imidazolé	1				
Antiviraux	1				
Total	134		25		24

Les dix principes actifs le plus souvent imputés sont :

Dénomination commune internationale	Classe pharmacologique	n
Haemophilus influenzae b, coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	21
Oreillons, rougeole, rubéole (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	13
Amoxicilline+acide clavulanique (pénicilline A + inhi-biteur β lactamase)	Infectiologie. Pénicilline	13
Oreillons, rougeole, rubéole (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	13
Paracétamol	Antalgiques et antispasmodiques	12
Hépatite B (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	11
Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	8
Immunoglobulines humaines polyvalentes	Sang et dérivés	8
Amoxicilline (pénicilline A)	Infectiologie. Pénicilline	7
Métoclopramide	Gastro-entéro-hépatologie. Antagoniste de la dopamine	6

Nous avons retrouvé 10 contre-indications concernant 10 médicaments :

- propofol (anesthésique) : CI (contre-indiqué) chez l'enfant de moins de 3 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 13 mois.
- association d'antalgiques contenant du paracétamol, de la poudre d'opium, de la belladone, de la caféine) : CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 12 mois.
- sédatif contenant du phénobarbital et de l'aubépine : CI chez l'enfant, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 67 jours.
- Lopéramide : la forme buvable est contre-indiquée chez le nourrisson de moins de 2 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant d'un an.
- Buprénorphine : CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé une fois chez un enfant de 3 mois.
- Flunitrazépam: CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 3 mois.
- Ibuprofène : cet anti-inflammatoire non stéroïdien est disponible sous la forme de suspension buvable pour l'enfant et le nourrisson, mais elle est CI chez l'enfant de moins de 6 mois. Or, nous l'avons retrouvé prescrit chez un enfant de 6 semaines.
- 3 fluoro-quinolones : ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine : CI chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous avons retrouvé 1 prescription de ciprofloxacine chez un enfant de 3 mois, une d'ofloxacine chez un enfant de 2 mois, une de péfloxacine chez un enfant de 2 mois.

Nous avons retrouvé un cas de non respect des recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit :

- Niaprazine (hypnotique) : il est indiqué dans la rubrique posologie qu'il est réservé à l'enfant de moins de 3 ans. Nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 18 mois.

c - Résultats chez le petit enfant

Pour cette tranche d'âge, 226 notifications ont été retrouvées. 132 concernent des garçons, 93 des filles, 1 fiche ne renseigne pas le sexe. Le nombre d'effets indésirables déclarés est de 377, ce qui fait une moyenne de 1,7 effets par déclaration.

c - 1 Classes d'effets indésirables

Classe d'effets indésirables	n	%
Peau et annexes	92	24.4
Etat général	60	15.9
Système nerveux central et périphérique	35	9.3
Système gastro-intestinal	20	5.3
Plaquettes, saignements, coagulation	19	5.0
Système nerveux autonome	17	4.6
Appareil urinaire	16	4.2
Troubles psychiatriques	14	3.7
Mécanismes de défense	13	3.4
Appareil cardio-vasculaire général	12	3.2
Appareil respiratoire	11	2.9
Foie et voies biliaires	10	2.6
Système vasculaire extra-cardiaque	10	2.6
Lignée sanguine blanche et système réticulo-endocrinien	8	2.1
Métabolisme et nutrition	8	2.1
Lignée sanguine rouge	7	1.9
Système ostéo-musculaire	7	1.9
Péricarde, myocarde, endocarde et valves	5	1.3
Appareil visuel	4	1.1
Fréquence et rythme cardiaque	2	0.5
Réactions locales au traitement	2	0.5
Appareil génital masculin	1	0.3
Nouveau-né et nourrisson	1	0.3
Termes secondaires	1	0.3
Collagène	1	0.3
Système endocrinien	1	0.3
Total	377	100

Parmi les effets indésirables cutanés, les plus souvent cités sont l'urticaire (43 fois), les éruptions (21 fois), les érythèmes (11 fois). Les médicaments imputés sont essentiellement des antibiotiques (imputés 46 fois). Pour les effets de la classe état général, nous avons retrouvé 15 cas d'oedèmes, 14 de fièvre ; les médicaments le plus souvent imputés étant des antibiotiques (187 cas), et des anticancéreux (11 cas). Les effets altérant les système nerveux central et périphérique sont très diversifiés, celui cité le plus souvent étant les convulsions. Les médicaments les plus souvent imputés pour ces effets sont des médicaments de la classe pneumologie.

c - 2 Gravité et évolution

Les gravités sont les suivantes :

	Inconnu	Non grave	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Séquelle	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
N (total =226)	10	118	88	3	6	1
%	4.4	52.2	38.9	1.3	2.7	0.5

Les évolutions sont :

	Guérison sans séquelles	Guérison avec séquelles	Sujet non rétabli	Décès dû à l'effet indésirable suspecté	Décès, effet indésirable suspecté ou a contribué	Inconnu
N (total =226)	179	3	34	1	1	8
%	79.2	1.4	15.0	0.4	0.4	3.6

c - 3 Les décès

Les fiches où sont reportées un décès sont au nombre de deux.

Un décès a été rapporté chez un enfant de 2 ans après l'administration de ciprofloxacine. Il est précisé dans le commentaire de cette fiche que le décès n'est pas en relation avec le médicament et que ce cas a été relevé au cours d'une enquête prospective de suivi des enfants traités par les quinolones. Le décès est dû à une encéphalopathie chez cet enfant ayant une malformation artérioveineuse.

Un enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique compliquée d'aspergillose pulmonaire est décédé à 3 ans des suites d'une pancréatite aigüe après l'injection de d'asparaginase. Les symptômes sont apparus le lendemain de la deuxième injection évoluant vers le décès 10 jours plus tard. Le médicament est fortement imputé (I3)

c - 4 Médicaments

Le tableau suivant représente les classes médicamenteuses selon le dictionnaire Vidal 1998 retrouvées dans les observations d'une part imputées dans l'effet indésirable ou bien associées.

Médicaments imputés	N	%	Médicaments associés	n
Infectiologie	114	37.1	Infectiologie	21
Pneumologie	30	9.8	Anti-inflammatoires	13
Antalgiques-antispasmodiques	25	8.1	Antalgiques-antispasmodiques	12
Cancérologie-hématologie	18	5.9	Cancérologie	10
Oto-rhino-laryngologie	17	5.5	Gastro-entéro-hépatologie	6
Sang et dérivés	16	5.2	Pneumologie	6
Dermatologie	14	4.6	Cardiologie	4
Psychiatrie	13	4.2	Urologie-néphrologie	3
Anti-inflammatoires	10	3.3	Oto-rhino-laryngologie	2
Anesthésie-réanimation	8	2.6	Anesthésie-réanimation	2
Hémostase	7	2.3	Immunologie et médicaments de la transplantation	1
Neurologie	7	2.3	Neurologie	1
Allergologie	7	2.3	Stomatologie	1
Gastro-entéro-hépatologie	6	2.0		
Ophthalmologie	4	1.3		
Immunologie et médicaments de la transplantation	3	1.0		
Métabolisme, diabète, nutrition	2	0.6		
Cardiologie	2	0.6		
Rhumatologie	2	0.7		
Urologie-néphrologie	1	0.3		
ATU	1	0.3		
Total	307	100		82

Les principes actifs rencontrés dans les trois classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont présentés , ainsi que leur caractère contre-indiqué dans le tableau suivant.

Infectiologie	n	Pneumologie	n	Antalgiques-antispasmodiques	n
Vaccins et sérums	34	Antitussifs	8	Antalgiques non opiacés	23
Vaccins inactivés et anatoxines	30	Antitussifs antihistaminiques	7	Paracétamol	10
Vaccins vivants atténués	4	Antitussifs non opiacés, non antihistaminiques	1	Salicylés	6
Céphalosporines	23	Traitement adjuvants des affections bronchopulmonaires	8	AINS et dérivés	7
1 ^o génération	15	Fluidifiants bronchiques	6	Morphine et morphinomimétiques	2
3 ^o génération	8	Antigénothérapie non spécifique	4		
Pénicillines	22	Bronchodilatateurs et autres antiasthmatiques	4		
Pénicillines V	1	Bronchodilatateurs β_2 stimulants d'action brève	1		
Pénicillines A	20	Bronchodilatateurs β_2 stimulants d'action prolongée	1		
Urédopénicillines	1	Autres traitements préventifs	2		
Macrolides	7				
Association d'antibactériens	7				
Antiparasitaires systémiques	5				
Antipaludiques	2				
Anthelminthiques	3				
Divers antibactériens	5				
Acide fucidique	1				
Rifampicine	1				
Glycopeptide	3				
Quinolones Cl	4				
Sulfamides	3				
Aminosides	1				
Synergistine	1				
Antifongiques	1				
Produits de diagnostic	1				
Total	114		30		25

Les dix principes actifs le plus souvent imputés sont :

Dénomination commune internationale	Classe pharmacologique	n
Hépatite B (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	19
Immunoglobulines humaines polyvalentes	Sang et dérivés <i>Produit sanguin stable</i>	13
Paracétamol	Antalgiques et antispasmodiques	10
Amoxicilline (pénicilline A)	Infectiologie. Pénicilline	10
Amoxicilline+acide clavulanique (pénicilline A + inhibiteur β lactamase)	Infectiologie. Pénicilline	9
Céfaclor (céphalosporine 1 ^o génération)	Infectiologie. Céphalosporines	8
Céfatrizine (céphalosporine 1 ^o génération)	Infectiologie. Céphalosporines	7
Erythromycine, sulfafurazole	Infectiologie. Association d'antibiotiques	7
Acide acétyl salicylique	Antalgiques et antispasmodiques	6
Ibuprofène (AINS et dérivés)	Antalgiques et antispasmodiques	6

Nous avons retrouvé 9 contre-indications concernant 6 médicaments :

- kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien en gel pour application locale) : CI (contre-indiqué) chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit chez un enfant de 37 mois.
- bacitracine, lysozyme, (pastille à sucer, oto-rhino-laryngologie) : CI chez l'enfant de moins de 6 ans. Nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 2 ans.
- Buprénorphine (analgésique opioïde, psychiatrie) : CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 3 ans.
- Chondroïtine (anti-arthrosique, rhumatologie) : CI chez l'enfant de moins de 16 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 40 mois.
- la pholcodine (sirop antitussif) est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 30 mois.
- 1 fluoro-quinolone : la ciprofloxacine: CI chez l'enfant de moins de 15 ans, nous l'avons retrouvé 3 fois prescrite à des enfants de 2 ans et 1 fois à un enfant de 3 ans.

Nous avons retrouvé 3 cas de non respect des recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit :

- Nitroxoline (antibactérien urinaire) : les posologies sont renseignées pour l'enfant à partir de 6 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 5 ans.
- Bromazépan: il est déconseillé dans la rubrique posologie d'utiliser ces comprimés chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 54 mois.
- Pipéracilline-tazobactam (uréidopénicilline) : les posologies sont renseignées pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 5 ans.

d - Résultats chez le grand enfant

Pour cette tranche d'âge, 455 notifications ont été retrouvées. 205 fiches concernent des garçons, 248 des filles et 2 ne renseignent pas le sexe. Le nombre d'effets indésirables déclarés est de 823, ce qui fait une moyenne de 1,8 effets par déclaration

d - 1 Classes d'effets indésirables

Classe d'effets indésirables	n	%
Etat général	168	20.4
Peau et annexes	139	16.9
Système nerveux central et périphérique	104	12.6
Système gastro-intestinal	77	9.4
Réactions locales au traitement	68	8.3
Système nerveux autonome	60	7.3
Appareil cardio-vasculaire général	29	3.6
Appareil visuel	19	2.3
Appareil urinaire	17	2.1
Métabolisme et nutrition	17	2.1
Système ostéo-musculaire	17	2.1
Troubles psychiatriques	16	1.9
Plaquettes, saignements, coagulation	15	1.8
Lignée sanguine blanche et système réticulo-endocrinien	14	1.7
Appareil respiratoire	12	1.5
Foie et voies biliaires	11	1.3
Système vasculaire extra-cardiaque	8	1.0
Mécanismes de défense	7	0.8
Collagène	6	0.7
Lignée sanguine rouge	6	0.7
Péricarde, myocarde, endocarde et valves	4	0.5
Système endocrinien	3	0.4
Troubles fœtaux	2	0.2
Fréquence et rythme cardiaque	1	0.1
Affection du nouveau-né et nourrisson	1	0.1
Appareil génital masculin	1	0.1
Tumeurs	1	0.1
Total	823	100

Parmi les effets de la classe état général, nous retrouvons essentiellement des oedèmes, la fièvre et des céphalées. Le médicament le plus souvent imputé est le vaccin contre l'hépatite B (93 fois). 153 cas de pharmacovigilance parmi les 189 déclarés pour l'enfant de 11 ans concernent la vaccination anti-hépatite B.

Parmi les effets indésirables cutanés, nous retrouvons le plus souvent des urticaires, les médicaments le plus fréquemment imputés étant les antibiotiques.

d - 2 Gravité et évolution

Les gravités sont les suivantes :

	Inconnu	Non grave	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Séquelle	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
N (total =455)	17	323	103	4	7	1
%	3.8	71.0	22.6	0.9	1.5	0.2

Les évolutions sont :

	Guérisons sans séquelles	Guérison avec séquelles	Sujet non rétabli	Décès dû à l'effet indésirable suspecté	Décès, effet indésirable suspecté ou a contribué	Inconnu	Non renseigné
N (total =455)	374	6	46	1	1	26	1
%	82.2	1.3	10.1	0.2	0.2	5.7	0.3

d - 3 Les décès

Les fiches où sont reportées un décès sont au nombre de deux.

Un enfant âgé de 9 ans a présenté une crise d'asthme avec œdème laryngé 15 minutes après l'injection d'allergènes. Il a été victime ensuite d'une crise d'épilepsie, puis est décédé suite à un arrêt cardio-respiratoire.

Un décès a été décrit chez un enfant qui était sous ceftazidime, oxacilline, amikacine, amphotéricine B, propacétamol et chlorpromazine. Cet enfant avait été hospitalisé à la suite d'un accident de la voie publique ayant entraîné un traumatisme crânien. L'antibiothérapie avait été instaurée devant la survenue d'une hyperthermie. Une pancytopenie est ensuite survenue. L'enfant est décédé par arrêt cardiaque dans un contexte d'hyperthermie inexplicquée.

d - 4 Médicaments

Le tableau suivant représente les classes médicamenteuses selon le dictionnaire Vidal 1998 retrouvées dans les observations d'une part imputées dans l'effet indésirable ou bien associées.

Médicaments imputés	N	%	Médicaments associés	n
Infectiologie	305	52.2	Cancérologie	24
Cancérologie-hématologie	40	6.8	Infectiologie	18
Antalgiques-antispasmodiques	31	5.3	Pneumologie	11
Gastro-entéro-hépatologie	29	5.0	Anti-inflammatoires	11
Sang et dérivés	24	4.1	Antalgiques-antispasmodiques	10
Pneumologie	22	3.7	Neurologie	9
Allergologie	19	3.2	Allergologie	5
Neurologie	18	3.1	Psychiatrie	3
Anti-inflammatoires	17	2.9	Cardiologie	3
Endocrinologie	14	2.4	Anesthésie-réanimation	2
Rhumatologie	10	1.7	Métabolisme, diabète, nutrition	2
Dermatologie	8	1.4	Immunologie et médicaments de la transplantation	2
Psychiatrie	7	1.2	Endocrinologie	2
Hémostase	7	1.2	Homéopathie	2
Oto-rhino-laryngologie	6	1.0	Dermatologie	1
Anesthésie-réanimation	6	1.0	Oto-rhino-laryngologie	1
Immunologie et médicaments de la transplantation	4	0.7		
Métabolisme, diabète, nutrition	4	0.7		
Stomatologie	2	0.3		
Ophthalmologie	1	0.2		
Cardiologie	1	0.2		
Urologie-néphrologie	1	0.2		
Gynécologie	1	0.2		
Produits de contraste	1	0.2		
Essai clinique	1	0.2		
ATU	1	0.2		
Divers	4	0.7		
Total	584	100		106

Les principes actifs rencontrés dans les trois classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont présentés , ainsi que leur caractère contre-indiqué dans le tableau suivant.

Infectiologie	n	Cancéro-hématologie	n	Antalgiques-antispasmodiques	n
Vaccins et sérums	218	Cytotoxiques	40	Antalgiques non opiacés	27
Vaccins inactivés et anatoxines	200	Antimétabolites	12	Paracétamol	16
Vaccins vivants atténués	18	Agents du fuseau	11	Salicylés	11
Céphalosporines	24	Agents interagissant avec l'ADN	5	Morphine et morphinomimétiques	2
1 ^o génération	16	Asparaginase	8	Antispasmodiques	2
2 ^o génération	1	Inhibiteurs des topo-isomérase	3		
3 ^o génération	7	Hydroxycarbamide	1		
Pénicillines	20				
Pénicillines V	1				
Pénicillines M	3				
Pénicillines A	15				
Urédopénicillines	1				
Autres bêta-lactamines	1				
Macrolides	6				
Sida	6				
Antiparasitaires systémiques	6				
Antipaludique	4				
Antihelminthiques	2				
Divers antibactériens	5				
Acide fucidique	1				
Glycopeptides	4				
Quinolones CI	5				
Sulfamides	4				
Antifongiques	4				
Produits de diagnostic	3				
Antituberculeux	1				
Aminosides	1				
Polymyxines	1				
Total	305		40		31

Les dix principes actifs le plus souvent imputés sont :

Dénomination commune internationale	Classe pharmacologique	n
Hépatite B (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	178
Immunoglobulines humaines polyvalentes	Sang et dérivés. Produit sanguin stable	18
Paracétamol	Antalgiques et antispasmodiques	16
Vaccin BCG Pasteur	Infectiologie. Vaccins	12
Acide acétyl salicylique	Antalgiques et antispasmodiques	11
Métoclopramide	Gastro-entéro-hépatologie	10
Vincristine	Antagoniste de la dopamine Cancérologie-hématologie Agent du fuseau	10
Méthotrexate (antifolique)	Cancérologie-hématologie Antimétabolite	9
Asparaginase	Cancérologie-hématologie	8
Vaccin DTP	Infectiologie. Vaccins	8
Amoxicilline (pénicilline A)	Infectiologie. Pénicilline	8
Céfatrizine (céphalosporine 1 ^o génération)	Infectiologie. Céphalosporines	8

Nous avons retrouvé 8 contre-indications concernant 3 médicaments, ils sont tous imputés :

- kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien en gel pour application locale) :CI (contre-indiqué)chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 8 ans, à un enfant de 9 ans et à 3 enfants de 11 ans.
- 2 fluoro-quinolones : ciprofloxacine, ofloxacine CI chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous avons retrouvé 2 prescriptions de ciprofloxacine chez un enfant de 8 ans et 2 chez l'enfant de 9 ans, une d'ofloxacine chez un enfant de 7 ans.

Nous avons retrouvé 7 cas de non respect des recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit :

- Paracétamol FEBRECTOL[®] (antalgique) : les posologies sont renseignées pour l'enfant à partir de 12 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 10 ans .
- Pipéracilline-tazobactam (uréidopénicilline) : les posologies sont renseignées pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 10 ans.
- Isoniazide-rifampicine: il est indiqué dans la rubrique mode d'administration qu'il est réservé à l'adulte de plus de 50 kg. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 10 ans.
- Thicolchicoside: il est indiqué dans la rubrique posologie qu'il est réservé à l'adulte. Nous l'avons prescrit à un enfant de 8 ans.
- Ambroxol: il est indiqué dans la rubrique posologie qu'il est réservé à l'adulte. Nous l'avons retrouvé prescrit à un enfant de 6 ans.

e - Résultats chez l'adolescent

Pour cette tranche d'âge, 334 notifications ont été retrouvées. 145 fiches concernent des garçons, 189 des filles. Le nombre d'effets indésirables déclarés est de 578, ce qui fait une moyenne de 1,7 effets par déclaration.

e - 1 Classes d'effets indésirables

Classe d'effets indésirables	n	%
Etat général	91	15.8
Système nerveux central et périphérique	90	15.6
Peau et annexes	85	14.7
Système gastro-intestinal	42	7.3
Réactions locales au traitement	39	6.8
Système nerveux autonome	31	5.4
Plaquettes, saignements, coagulation	31	5.4
Appareil urinaire	24	4.2
Lignée sanguine blanche et système réticulo-endocrinien	19	3.3
Appareil cardio-vasculaire général	18	3.1
Système ostéo-musculaire	17	2.9
Foie et voies biliaires	14	2.4
Appareil visuel	10	1.7
Troubles psychiatriques	8	1.4
Mécanismes de défense	8	1.4
Métabolisme et nutrition	7	1.2
Lignée sanguine rouge	7	1.2
Appareil respiratoire	6	1.0
Système vasculaire extra-cardiaque	6	1.0
Tumeurs	6	1.0
Fréquence et rythme cardiaque	5	0.9
Collagène	3	0.5
Système endocrinien	3	0.5
Péricarde, myocarde, endocarde et valves	2	0.3
Termes secondaires	2	0.3
Appareil génital féminin	2	0.3
Appareil génital masculin	1	0.2
Appareil cochléaire et vestibulaire	1	0.2
Total	578	100

e - 2 Gravité et évolution

Les gravités sont les suivantes :

	Inconnu	Non grave	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Séquelle	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
N (total =334)	10	194	116	6	5	3
	3	58.1	34.7	1.8	1.5	0.9

Les évolutions sont :

	Guérisons sans séquelles	Guérison avec séquelles	Sujet non rétabli	Décès dû à l'effet indésirable suspecté	Décès, effet indésirable suspecté ou a contribué	Décès sans rapport avec l'effet indésirable	Inconnue
N (total =334)	249	11	46	3	1	1	23
%	74.5	3.3	13.8	0.9	0.3	0.3	6.9

e - 3 Les décès

Les fiches où sont reportées un décès sont au nombre de quatre.

Un enfant de 12 ans est décédé de défaillance cardiaque faisant suite à une insuffisance hépatique après qu'il lui ait été administré de l'aspirine et des immunoglobulines anti-Hbs. 3 hypothèses ont été posées : l'enfant a pu être victime d'un syndrome de Reye ou une hépatite fulminante a pu se déclarer suite à la vaccination ou bien encore l'enfant a été victime d'une maladie métabolique rare.

3 décès ont été décrits chez des enfants de 15 ans après vaccination contre l'hépatite B. Le premier est dû à une hépatite fulminante survenue chez un garçon 10 mois après la dernière des 3 vaccinations réalisées à 1 mois d'intervalle.

Le second enfant a présenté une aplasie médullaire idiopathique un mois après la deuxième injection. Deux ans et demi plus tard, il reçoit une greffe de moelle. Il décède 4 mois plus tard d'une aspergillose cérébrale.

Le dernier décès est dû à un adénocarcinome hépatique diagnostiqué 11 mois après la dernière vaccination réalisée selon le protocole classique (3 injections à un mois d'intervalle).

e - 4 Médicaments

Le tableau suivant représente les classes médicamenteuses selon le dictionnaire Vidal 1998 retrouvées dans les observations d'une part imputées dans l'effet indésirable ou bien associées.

Médicaments imputés	N	%	Médicaments associés	n
Infectiologie	221	51.5	Infectiologie	14
Cancérologie-hématologie	23	5.4	Antalgiques-antispasmodiques	10
Psychiatrie	22	5.1	Cancérologie	9
Gastro-entéro-hépatologie	20	4.7	Psychiatrie	8
Neurologie	20	4.7	Anesthésie-réanimation	8
Antalgiques-antispasmodiques	17	4.0	Anti-inflammatoires	6
Anti-inflammatoires	17	4.0	Pneumologie	3
Pneumologie	15	3.5	Allergologie	3
Anesthésie-réanimation	14	3.3	Neurologie	3
Sang et dérivés	9	2.1	Oto-rhino-laryngologie	2
Allergologie	9	2.1	Cardiologie	2
Dermatologie	8	1.9	Gastro-entéro-hépatologie	2
Endocrinologie	7	1.6	Immunologie et médicaments de la transplantation	2
Cardiologie	6	1.4	Dermatologie	2
Rhumatologie	5	1.2	Métabolisme, diabète, nutrition	2
Hémostase	4	0.9	Rhumatologie	1
Immunologie et médicaments de la transplantation	3	0.7		
Urologie-néphrologie	3	0.7		
Oto-rhino-laryngologie	1	0.2		
Métabolisme, diabète, nutrition	1	0.2		
Stomatologie	1	0.2		
Ophtalmologie	1	0.2		
Homéopathie	1	0.2		
Divers	1	0.2		
Total	429	100		77

Les principes actifs rencontrés dans les trois classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont présentés , ainsi que leur caractère contre-indiqué dans le tableau suivant.

Infectiologie	n	Cancéro-hématologie	n	Psychiatrie	n
Vaccins et sérums	154	Agents interagissant avec l'ADN	5	Neuroleptiques	11
<i>Vaccins inactivés et anatoxines</i>	146	<i>Organoplatines</i>	3	<i>Phénothiazines</i>	5
<i>Vaccins vivants atténués</i>	8	<i>Alkylants</i>	1	<i>Butyrophénones</i>	3
Cyclines	16	<i>Donneur de méthyl</i>	1	<i>Benzamides</i>	1
Céphalosporines	9	Antimétabolites	4	<i>Autres neuroleptiques</i>	2
<i>1^o génération</i>	4	<i>Antifoliques</i>	4	Antidépresseurs	5
<i>3^o génération</i>	5	<i>Asparaginase</i>	4	<i>Imipraminiques</i>	2
Pénicillines	7	Inhibiteurs des topoisomérases II	3	<i>Inhibiteur de la recapture de la sérotonine</i>	3
<i>Pénicillines M</i>	2	Agents du fuseau	2	Anxiolytiques	2
<i>Pénicillines A</i>	5	Antiémétiques	2	Sédatifs	2
Antiparasitaires systémiques	6	Chimioprotecteurs	2	Hypnotiques	1
<i>Antipaludiques</i>	6	Antianémiques(folinates)	1	Normothymiques	1
Macrolides	5				
Sulfamides	5				
Aminosides	3				
Quinolones CI	4				
Sida	3				
Produits de diagnostic	3				
Divers antibactériens	1				
<i>Glycopeptides</i>	1				
Association d'antibactériens	1				
Antituberculeux	1				
Lincosamide	1				
Phénicolés	1				
Antiviraux	1				
Total	221		23		22

Les dix principes actifs le plus souvent imputés sont :

Dénomination commune internationale	Classe pharmacologique	n
Hépatite B (vaccin)	Infectiologie. Vaccins	134
Métoclopramide	Gastro-entéro-hépatologie	13
	<i>Antagoniste de la dopamine</i>	
Mynocycline	Infectiologie Cyclines	11
Carbamazépine	Neurologie Antiépileptique	6
Paracétamol	Antalgiques et antispasmodiques	6
Acide niflurique	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	6
Doxycycline	Infectiologie Cyclines	5
Diphthérie Tétanos Polio	Infectiologie. Vaccins	5
Rougeole, Oreillons, Rubéole	Infectiologie. Vaccins	5
Valproate de sodium	Neurologie Antiépileptique	5

Nous avons retrouvé 12 contre-indications concernant 9 médicaments :

- Paroxétine (antidépresseur) :CI (contre-indiqué)chez l'enfant de moins de 15ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 14 ans.
- Fluvoxamine (antidépresseur) : CI chez l'enfant de moins de 15ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 13 ans.
- Zopiclone (hypnotique) : CI chez l'enfant de moins de 15ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 14 ans.
- une association d'antalgiques : dextropropoxyphène,paracétamol,caféine) :CI chez l'enfant de moins de 15ans, nous l'avons retrouvé 1 fois chez un enfant de 14 ans.
- Nous avons retrouvé 4 prescriptions de fluoro-quinolones (qui sont contre-indiquées chez l'enfant) : 2 prescriptions de ciprofloxacine à l'âge de 12 ans, 1 de péflacine à l'âge de 13 ans et 1 de norfloxacine à l'âge de 14 ans.
- kétoprofène (anti-inflammatoire non stéroïdien en gel pour application locale) :CI chez l'enfant de moins de 15 ans. Nous l'avons retrouvé 2 fois chez des enfants de 13 ans.
- Amifostine (chimioprotecteur) : CI chez l'enfant. Nous l'avons retrouvé 2 fois chez des enfants de 14 ans.

Nous avons retrouvé 3 cas de non respect des recommandations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit :

- Loxapine (neuroleptique) : il est indiqué dans la rubrique posologie qu'il est réservé à l'adulte. Nous l'avons retrouvé prescrit 1 fois chez un enfant de 12 ans.
- Ibuprofène : il est indiqué dans la rubrique posologie qu'il est réservé à l'adulte. Nous l'avons retrouvé prescrit chez 2 enfants, l'un de 13 ans, l'autre de 14 ans.

4 - Effets indésirables particuliers

Nous avons plus particulièrement prêté attention à certains effets graves des classes d'effets les plus souvent retrouvées et à certains médicaments plus spécifiquement utilisés en pédiatrie ou ayant fait l'objet de récentes enquêtes de pharmacovigilance.

a - Effets graves cutanés

a - 1 Syndrome de Stevens-Johnson

Nous en avons retrouvé 5 sous les termes « Stevens-Johnson » et « nécrolyse épidermique toxique » (le nombre total déclarés en 1998 étant de 92).

Les médicaments imputés sont respectivement le clofoctol et la méquitazine chez un enfant de 13 mois, l'association sulfafurazole-érythromycine chez un enfant d'un an, la lamotrigine chez un enfant de 1 an; l'amoxicilline, l'alpha-amylase, et la prednisolone chez un enfant de 8 ans ; et la carbamazépine chez un enfant de 15 ans.

a - 2 Eruptions bulleuses

Nous en avons retrouvé 4 (le nombre total en 1998 étant de 114).

Les médicaments imputés sont l'amoxicilline chez un enfant de 9 mois, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine chez un enfant de 3 ans ; le proguanil et la chloroquine chez un enfant de 4 ans ; l'acétylcystéine et la roxithromycine dans le dernier cas.

a - 3 Syndrome de Lyell

Nous en avons retrouvé 2 (le nombre total de syndromes de Lyell déclarés en 1998 étant de 44), l'un avec de la clarithromycine chez un enfant de 3 ans et l'autre avec de l'aspirine et de l'amoxicilline chez un enfant de 7 ans.

b - Effet grave altérant l'état général : la maladie sérique

Parmi 26 maladies sériques d'origine médicamenteuse enregistrées dans la banque nationale de pharmacovigilance en 1998, 9 sont décrites chez l'enfant (34,6%). Les médicaments imputés sont des céphalosporines de première génération dans 8 cas et de

l'amoxicilline dans un cas. L'âge des enfants varie de 15 mois pour le plus jeune à 3 ans pour le plus vieux.

c - Effets indésirables plus spécifiquement décrits chez l'enfant

Nous nous sommes intéressés à certains effets indésirables dûs à des médicaments plus spécifiquement prescrits chez l'enfant : troubles du rythme cardiaque et diphémanil méthyl sulfate, méningite, thrombopénies et vaccin ROR®, à certains effets indésirables spécifiques de l'enfant : le syndrome de Reye dû à l'aspirine, les effets indésirables articulaires des fluoro-quinolones, le risque de cancer associé à la vitamine K administrée par voie intra-musculaire. Nous avons également porté notre attention à certains médicaments ayant fait récemment l'objet de surveillance étroite par les centres de pharmacovigilance en raison d'effets graves ou fréquents chez l'enfant : l'oxybutinine (76).

Le diphémanil méthyl sulfate

Ce médicament a été retrouvé dans 5 déclarations et imputé 4 fois. Des troubles du rythme (tachycardie et bradycardie sont décrits à 2 reprises).

Le vaccin ROR®

Nous l'avons retrouvé imputé 28 fois. Nous avons retrouvé un cas de une méningite, 2 cas de thrombopénies et 1 cas de purpura thrombopénique.

Oxybutinine

Nous ne l'avons retrouvé qu'une fois chez un enfant de 8 ans, les effets indésirables décrits sont des hallucinations, la peur et une mydriase.

Les fluoro-quinolones ont été imputées 16 fois, des effets indésirables articulaires ne sont décrits que dans 1 cas.

Nous n'avons retrouvé aucun cas de syndrome de Reye. Nous avons retrouvé la vitamine K imputée 1 fois pour l'effet indésirable sclérose au point d'injection.

5 - En conclusion

Répartition par tranche d'âge.

Les âges où le nombre de notifications est le plus grand sont respectivement l'âge de 11 ans, la tranche d'âge de 0 à 1 an puis l'âge de 12 ans. Le nombre de notifications par année de vie de l'enfant pour les autres années varie peu d'une année à l'autre.

Le nombre de notifications concerne davantage des garçons jusqu'à la tranche d'âge petit enfant incluse, puis la tendance s'inverse.

Les effets indésirables ne sont pas graves dans la majorité des cas, sauf chez le nouveau-né où la gravité la plus souvent retrouvée est l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation. Ils évoluent le plus souvent vers la guérison sans séquelles.

Dans l'ensemble (sauf chez le nouveau-né), les classes d'effets indésirables qui arrivent en tête chez l'enfant sont des effets cutanés, des altérations de l'état général, des troubles du système nerveux central et périphériques et des effets gastro-intestinaux.

Les médicaments le plus souvent imputés font partie de la classe infectiologie et sont les antibiotiques et les vaccins, sauf chez le nouveau-né où il s'agit de médicaments de la classe cardiologie ou psychiatrie.

Les classes pharmaco-thérapeutiques retrouvées systématiquement dans les cinq premières pour les autres tranches d'âge sont l'infectiologie, la gastro-entéro-hépatologie, les antalgiques-antispasmodiques. A partir de la tranche d'âge petit enfant, la classe cancéro-hématologie fait partie également des cinq premières citées. La classe psychiatrie citée chez le nouveau-né est retrouvée en troisième position chez l'adolescent.

Les contre-indications et utilisations en dehors des recommandations retrouvées sont sensiblement toujours les mêmes : il s'agit essentiellement de l'utilisation des fluoro-quinolones et de l'utilisation de psychotropes ou de certains anti-inflammatoires.

C – Discussion

1 - Incidence des effets indésirables dans la population pédiatrique

les notifications chez l'enfant représentent 8,1% de l'ensemble des notifications spontanées de l'année 1998 retrouvées avec l'effet « effet indésirable » (1244 notifications en pédiatrie pour 15340 notifications au total). Deux études réalisées avec la même méthodologie que la notre à partir de banques de données de pharmacovigilance, l'une en Hollande en 1991 par Meyboom et al (75) et l'autre en Italie par PM Cutraneo et al (91) en 1998. Dans la première, l'incidence de notifications en pédiatrie est de 4,5%, dans la seconde elle est de 12,7%. Comme pour les études de prescription chez l'enfant (60), nous pouvons constater une différence entre un pays d'Europe du nord et un pays d'Europe du sud. Le nombre de prescriptions et le nombre de principes actifs par prescription étant supérieur dans les pays d'Europe du sud pour la population pédiatrique, il n'est pas étonnant qu'il soit corrélé à une augmentation d'effets indésirables. Nous ne disposons malheureusement pas d'études françaises identiques pour pouvoir comparer.

Le nombre de notifications spontanées culmine pour les enfants âgés de 11 ans et 12 ans, avec une prédominance des vaccins contre l'hépatite B dans les médicaments imputés. Celle-ci est liée d'une part à la campagne de vaccination contre l'hépatite B systématique à l'entrée en sixième instaurée en France après que l'OMS ait fixé en 1994 comme objectif « la réduction de 80% de nouveaux cas de porteurs de virus parmi les enfants d'ici 2001 » et d'autre part à l'importance apportée par les médias et l'association REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B) aux effets indésirables de la vaccination, notamment aux risques d'atteintes démyélinisantes (94).

Les effets indésirables restent néanmoins moins nombreux que dans la population adulte si l'on s'en tient à la proportion que représente la population de notre étude parmi l'ensemble de la population française. En effet, selon les données de l'Institut

National des Etudes Démographiques, les enfants représentent 20.2% de la population générale en 1998.

2 - Répartition des notifications en fonction du sexe

Les notifications concernent en majorité des garçons parmi les nouveau-nés, les nourrissons et les petits enfants. Cette tendance s'inverse à partir de la tranche d'âge « grand enfant ». Nos résultats sont en concordance avec ceux de l'étude de Mann (95) où pendant 2 années consécutives, 1988 et 1989, le nombre de notifications spontanées pour les groupes d'enfants âgés de 0 à 4 ans et de 5 à 9 ans concernaient essentiellement des garçons. La tendance s'inverse dès le groupe d'âge supérieur pour retrouver celle décrite chez les adultes c'est-à-dire un nombre de déclarations de pharmacovigilance supérieur dans la population féminine (95,96). Dans l'étude de Martinez-Mir(85) concernant les effets indésirables chez les enfants hospitalisés, les effets indésirables étaient en revanche plus nombreux pour l'ensemble de la population chez les filles. A partir de la même population, les auteurs ont analysé les effets indésirables ayant conduit à une hospitalisation et n'ont pas trouvé de différence selon le sexe de l'enfant.

Cette prédominance féminine est souvent corrélée à une plus forte consommation médicamenteuse de la part de cette population. Inversement, la fréquence plus importante des garçons pour les premiers âges de la vie est cohérente avec les données sur la consommation médicamenteuse ou la morbidité chez le petit garçon (64)

3 - Gravité, évolution, décès

Les effets graves représentent 37.5% des observations pour l'ensemble de la population considérée.

Leur fréquence est la plus élevée chez le nouveau-né (80.5%) avec 58.3% d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation. Les nouveau-né et nourrissons sont plus exposés au risque de décès, ce qui correspond à ce qui a été retrouvé dans l'étude de Kramer (90) réalisée chez des enfants en ambulatoire où le risque de

présenter un effet était supérieur avant l'âge d'un an. En revanche, Martinez (87) n'a pas mis en évidence de différence dans la fréquence des effets indésirables avant et après l'âge d'un an. L'analyse des données issues de la banque nationale de pharmacovigilance peut être affectée d'éventuels biais tels que la sous-notification ou la sur-notification. Pour cette tranche, nous pouvons devant la petite taille de cette population évoquer un biais dû à une sous-notification, les effets graves ayant été peut-être plus systématiquement déclarés que les effets non graves.

Le pourcentage d'effets indésirables graves chez le nouveau-né et le nourrisson est supérieur à celui qu'avait trouvé Aranda dans son étude publiée en 1982 (39,7%). Pour les décès, nous avons également retrouvé un pourcentage supérieur à ce même auteur (5% contre 3,7%) (81). Notre échantillon est beaucoup plus petit (36 au lieu de 200) et est donc de ce fait peut-être moins représentatif de la population en général. Aranda avait réalisé son étude en milieu hospitalier et n'était pas gêné par le biais de recrutement qui a pu affecter notre étude.

Nous n'avons pas connaissance des mécanismes qui sont entrés en jeu dans l'apparition de l'effet indésirable, mais nous pouvons raisonnablement penser que cette forte incidence d'effet indésirable médicamenteux chez l'enfant est liée à l'immaturation métabolique propre à cette tranche d'âge. En effet, dans son étude portant sur les effets indésirables de 200 nouveau-nés hospitalisés, Aranda avait mis en évidence que le mécanisme des effets indésirables souvent élucidé n'était pas comme chez l'adulte un effet pharmacologique collatéral du médicament mais un surdosage ou une potentialisation des propriétés pharmacologiques du médicament.

Les décès

Parmi les décès enregistrés dans la banque, la grande majorité semble être davantage liée à la gravité de la pathologie traitée qu'à la prise du médicament sauf pour les observations suivantes.

Une séroconversion vis à vis du cytomégalo virus (CMV) a été suspectée chez une enfant à qui il a été administrée de l'albumine. Un purpura thrombopénique a été diagnostiqué chez cette enfant née prématurée et anémiée après l'administration d'albumine et de culots globulaires. Une sérologie positive vis à vis du CMV a été

diagnostiquée lors du bilan étiologique du purpura thrombopénique alors que la mère était mère séronégative vis à vis du même virus. L'enfant est décédée d'insuffisance hépatique. Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsqu'un médicament dérivé du sang est perfusé, mais ce risque est extrêmement faible. L'enfant avait également reçu des culots globulaires qui eux aussi présentent le même risque. L'imputabilité du médicament est douteuse.

L'asparaginase est fortement imputée dans la survenue du décès d'un enfant après pancréatite aiguë. Cet effet indésirable est connu et figure dans le résumé des caractéristiques du produit du dictionnaire Vidal.

Un choc anaphylactique a conduit au décès d'un enfant suite à l'injection d'allergènes. Là aussi, cet effet est connu et mentionné comme rare dans le dictionnaire Vidal.

Trois décès d'imputabilité douteuse ont été déclarés suite à de vaccination contre l'hépatite B chez des enfants de 15 ans. Ces décès ont fait suite respectivement à une aplasie médullaire, à une hépatite fulminante, et à un adénocarcinome hépatique. Niu et al (98) ont analysé les effets indésirables des vaccins anti-hépatite B déclarés aux Etats-Unis entre 1991 et 1994 à partir d'une banque où sont enregistrés tous les effets indésirables des vaccins. Parmi 12520 cas reportés pour ce type de vaccin dont la plupart ne sont pas graves, un seul décès a une origine commune avec ceux que nous avons retrouvé : un décès dû à une hépatite fulminante.

4 - Les classes d'effets indésirables

Hormis chez le nouveau-né, les quatre classes d'effets indésirables concernent la peau et les annexes, les altérations de l'état général, le système nerveux et l'appareil gastro-intestinal. Nous retrouvons les mêmes résultats dans d'autres études (75,81,84,85,87) réalisées chez les enfants hospitalisés, ambulatoires ou à partir de banques de données. Les effets sont la plupart du temps de type « attendu ». En effet, la majorité des atteintes cutanées font suite à l'administration d'antibiotiques, l'altération de l'état général est le plus souvent dûe à l'administration de vaccins ou de chimiothérapie anticancéreuse. Les effets indésirables cutanés sont les premiers cités chez le nourrisson et le petit enfant. Nous sommes en accord avec les résultats de Huang qui

retrouve la majorité des rash cutanés dûs aux antibiotiques chez l'enfant avant l'âge de 3 ans(98). Il en est de même pour les atteintes digestives.

Dans notre travail, nous avons plus particulièrement porté notre attention sur 2 catégories d'effets indésirables graves : les atteintes cutanées graves et la maladie pseudo-sérique.

a - Les effets graves cutanés

Parmi les 5 cas de syndromes de Stevens-Johnson déclarés (5.4% de l'ensemble des cas de syndromes de Stevens-Johnson déclarés dans la banque nationale de pharmacovigilance en 1998), 2 sont dûs à des anticonvulsivants, 1 à un antibiotique de la famille des sulfamides, 1 à l'administration concomitante d'amoxicilline et de prednisolone, et 1 à l'administration de clofoctol et méquitazine.

Une étude cas-témoin a été réalisée à partir de données françaises, italiennes, allemandes et portugaises en 1995 en prenant comme cas les malades hospitalisés pour ce syndrome et comme témoins des malades hospitalisés pour une autre raison. Le nombre de patients souffrant de ce syndrome était de 245, le nombre de témoins était de 1147. Il a été montré que pour les médicaments prescrits sur de courtes périodes, le risque de présenter ce syndrome associé au médicament était supérieur pour les sulfamides, la chlormézanone, les pénicillines du groupe A et les céphalosporines. Pour les médicaments prescrits plutôt de façon chronique, le risque a été montré comme étant supérieur avec les anti-épileptiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les corticoïdes (99,100).

Hormis pour le cas où sont imputés le clofoctol et la méquitazine, les déclarations de syndromes de Stevens-Johnson que nous avons retrouvés sont liés à des médicaments dits « à risque ».

Lors du métabolisme de ces médicaments, il se forme un métabolite normalement éliminé mais qui ne l'est pas chez certains individus ne pouvant achever son métabolisme en raison d'un déficit d'origine génétique. Ce métabolite se lie de façon

covalente aux protéines en induisant une réponse immunitaire, aboutissant à l'effet indésirable cutané(99).

Les autres atteintes cutanées ; syndromes de Lyell, éruptions bulleuses, sont dans la majorité des cas dues à des antibiotiques. Ils représentent respectivement 4,5%, 3,5%, des cas déclarés dans la banque nationale de pharmacovigilance pour les mêmes effets en1998.

b - La pseudo-maladie sérique

Un tableau clinique comportant à la fois une hyperthermie, un rash cutané (le plus souvent un urticaire) et des arthralgies survenant 1 à 3 semaines après le début du traitement médicamenteux la caractérise. D'autres symptômes peuvent compléter ce tableau tels qu'une lymphadénopathie, et une éosinophilie. En revanche, ce qui la distingue de la maladie sérique proprement dite, c'est l'absence d'immuns complexes circulants, d'hypocomplémentinémie et d'atteintes rénales.

Neuf cas de maladies sériques ont été déclarées en 1998 chez l'enfant, ce qui représente 34,6% de l'ensemble des maladies sériques saisies dans la banque nationale de pharmacovigilance en 1998. Les médicaments imputés sont tous des antibiotiques. Les céphalosporines de première génération étaient imputées dans 8 cas sur 9 le céfador 7 fois, la céfatrizine 1 fois. L'amoxicilline est imputée dans le dernier cas. Le mécanisme de cet effet n'est pas encore bien élucidé, l'origine en serait une réaction inflammatoire induite par la liaison d'un métabolite aux protéines tissulaires. Le céfador a fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance en 1991 qui a conduit à la mention dans la monographie du Vidal de cet effet (100,102)

5 - Les médicaments

Nous retrouvons chez le nourrisson, le petit enfant et le grand enfant des expositions médicamenteuses liées aux classes le plus fréquemment prescrites à ces âges de la vie, c'est-à-dire les classes infectiologie, gastro-entéro-hépatologie, antalgiques, pneumologie, anti-inflammatoires, oto-rhino-laryngologie. La période de l'adolescence se distingue par l'apparition parmi les médicaments les plus souvent imputés des médicaments de la classe psychiatrie et neurologie. A partir de la tranche d'âge petit enfant, les anti-cancéreux font partie des médicaments les plus imputés. Ils ne font eux pas partie des médicaments les plus souvent prescrits chez l'enfant, le risque de générer un ou des effet(s) indésirable(s) lors de leur utilisation est élevé et l'on comprend aisément pourquoi ils sont souvent imputés.

Hormis pour les anticancéreux, nous pouvons raisonnablement penser que les classes médicamenteuses le plus souvent retrouvées imputées sont aussi les plus prescrites chez l'enfant.

a - Les psychotropes chez l'adolescent

Nous retrouvons une part élevée d'effets indésirables dus aux médicaments de la classe psychiatrie élevée chez l'adolescent. Les phénothiazines sont les médicaments les plus souvent cités parmi cette classe. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces médicaments interagissent avec de nombreux neurotransmetteurs ; il en résulte que leur utilisation est liée avec une fréquence élevée à l'apparition d'effets indésirables tels que entre autres des troubles extra-pyramidaux, l'hyperthermie maligne, une cardiotoxicité (104).

Les antidépresseurs arrivent en seconde position. Cela est corrélable à une plus grande prévalence des épisodes majeurs dépressifs chez l'adolescent par rapport à l'ensemble de la population pédiatrique (la prévalence des épisodes majeurs dépressifs est estimée à 2 % l'enfant et entre 4 et 8% chez l'adolescent (105). Une analyse des prescriptions médicamenteuses réalisée au Danemark (106) réalisée en 1997 a retrouvé l'adolescent

comme le plus grand consommateur de psychotropes parmi toutes les tranches d'âge pédiatriques.

Parmi les antidépresseurs, nous retrouvons davantage d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; ils sont décrits dans la littérature comme étant les antidépresseurs les plus souvent utilisés chez l'enfant en dépit de l'absence d'études ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité dans cette tranche d'âge. (105).

b - Les antibiotiques dans l'ensemble des prescriptions chez l'enfant

Comme nous avons pu le constater dans les études publiées sur la prescription chez l'enfant, les antibiotiques représentent la classe pharmacothérapeutique la plus souvent prescrite (de 18.7 à 30%, le pourcentage de 30% étant le plus souvent retrouvé en ambulatoire et 35 % chez les enfants hospitalisés) (107,108). En France, selon une étude du CREDES (107), les anti-infectieux représentent 21 % des prescriptions chez l'enfant de moins de 16 ans. Dans les études publiées sur les effets indésirables chez l'enfant, les antibiotiques sont également les médicaments les plus souvent imputés. Nous retrouvons la même prédominance dans notre étude. Nous pouvons corrélérer ces résultats à une probable prédominance des antibiotiques parmi l'ensemble des prescriptions chez l'enfant. De nombreux auteurs se sont intéressés à la pertinence de ces prescriptions et aux risques qu'elles pouvaient engendrer. Certains auteurs s'accordent à remettre en cause la rationalité de ces prescriptions et pensent que 50 % des prescriptions sont inappropriées (110). En effet, ils pensent que la majorité des infections chez l'enfant en ambulatoire sont d'origine virale(65,108), et que moins d'un tiers des patients présentent une infection bactérienne justifiant une antibiothérapie. Par exemple, il est maintenant clairement établi que le traitement symptomatique des diarrhées aiguës pourrait être une simple réhydratation orale dans 90 % des cas et que l'utilisation des antibiotiques dans cette indication n'est pas toujours justifiée (108). Une étude française publiée sur le suivi des prescriptions d'antibiotiques réalisée dans le Loiret pendant 5 mois a montré que des 36 % des prescriptions avaient pour origine des infections respiratoires ayant une étiologie

probablement virale(65). D'autres auteurs ont mis en évidence la difficulté qu'ont les médecins à différencier l'étiologie virale ou bactérienne des infections respiratoires aériennes des voies supérieures qui s'accompagnent de toux (112).

Les principaux diagnostics qui généraient les prescriptions d'antibiotiques dans les années 80 étaient les affections des voies aériennes supérieures, les otites moyennes, les bronchites, les pharyngites et l'acné. En 1992, il s'est avéré que les otites sont passées en tête (50%) des diagnostics à l'origine des prescriptions d'antibiotiques chez l'enfant (109,114). Les nouvelles habitudes de vie peuvent expliquer en partie cette augmentation. Les enfants sont de plus en plus nombreux à fréquenter les crèches et garderies et de ce fait, ils sont davantage exposés au risque de contagion pour les infections respiratoires qui elles même favorisent le développement des otites. Le mode de vie des parents intervient également dans l'augmentation des prescriptions antibiotiques. Le diagnostic des maladies respiratoires et des otites est difficile à poser, il requiert des examens coûteux et invasifs et nécessiterait parfois plusieurs visites pour l'établir. C'est pourquoi parfois les prescriptions d'antibiotiques sont faites de manière empirique et prophylactique afin d'éviter à des parents qui le plus souvent travaillent tous les deux une nouvelle consultation. D'autre part, il s'avère qu'il existe souvent une forte demande de la part des parents auprès des prescripteurs pour les prescriptions d'antibiotiques. Une étude menée chez 400 parents a montré qu'ils pensaient que les antibiotiques étaient quelquefois ou toujours nécessaires au traitement des infections de la gorge dans 83% des cas, des coups de froid dans 32%des cas, de la toux dans 58 %des cas et de la fièvre dans 58 %des cas (114).

Le risque qui accompagne cette large prescription est l'émergence de résistances bactériennes. Les résistances des bactéries aux traitements antibiotiques constituent un problème majeur rencontré depuis la dernière décennie, notamment pour le pneumocoque qui est l'agent étiologique le plus souvent responsable des otites de l'oreille moyenne aiguë, des sinusites, des pneumonies et des méningites chez l'enfant (109). Une étude suédoise a montré l'émergence de pneumocoques pénicillino-résistants dans une ville où le nombre de prescriptions d'antibiotiques a été pendant plusieurs années plus élevé que dans le reste du pays.

Une augmentation du nombre de prescriptions d'antibiotiques s'accompagne également d'une augmentation d'effets indésirables.

Les effets sont majoritairement cutanés et bénins, néanmoins, comme nous avons pu le constater, certains effets peuvent être graves (syndrome de Stevens-Johnson). De plus des effets non graves tels que des éruptions ou des urticaires peuvent biaiser le diagnostic du prescripteur. En effet, ces symptômes peuvent évoquer une allergie médicamenteuse alors qu'une infection ou l'association « infection-prise » de médicament peuvent aussi en être à l'origine. C'est le cas par exemple des éruptions cutanées décrites chez des patients infectés par le virus d'Epstein-Barr prenant une pénicilline du groupe A. Si cette étiologie est omise, ces patients seront malheureusement étiquetés toute leur vie comme étant allergiques à l'ampicilline ou à l'amoxicilline(73).

c - Les médicaments utilisés en pneumologie et en oto-rhyno-laryngologie

Nous retrouvons en accord avec les études publiées sur les effets indésirables une proportion importante de médicaments de ces deux classes. Nous n'avons pas analysé dans le détail les effets indésirables déclarés avec les médicaments de ces classes, néanmoins, nous retrouvons les médicaments utilisés en pneumologie comme étant majoritairement responsables des effets neurologiques chez le petit enfant. Nous pouvons là aussi, d'après les résultats publiés sur les prescriptions en pédiatrie penser que cette proportion importante est le reflet du grand nombre de prescriptions de ce type de médicaments. Aux Etats-Unis, le bien-fondé de ces prescriptions a été remis en question récemment (113). En effet, ils rappellent que les recommandations d'utilisation et surtout les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dits « remèdes contre la toux et contre le rhume » ont été extrapolées à partir des données chez l'adulte et qu'ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la population pédiatrique. Cette large consommation par l'enfant est aussi sans doute due au fait qu'il est possible d'acheter ces médicaments en pharmacie sans prescription médicale. Tout comme ces médicaments sont souvent à l'origine d'erreurs médicamenteuses par le biais de l'auto-prescription par les parents, nous pouvons penser que

l'automédication puisse être également à l'origine de l'importance de leurs effets indésirables. Les antitussifs morphiniques font partie des médicaments qui sont le plus souvent à l'origine des erreurs médicamenteuses(33,37) et les sirops sont les formes galéniques qui entraînent le plus d'erreurs. Les erreurs médicamenteuses, tout comme l'automédication peuvent majorer le risque de survenue d'effets indésirables, plus particulièrement dans cette classe pharmacologique

d - Les antalgiques

Nous pouvons suivre le même raisonnement qu'avec les médicaments utilisés en pneumologie ou en oto-rhyno-laryngologie. Tout comme leur délivrance sans ordonnance médicale majore le risque d'erreur médicamenteuse, elle peut aussi augmenter le risque d'effets indésirables imputés à ces médicaments.

Nous n'avons retrouvé aucun syndrome de Reye, ce qui confirme la rareté de cet effet indésirable en France rappelée par E. Autret(l'incidence en France en 1996 a été établie à 0.7/100000enfants)(78). La description de syndrome de Reye a modifié le profil des prescriptions antalgiques au cours des 20 dernières années. Maison et al ont analysé les prescriptions de paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens réalisées en France de 1981 et de 1992 (111). La consommation de ces médicaments a augmenté de 28% entre les deux années, ce qui confirme notre hypothèse d'une large prescription qui expliquerait leur importante fréquence d'effets indésirables. Le paracétamol a ravi en 1992 la première place dans les prescriptions qui était occupée par l'aspirine en 1981. Le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, à l'instar de l'ensemble des antalgiques ont été davantage prescrits en 1992. En revanche, la consommation d'aspirine a diminué entre les deux années, ce qui minimise d'autant plus la fréquence du syndrome de Reye en France. Dans notre étude, nous retrouvons également le paracétamol comme étant le médicament le plus souvent imputé parmi les antalgiques. Ses effets indésirables sont moins fréquents qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (115,116), nous pouvons dès lors penser que sa plus grande fréquence dans notre étude est le reflet des résultats de Maison. Le paracétamol est retrouvé plus fréquemment dans notre étude car il est sans

doute l'antalgique le plus prescrit chez l'enfant en France et non pas parce qu'il est le plus dangereux.

e - Les vaccins

Les vaccins contre l'hépatite B sont les médicaments les plus souvent imputés. Nous n'avons pas analysé en détail leurs effets indésirables, nous les avons néanmoins retrouvé comme étant les plus souvent responsables des altérations de l'état général chez le grand enfant. Cette prédominance dans la proportion des médicaments imputés est sans doute le témoin de la médiatisation des effets indésirables qui étaient suspectés à l'époque être liés à la vaccination anti-hépatite B. Pour mémoire, nous rappellerons que suite à l'objectif fixé par l'OMS en 1994 de réduire de 80% les nouveaux cas de porteurs de virus parmi les enfants d'ici l'an 2001, la France, comme d'autres pays européens s'était engagé dans un programme de généralisation de la vaccination.

Deux types de vaccins contre l'hépatite B sont disponibles sur le marché : les vaccins dérivés du plasma et les vaccins recombinants. Ils sont tous deux considérés comme équivalents du point de vue de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi. Toutefois, en France et dans et dans l'ensemble des pays développés, les vaccins recombinants sont les seuls utilisés, permettant un contrôle plus efficace quant au risque de contamination. Les effets indésirables neurologiques observés pendant les trois premières années d'utilisation d'un vaccin de l'hépatite B dérivé du plasma ont été les mêmes aux USA que ceux enregistrés dans la banque de cas de pharmacovigilance française (117). Parmi les 41 cas rapportés (sur environ 850 000 patients vaccinés) on retrouvait les effets suivants convulsions (5), paralysies faciales périphériques (10), syndrome de Guillain-Barré (9), radiculopathies (5), neuropathies du plexus brachial (3), névrites optiques (5) et myélites transverses (4). La moitié de ces événements sont apparus au décours de la première vaccination. Aucune relation de causalité n'a pu être mise en évidence entre la vaccination et les affections neurologiques décrites. En 1992, Mc Mahon et al publiaient les résultats d'une surveillance post vaccinale au niveau

d'une population de 43618 sujets, dans laquelle il n'avait pu mettre évidence un risque accru de syndrome de Guillain-Barré par rapport au reste de la population non vaccinée(118). En ce qui concerne la France, selon le communiqué de presse du 13 décembre 1996 du Ministère du Travail et des Affaires Sociales, de la Direction Générale de la Santé et de l'Agence du Médicament, 106 atteintes démyélinisantes centrales ont été rapportées pour environ 17 millions de sujets vaccinés entre 1989 et 1996, dont 69 cas de sclérose en plaque (SEP). Cette incidence paraît inférieure à celle attendue dans la population générale (119). D'autre part, en raison du caractère complexe de la pathogénie de ces manifestations démyélinisantes, et de la difficulté d'établir des délais chronologiques compatibles entre l'exposition au vaccin et l'apparition de premiers signes non spécifiques, aucun lien de cause à effet n'a pu être établi.

Les caractéristiques de la population cible de la vaccination correspondent, par ailleurs, sur le plan épidémiologique, à celle de la population de sujets susceptibles de développer une SEP (population féminine jeune). En fait, certains auteurs ont évoqué le rôle de ces manifestations neurologiques (120), mais également dans le développement d'autres pathologies auto-immunes, comme des thrombopénies ou des lupus (121,122,123). Cette activation n'apparaît pas spécifique du vaccin de l'hépatite B mais implique le respect de précautions d'emploi et de contre-indications. Au regard du bénéfice attendu de la vaccination de masse contre l'hépatite B, en vue d'une éradication à terme de la maladie, il a été décidé (124) d'écarter de la vaccination les sujets présentant des antécédents (personnels ou familiaux) de sclérose en plaque, sous réserve de discussion en cas de risque majeur de contamination, d'assurer une surveillance accrue des manifestations neurologiques après vaccination, et de mettre en œuvre des études épidémiologiques de type cas-témoin afin de comprendre les éventuelles relations de causalité entre vaccination et affection démyélinisante. Enfin, le 1^{er} Octobre 1998, le secrétaire d'Etat à la Santé a présenté les premiers résultats de deux études cas-témoin non encore publiées ne retrouvant pas d'association causale entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes. Il a confirmé la modification du schéma de vaccination présenté en Juillet 1998 : schéma unique en 3 doses vaccinales et suppression des rappels systémiques, sauf cas

particulier. Enfin, pour les adultes, cette vaccination, obligatoire uniquement chez les professionnels de santé, doit être limitée aux sujets présentant un risque d'exposition à l'hépatite B. En raison de l'absence d'atteinte démyélinisante rapportée en pharmacovigilance chez le nourrisson, cette vaccination reste recommandée, mais est suspendue chez l'adolescent dans le cadre de la médecine scolaire.

Dans un tel contexte, il s'est avéré que les déclarations de pharmacovigilance émanaient souvent d'une pression de la part des patients exercée sur les prescripteurs. Nous pouvons constater un effet délétère du rôle de certains médias qui ont eu tendance à inclure dans la rubrique effet indésirable tous les événements qui survenaient après la vaccination en omettant de repreciser l'intérêt majeur de la vaccination qui est l'éradication de maladies graves.

D'autres vaccins font l'objet de suivi particulier dont notamment le vaccin ROR®. La publication de méningites lymphocytaires après vaccination anti-ourlienne au Japon a conduit le Ministère de la Santé à demander une enquête sur les effets indésirables des vaccinations associées oreillons-rubéole-rougeole (76). Cette dernière a confirmé l'existence de méningites lymphocytaires d'origine ourlienne. Dans les 3 semaines qui suivent la vaccination, avec une fréquence estimée de 0.82/100 000 vaccinations (1/3800 dans une étude anglaise) (125). Mais elle a également permis de mettre en évidence des cas de pupura thrombopénique dont la fréquence dans l'enquête française était de 0.95/100 000 enfants vaccinés. Ce risque de thrombopénie et de purpura thrombopénique figure depuis dans le dictionnaire Vidal. Dans notre étude, nous avons également retrouvé des effets indésirables de ce type. Dans les 28 cas déclarés pour ce vaccin chez l'enfant en 1998, un cas était une méningite, 2 cas des thrombopénies et 1 cas un purpura thrombopénique.

f - Médicaments ayant fait l'objet d'enquêtes récentes de pharmacovigilance

La vitamine K par voie intra-musculaire (IM) est également surveillée en raison de cas de cancers (incluant des leucémies lymphoblastiques) décrits lors de son utilisation(76) Quatre études cas-témoins récentes ont été réalisées afin d'évaluer ce risque et n'ont pas montré d'association significative entre l'apparition des cancers et l'administration

de la vitamine K IM mais sont incapables d'exclure totalement ce risque, $p=0.01$. Des études écologiques ont permis d'obtenir les mêmes résultats (126-130)

Nous ne l'avons retrouvée imputée qu'une fois avec comme effet indésirable sclérose au point d'injection.

La notification spontanée par un pédiatre d'un délire aigu avec mydriase et tachycardie chez un enfant de 5 ans, au décours de la prise d'un comprimé d'*oxybutinine* a conduit à réaliser une synthèse des effets indésirables déclarés avec ce médicament depuis sa commercialisation. Il s'est avéré qu'en 4 ans, 120 effets indésirables avaient été déclarés dont environ la moitié chez des enfants. La prédominance d'effets de nature atropinique (hallucinations, tachycardie...) et leur délai de survenue évoquaient une posologie pédiatrique trop élevée. La posologie chez l'enfant a été ensuite diminuée et la contre-indication chez l'enfant de moins de 5 ans a été rajoutée dans la monographie du dictionnaire Vidal. L'année suivante, une nouvelle enquête a montré une diminution de moitié de l'incidence de ces effets (76). Dans notre étude, nous n'avons retrouvé ce médicament qu'une fois chez un enfant de 8 ans associé aux effets peur, hallucination, mydriase.

Le *diphémanil* (PRANTAL) fait également l'objet de surveillance car des troubles du rythme sont décrits lors de son utilisation (76). Dans notre étude, nous l'avons retrouvé 5 fois. Dans 2 cas, il a entraîné des troubles du rythme, une bradycardie dans un cas, une tachycardie dans l'autre.

6 - Les médicaments contre-indiqués en pédiatrie

Nous retrouvons essentiellement de fluoro-quinolones et de psychotropes.

Les utilisations des médicaments en dehors des recommandations validées dans leur dossier d'AMM peuvent comme toute autre prescription être à l'origine d'événement indésirable.

Nous retrouvons parmi les psychotropes fréquemment des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI). Il est maintenant établi que malgré leur contre-

indication chez l'enfant, les SSRI constituent le traitement de choix pour le traitement des épisodes dépressifs chez l'enfant en raison de leurs effets indésirables limités, de leur facilité d'emploi et du faible risque de décès par surdosage chez l'adulte (105). Par ailleurs, il est mentionné dans la monographie de ces médicaments qu'ils sont contre-indiqués en raison de l'absence d'études réalisées dans cette population. Des études publiées aux Etats-Unis et Angleterre ont retrouvé des prescriptions de SSRI réalisées chez l'enfant dans et en dehors du cadre de l'AMM. En effet, aux Etats-Unis, la fluvoxamine et la sertraline ont l'AMM dans l'indication des troubles obsessionnels compulsifs. Une étude réalisée auprès de 600 prescripteurs pédiatres et généralistes a montré que 72% des médecins avaient prescrit des SSRI et que 67% des prescriptions étaient réalisées dans une indication hors AMM : la dépression. D'autres indications telles que le syndrome d'hyperactivité « deficit hyperactivity disorder » avaient également motivé leurs prescriptions (131). Malheureusement, nous ne connaissons pas les indications pour lesquelles les SSRI retrouvés dans notre étude avaient été prescrits. Une étude similaire a été menée en Grande-Bretagne, les prescriptions de 349 généralistes effectuées de Janvier 1992 à décembre 1996 ont été analysées. 19 prescriptions d'ISSR ont été réalisées chez l'enfant de moins de 12 ans (54). Comme en France, les ISSR n'ont pas d'AMM chez l'enfant.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 16 prescriptions de fluoro-quinolones. Il semble maintenant clairement établi que, tout au moins en milieu hospitalier, leur prescription sans être quotidienne est loin d'être rare (132). Une enquête prospective a été réalisée sur une période de 3 mois par l'équipe pharmaceutique de l'hôpital pédiatrique Toulousain afin d'estimer leur fréquence d'utilisation. Neuf prescriptions de fluoro-quinolones à usage systémique ont été retrouvées ce qui représente 1 % de la totalité des antibiotiques consommés (133).

Leur contre-indication chez l'enfant a pour origine la mise en évidence expérimentale chez l'animal jeune de lésions du cartilage articulaire pour toutes les fluoro-quinolones. De nombreuses études ont été publiées sur les effets indésirables articulaires de cette famille. Les conclusions apportées par leurs résultats sont que la fréquence de ces effets varie selon les séries de 1 à 14%, que les traitements courts à

doses modérées semblent plutôt bien tolérés chez l'enfant et que les arthralgies ne semblent pas plus fréquentes chez l'adulte jeune que chez le sujet âgé (132). Nous n'avons retrouvé dans notre étude pour les 16 fluoro-quinolones imputées qu'un cas d'arthralgie. Les effets articulaires ne constituent pas la majorité des effets indésirables déclarés pour les fluoro-quinolones en 1998 chez les enfants.

Une enquête prospective de suivi des prescriptions en milieu hospitalier de fluoro-quinolones se déroule actuellement. Elle a été mise en place par une équipe parisienne de pharmacologues de l'Hôpital St Vincent de Paul et a pour but d'évaluer le rapport bénéfices-risques de cette famille d'antibiotiques chez l'enfant.

Les fluoro-quinolones constituent une alternative indispensable dans l'arsenal antibiotique chez l'enfant. Ces prescriptions hors AMM sont un des reflets des difficultés de maniement du médicament chez l'enfant. Le médecin se voit parfois contraint d'engager sa responsabilité personnelle pour utiliser des médicaments non « autorisés » alors qu'il estime que le bénéfice attendu pour son patient est supérieur au risque potentiel du traitement.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de préciser les principales classes d'effets indésirables décrites chez l'enfant et les principaux médicaments imputés. Elle nous a permis également d'appréhender certains aspects de la prescription tels que l'utilisation en dehors des recommandations de l'autorisation de mise sur le marché, mais de nombreuses autres informations pourraient être obtenues à partir de ces données.

Cette analyse souligne encore une fois l'utilité de la pharmacovigilance par le biais de sa banque de données mais également la nécessité de poursuivre et développer la surveillance des médicaments en pédiatrie notamment. En effet, ce système de d'enregistrement permet à la fois d'avoir recours facilement à une masse importante de données, mais permet aussi une surveillance rapprochée de tout événement indésirable lié à la prise d'un médicament, même rare.

Bibliographie

- 1 Vaissere J, De Crémiers F, Auriche M, Juillet Y. Organisation comparée de la pharmacovigilance en France et dans 7 pays européens. *Thérapie* 1986 ; 41 : 369-374.
- 2 *in* Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques, théorie, pratique et critique., Editions sciences-médecine Flammarion, Paris, 1994 : 19-21.
- 3 Agence du médicament, association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance. Médicaments à usage humain. *Thérapie* 1995 ; 50 : 547-555.
- 4 Bégaud B, Chaslerie A, Haramburu F. Organisation et résultats de la pharmacovigilance en France. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1994 ; 42 : 416-442.
- 5 Bégaud B. Dictionnaire de pharmacoépidémiologie ; Ed ARME Pharmacovigilance, Bordeaux, 1998.
- 6 *in* *Pharmacoepidemiology* , Editions B STROM, 2^e édition, Chichester, 1994.
- 7 Lachaux B, Grison-Curinier J, Lachaux A. Aspects législatifs et éthiques de l'expérimentation des médicaments chez l'enfant et l'adolescent. *Archives de pédiatrie* 1998 ; 5 : 425-431.
- 8 Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998, Journal Officiel du 2 juillet 1998, page 10056.
- 9 Jean-Pastor M.J., Morange-Sala S, Rodor F, Gambini D, Galland M.C., David J.M., Jouglard J. Rôle d'un centre de pharmacovigilance dans l'information du public sur le médicament. *Thérapie* 1992 ; 47 : 429-432.
- 10 Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-118.
- 11 Bodiou C, Richard P, Bavoux F, Olive G. Pharmacovigilance en pédiatrie. *In* *Pharmacologie clinique en pédiatrie*, Editions Vigot, 1988 : 47-58.
- 12 Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. La banque de cas du système français de pharmacovigilance : quelques exemples d'exploitation. *Thérapie* 1995 ; 50 : 557-52.
- 13 Mazé F, Bégaud B. Les centres régionaux de pharmacovigilance : une complémentarité gage d'efficacité. *Thérapie* 1998 ; 53 : 397-400.

- 14 Van Ganse E. Utilisation de bases de données en pharmacovigilance : deux exemples. *Thérapie* 1995 ; 50 : 409-412.
- 15 Bidault I, Castot A, Sabouraud S, Lagier G. Utilisation rétrospective et prospective de différents critères de gravité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1990 ; 45 : 379-382.
- 16 Pouzaud F. Le moniteur des pharmacies 1998, 2253 : 62-64.
- 17 In Grenier B, Gold F, Développement et maladies de l'enfant, Editions Masson, Paris, 1986.
- 18 Lissauer T, Clayden G. In *Pédiatrie, manuel illustré* ; Editions Mosby, 1^o édition, Bruxelles, 1998 : 11-28.
- 19 BRAULT D. Périodes de l'enfance. In *Pédiatrie*, éditions Medsi/Mc Graw-Hill, Paris : 1-12.
- 20 Langman J, Sadler TW. In *Embryologie médicale*, éditions PRADEL, 6^e édition, PARIS, 1996 : 3-107.
- 21 In *Pédiatrie*, Aujard Y, Bourrillon A, Gaudelus J, Editions Ellipses, 2^e édition, Paris, 1997.
- 22 Guillot M. Problèmes généraux posés par la prescription médicamenteuse chez l'enfant. *Thérapie* 1989 ; 44 : 133-135.
- 23 In *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Aujard Y, Autret E, Lenoir G, Editions Flammarion Médecine-Sciences ; Paris, 1992.
- 24 Autret E, Vasmant D, et les membres de la table ronde n°4 de Giens. Détermination de la posologie des médicaments en pédiatrie. *Thérapie* 1995 ; 50 : 381-386.
- 25 Lechat P. Difficultés rencontrées pour fixer la posologie officielle des médicaments chez l'enfant. *Thérapie* 1989 ; 44 : 137-139.
- 26 Flouvat B. Pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant. *Thérapie* 1989 ; 44 : 129-132.
- 27 Courrege C, Sales-Ausias N, Fliche E, Veillet B, Galtier M. Posologies pédiatriques : recueil selon différentes sources bibliographiques. *Pharmacie Hospitalière Française* 1995 ; 111 : 13-26.
- 28 Veillet B, Courrège C, Poujol H, Kinowski JM ; Bressole F. Elaboration d'un guide pratique d'utilisation des médicaments injectables en néonatalogie et en pédiatrie. *Thérapie* 1996 ; 51 : 403-409.

- 29** Bearer CF. How are children different from adults ? *Environmental Health Perspectives* 1995 ; 103 : S7-S12.
- 30** Anonyme. *In* Guide National de Prescription 1999, Editions du Vidal, Paris, 1999 : 29-31.
- 31** Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America* 1997 ; 44 : 55-77.
- 32** Bernheim C. Problèmes posés par l'adaptation d'une forme médicamenteuse à l'usage pédiatrique. *Thérapie* 1989 ; 44 : 145-150.
- 33** Jonville-Bera AP, Autret E. Erreurs d'utilisation des médicaments chez l'enfant. *La revue prescrire* 1995 ; 15, 152 : 435-437.
- 34** Bryant BG, Mason HL. Nonprescription drug use among hospitalized pediatric patients. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1983 ; 40 : 1669-1673.
- 35** Bovy K. Medication errors in a paediatric department. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1998 ; 7 : S156.
- 36** Wilson DG, Mc Artney RG, Newcombe RG, Mc Artney RJ, Gracie J, Kirk CR ; Stuart AG. Medication errors in paediatric practice : insights from a continuous quality improvement approach. *European Journal of Pediatrics* 1998 ; 157 : 769-774.
- 37** Jonville AP, Autret E, Dutertre JP, Barbier P. Epidémiologie des erreurs d'utilisation des médicaments en pédiatrie. *In* l'intoxication chez l'enfant, XXVII^o congrès des centres anti-poisons du 14 au 16/09/89, Editions Alexandre Lacassagne, Lyon, 1990.
- 38** Loi Huriet-Sérusclat n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ; journal officiel de la République Française, 22 décembre 1988 : 16032-16035.
- 39** Food and Drug Administration. General considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children (FDA77-3041). US department of Health. Washington, 1977.
- 40**.CPMP. Clinical investigation of medicinal products in children (September 1988). *In* : The rules governing medicinal products in the European Communities. Brussels – vol III 1989.
- 41** Food and Drug Administration. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients : 66631-66673.

42 European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 december 1997, Londres, juillet 1998.

43 Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. British Journal Clinical of Pharmacology 1999 ; 48 : 15-18.

44 Collier J. Paediatric prescribing : using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. British Journal Clinical of Pharmacology 1999 ; 48 : 5-8.

45 European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in children., Human Resources Unit, 1997.

46 Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards : prospective study. British Medical Journal 1998 ; 316 : 343-345.

47 Anonyme. Clinical trials and drugs for children. Script magazine 1999 42-44.

48 Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition 1999 ; 80 : F142-F145.

49 Olive G, Bavoux F. Attitude du pédiatre devant un accident thérapeutique. Archives de pédiatrie 1996 ; 3: S242-S244.

50 Treluyer JM, Berger JF, Pons G. Use of «off-label» and unlicensed drugs in neonatal and paediatric intensive care in France. Communication au congrès de la Société Française de Pharmacologie, Nantes, Mai 1999.

51 Dukes MNG. Drug Utilization Studies. Methods and Uses. WHO Regional Publications 1993 ; 45 : 218.

52 Lecomte T, Paris V. Consommation de pharmacie en Europe, 1992. Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni. Ed CREDES, 1994, Paris.

53 Taboulet F. Présentation d'une méthodologie permettant de mesurer en quantité et de comparer les consommations pharmaceutiques. Journal d'Economie Médicale 1990 ; 8 : 37-63.

54 Martin RM, Wilton LV, MannRD, Steventon P, Hilton SR. Unlicensed and off-label drug use for poediatric patients. British Medical Journal 1998 ; 317 : 204.

55 Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. Journal of Clinical Pharmacology 1994 ; 34 : 300-305.

- 56** Sanz EJ, Boada JN. Drug utilization in outpatients children in Tenerife (Canary islands). *European Journal of Pharmacology* 1988 ; 34 : 495-499.
- 57** Kennedy DL, Forbes MB. Drug therapy in ambulatory patients in 1979. *Paediatrics* 1982 ; 70 : 20-29.
- 58** Pouget-Zago P, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montastruc JL. La pharmacovigilance vue par un échantillon de médecins généralistes et d'internes de la région Midi-Pyrénées. *Thérapie* 1995 ; 50 : 459-462.
- 59** Lapeyre-mestre M, Lebret-Bories E, Charlet JP, Montastruc JL, Montastruc P. Consommation de médicaments dans une population de sujets d'âge scolaire. *Thérapie* 1991 ; 46 : 49-53.
- 60** Sanz EJ, Bergman U, Dahlström M. Paediatric drug prescribing. A comparison of Tenerife (anary islands, Spains) and Sweden. *European journal of clinical pharmacology* 1989 ; 37 : 65-68.
- 61** Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D . Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children, *American Journal of Epidemiology* 1979 ; 110 : 196-204.
- 62** Catford JC. Quality of prescribing for children in general practice. *Bristish Medical Journal* 1980 ; 280 : 1435-1437.
- 63** Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwege E. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among french office-based physicians. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998 ; 51 : 61-68.
- 64** Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the More & Romsdal prescription study. *Acta paediatrica* 1998 ; 87 : 218-224.
- 65** Collet JP, Bossard N, Floret D, Gillet J, Honegger D, Boissel JP, and the epicrèche research group. Drug prescription in young children : results of a survey in France. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1991 ; 41 : 489-491.
- 66** Hawkins N, Golding J & the ALSPAC survey team. A survey of the administration of drugs to young infants. *British journal clinical of pharmacology* 1995 ; 40 : 79-82.
- 67** Zoellner K, Jehle-Heuer M, Steigleder J, Pfaff G. Prevalence of medication in german school children. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998 ; 7 : S211-S212.
- 68** Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Sorensen HT. Drug use in danish children. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998 ; 7 : S139-S140.

- 69 Sanz E, Hernandez MA. Drug use in children in Tenerife (Spain) 1982-1997 : a comparaison 15 years after. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998 ; 7 :S207.
- 70 Les centres européens participant à ce groupe sont localisés en Espagne, Belgique, Allemagne, Grèce, Lituanie, Royaume Uni, Suède, Norvège et Islande.
- 71 Lapeyre-Mestre M, Desboeuf K, Aptel I, Chale JJ, Montastruc JL. A comparative survey of antidepressant drug prescribing intentions of general practioners and psychiatrists. *Clinical Drug Investigation* 1998 ; 16 : 53-61.
- 72 Imbs JL, Pletan Y, Spriet A. Evaluation de la iatrogénèse médiocamenteuse évitable : méthodologie. *Thérapie* 1998 ; 53 : 365-370.
- 73 Smith NA, Queen EG. Adverse reactions to drugs : a comprehensive hospital inpatient survey. *New Zeland Medical Journal* 1972 ; 76 : 397.
- 74 Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatric clinics of north america* 1997 ; 44, 1 : 79-91.
- 75 Meyboom R. Adverse reaction to drugs in children, experiences with « spontaneous monitoring » in the Netherlands. *Bratislava lekarsk listy* 1991 ; 92,11 : 554-559.
- 76 Autret E, Jonville-Bera AP. Problèmes récents en pharmacovigilance pédiatrique. Réunion du groupe de pharmacologie et thérapeutique pédiatriques du 11 Octobre 1996. Hôpital des enfants malades, Paris.
- 77 Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, Gunn WJ, Pinsky P, Schonberger LB, Drage JS, Kaslow RA, Burlington B, Quinnan GV, Lamontagne JR, Fairweather WR, Dayton D, Dowdle WR. Public health service study of Reye's syndrome and medications. *Jama* 1987 ; 257 : 1905-1911.
- 78 Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Llau ME, Saudubray JM, Laugier J, Devictor D, Goujard J. Enregistrement exhaustif national du syndrome de Reye. Communication au congrès de la Société Française de Pharmacologie, Nancy, Mars 1998.
- 79 Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the united states from 1981 through 1997. *The New England Journal of Medicine* 1999 ; 340 : 1377-1382.
- 80 Whyte J, Greenan E. Drug use and adverse drug reactions in paediatric patients. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1977 ; 66 : 767-775.
- 81 Aranda JV, Portuguez-Malavasi A, Collinge JM, Germanson T, Outerbridge EW. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. *Development in Pharmacology and Therapeutics* 1982 ; 5 : 173-184.

- 82** Dharnidharka VR, Kandoth PN, Anand RK. Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in-hospital intensive surveillance. *Indian pediatrics* 1993 ; 30 : 745-751
- 83** Gill M, Leach HJ, Hugues J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica* 1995 ; 84 : 438-441.
- 84** Gonzalez-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998 ; 36, 10 : 530-533.
- 85** Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *British Journal Clinical of Pharmacology* 1999 ; 47 : 681-688.
- 86** Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988 ; 82, 1 :24-29.
- 87** Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Estan E, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admissions to a paediatric hospital. *British Journal Clinical of Pharmacology* 1996 ; 42 : 319-324.
- 88** Munoz MJ, Ayani I, Rodriguez-Sasiain JM, Gutierrez G, Aguirre C. Monitorizacion en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en ninos y adultos. *Medicina Clinical (Barcelona)* 1998 ; 111 : 92-98.
- 89** Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghlanian T, Khalil R, Melhem A, Richani R, Younes F, Yerezian J, Khogali M, Sabra R. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon : incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998 ; 64 : 450-461.
- 90** Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc DG. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients .*The journal of Pediatrics* 1985 ; 106 : 305-310.
- 91** Cutraneo PM, Arcoraci V, Cucinotta G, Inferrera G, Galante F, Sofia A, Ferrera E, Napolitano T, Mazzaglia G, Caputi AP . Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance study in Sicily. *Recenti Progressi in Medicina* 1998 ; 89, 6 : 290-295.
- 92** Jonville-Bera AP, Blanc P, Autret-Leca E. Incidence of adverse reactions to drugs in children. Communication au congrès de la Société Française de Pharmacologie, Nantes, Mai 1999.
- 93** Who Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring of Adverse Drug Reaction Terminology. Uppsala 1993.

- 94** Montastruc JL, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Senard JM. Pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie : principes, définition, méthodes et actualités en neurologie. *Revue de Neurologie* 1999 ; 155 : 312-324.
- 95** Mann RD, Rawlins MD, Fletcher P, Wood SM. Age and the spontaneous reporting of adverse reactions in the united kingdom. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1992 ; 1 : 19-23.
- 96** Martin RM, Biswas NP, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sexe distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *British journal of clinical pharmacology* 1998 ; 46 : 505-511.
- 97** Henricson K, Melander E, Mölsted S, Ranstam J, Hanson BS, Rametsteiner G, Stenberg P, Melander A. Intra-urban variation of antibiotic utilization in children : influence of socio-economic factors. *European journal of clinical pharmacology* 1998 ; 54 : 653-657.
- 98** Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants : emerging safety data from the Vaccin Adverse Event Reporting System. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1996 ; 15 : 771-776.
- 99** Huang SH, Borum PR. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clinical Pediatrics* 1998 ; 37 : 601-608.
- 100** Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Serious dermatologic reactions in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1997 ; 9 : 388-395.
- 101** Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New England Journal of Medicine* 1995 ; 333 : 1600-7
- 102** Stricker BH, Tjissen JG. Serum-sickness-like reactions to cefaclor. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992 ; 45(10) : 1177-17184.
- 103** Sanz EJ. Drug prescribing for children in general practice. *Acta paediatrica* 1998 ; 87 : 489-490.
- 104** Dyer KS, Woolf AD. Use of phenothiazines as sedatives in children. *Drug Safety* 1999 ; 21 : 81-90.
- 105** Renaud J, Axelson D, Birmaher B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Safety* 1999 ; 20 : 59-75.

- 106** Sorensen L. The use of psycholeptics, psychostimulants and antidepressants among children and adolescents. 14th International Conference on pharmacoepidemiology, Berlin 16-19 août 1998.
- 107** Le Fur P, Le Pape A, Sermet C. La prescription pharmaceutique des médecins libéraux en 1994. Ed CREDES, 1998, Paris.
- 108** Sanz EJ. Drug use in non-hospitalized children. Pharmaceutisch weekblad scientific edition 1992 ; 14(1) : 1-8.
- 109** Werk L, Bauchner H. Practical considerations when treating children with antimicrobials in the outpatient setting. *Drugs* 1998 ; 55 (6) : 779-790.
- 110** Van Houten MA, Laseur M, Kimpen JLL. Shift in antibiotic prescribing patterns in relation to antibiotic expenditure en paediatrics. *European Journal of Pediatrics* 1998 ; 157 : 479-481.
- 111** Maison P, Guillemot D, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Sermet C, Thibult N, Eschwege E. Trends in aspirin, paracetamol and non steroidal anti-inflammatory drug-use in children between 1981 et 1992 in France. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998 ; 54 : 659-664.
- 112** Davy T, Dick PT, Munk P. Self-reported prescribing of antibiotics for children with undifferentiated acute respiratory tract infections with cough. *The pediatric infectious disease journal* 1998 ; 17: 457-462.
- 113** American Academy of pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997 ; 99, 6 : 918-920.
- 114** Bauchner H, Philipp B. Reducing inappropriate oral antibiotic use : a prescription for change. *Pediatrics* 1998 ; 142-145.
- 115** Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Pharmacologie des antipyrétiques : applications à leur utilisation en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie* 1999 ; 6 : S228-S230.
- 116** Stamm D. Paracétamol et autres antalgiques antipyrétiques : doses optimales en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie* 1994 : 193-201.
- 117** Shaw F, Graham D, Guess H, Milstein J, Johnson J, Schatz G, Hadler S, Kuritsky J, Hiner E, Bregman D, Maynard J. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. *American Journal of Epidemiology* 1988 ; 1327 : 337-352.

- 118** McMahon BJ, Helminiak C, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright RB. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. *American Journal of Medicine*. 1992 ; 92 : 254-256.
- 119** Erlinger S. Vaccination contre l'hépatite B. Beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients. *Presse Médicale* 1997 ; 26 : 60-61.
- 120** Carmeli Y, De Medina T. Serious hepatitis B vaccine adverse reactions. *Vaccine* 1993 ; 11 : 1358-1359.
- 121** Dittman S. Immunobiological preparations. *In* Meyler's Side Effects of Drugs, Editeur MNG Dukes, 13th Edition, Elsevier Amsterdam, 1996 : 918-955.
- 122** Kerleau JM, Levesque H, Lair G, Lecomte F, Carrara O, Courtois H. La vaccination contre l'hépatite B est-elle une nouvelle cause de vascularite nécrosante. *Revue de Médecine Interne* 1998 ; 18 : 491-496.
- 123** Grezard P, Chefai M, Philippot V, Perrot H, Faisant M. Lupus érythémateux cutané et aphtose buccale après vaccination contre l'hépatite B chez un enfant âgé de 6 ans. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 1996 ; 123 : 657-659.
- 124** Blancher G., au nom de la commission VI, (Maladies infectieuses et parasitaires). Sur les risques liés à la vaccination contre l'hépatite B. *Bulletin de l'académie nationale de médecine* 1997 ; 181 : 369-370.
- 125** Jonville-Bera AP, Autret-Leca E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Aseptic meningitis following mumps vaccine. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1996 ; 5 : 33-37.
- 126** Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamine K administration and subsequent occurrence of childhood cancer. *British Medical Journal of Medicine* 1998 ; 316 : 184-189.
- 127** Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamine K cancer administration. *British Medical Journal of Medicine* 1998 ; 316 : 178-184.
- 128** Mc Kinney P, Juszczak E, Findlay E, Smith K. Case-control study of childhood leukaemia and cancer in Scotland : findings for neonatal intramuscular vitamine K *British Medical Journal of Medicine* 1998 ; 316 : 173-177.
- 129** Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN. Neonatal vitamine K administration and childhood cancer in the north of England : retrospective case-control study. *British Medical Journal of Medicine* 1998 ; 316 : 189-193.

130 Von Kries R, Gobel U, Hachmeister A, Kaletsch U, Michaelis J. Vitamine K and childhood cancer : a population based case-control study in Lower Saxony, Germany.. British Medical Journal of Medicine 1996 ; 313 : 199-203.

131 Anonyme. Survey finds widespread off-label SSRI use in children. Formulary 1999 ; 34 : 562.

132 Gendrel D, Aujard Y. Les quinolones en pédiatrie. Archives de pédiatrie 1995 ; 2 : 409-411.

133 Duchesne P, Pelagatti V, Lapeyre-Mestre M, Canonge JM, Vié M, Ané M. Retrospective survey of fluoroquinolone use in children hospital at Toulouse, France. Communication orale 28th European Symposium on Clinical Pharmacy, 14-16 Octobre 1999, Berlin, Germany.

BON A IMPRIMER N° 342.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

L'utilisation du médicament chez l'enfant est longtemps restée en marge des préoccupations. Aussi, cette étude a visé à évaluer l'une des conséquences de la prescription médicamenteuse : la survenue d'effets indésirables, à partir des notifications spontanées saisies dans la banque nationale de pharmacovigilance en 1998. L'analyse et la discussion ont été menées en fonction du sexe, de l'âge des enfants, de la nature des effets indésirables, de leur gravité et de leur évolution et des médicaments imputés. L'objectif secondaire a été d'appréhender les habitudes de prescription chez l'enfant. Notre étude a été motivée par le peu de données épidémiologiques concernant la prescription médicamenteuse en pédiatrie dans notre pays.

COREP

125, route de Narbonne

31400 TOULOUSE

Tél. 05 62 88 91 88 - Fax 05 62 17 08 43