



ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
21 décembre 2011
Accepté le :
25 mai 2012
Disponible en ligne
27 juin 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Pharmacovigilance en pédiatrie

Pharmacovigilance in children

E. Autret-Leca^{a,*}, M.-S. Marchand^a, H. Cissoko^a, F. Beau-Salinas^a,
A.-P. Jonville-Béra^a

^a Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais de Tours, 37032 Tours, France

Summary

Drug safety in children must take into account the frequency of « off label » prescriptions, children's growth dynamics, and possible long-term consequences (growth, neurodevelopment). The pharmacovigilance methodology is based on spontaneous notification and pharmacoepidemiology studies usually included the in risk management plan. Despite an increased drug risk (pharmacokinetic and pharmacodynamic specificities), drug safety is better in children than in adults. The incidence of drug side effects depends on the country, the type of study (in or out of the hospital), and age. Antibiotics, central nervous, respiratory and dermatologic drug systems are most often involved. The target organs are gastrointestinal and neurologic. In neonates, the most frequent side effects are due to pregnancy exposure to psychotropic drugs, beta-blockers, and antiepileptics. Some studies have shown an increased risk of off-label prescriptions in children. During the last 6 years in France, pediatric alerts (desmopressin, metoclopramide, bronchial mucolytic drugs, first-generation anti-H1, Uvesteral D[®], and Uvesteral A.D.E.C[®], rotavirus vaccines, growth hormone, cisapride) have been less frequent than in adults.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

La tolérance des médicaments chez l'enfant doit prendre en compte la fréquence de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM), l'extraordinaire dynamique de croissance de l'enfant et l'éventuel retentissement à long terme (croissance, comportement, etc.). La méthodologie de pharmacovigilance repose sur la notification spontanée et les études pharmacoépidémiologiques souvent intégrées dans un plan de gestion de risque. Malgré un risque médicamenteux théorique accru (particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), la tolérance des médicaments est meilleure chez les enfants. Les incidences des effets indésirables médicamenteux en pédiatrie varient en fonction du pays, du type d'enfants étudiés (ambulatoire ou hôpital) et de l'âge. Les antibiotiques, les médicaments du système nerveux central, de l'appareil respiratoire et de dermatologie sont les plus souvent en cause. Les organes cibles sont la peau, le système digestif et nerveux. Chez le nouveau-né, les effets indésirables les plus fréquents sont ceux liés à l'exposition in utero (psychotropes, bêtabloquants, antiépileptiques). Quelques études sont en faveur d'un risque accru par la prescription hors AMM en pédiatrie. Les alertes françaises des 6 dernières années concernant les enfants (desmopressine, métoclopramide, fluidifiants bronchiques, anti-H1 de 1^{ère} génération, Uvestérol D[®] et Uvestérol A.D.E.C[®], vaccin anti-rotavirus, hormone de croissance, cisapride) ont été moins fréquentes que celles concernant les adultes.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'évaluation de la tolérance des médicaments a des particularités chez l'enfant pour les raisons suivantes. Certaines

maladies ne touchant que les enfants, les médicaments nécessaires ne peuvent être étudiés que chez eux pour avoir les mêmes standards de qualité que chez l'adulte. Les médicaments sont souvent donnés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et leur prescription ne repose donc pas sur des standards de qualité, d'efficacité et de sécurité exigés pour la mise sur le marché chez l'adulte. La population pédiatrique est

* Auteur correspondant.
e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr

en croissance permanente et comprend un large spectre de situations physiologiques reflétant un extraordinaire dynamisme entre la période foetale et l'adolescence qui la rend particulièrement vulnérable aux effets indésirables des médicaments (EIM). Les 4 classes d'âge réglementaires (< 28 j ; 1 mois–2 ans ; 2–11 ans ; 11–17 ans) correspondent à des spécificités pharmacologiques dont la pertinence est reconnue en termes de nécessité d'études spécifiques pour une obtention d'AMM. Aussi, l'extrapolation à l'enfant des données obtenues chez l'adulte, si elle est possible dans la majorité des cas pour juger de l'efficacité des médicaments, est plus difficile pour évaluer la tolérance compte tenu de la situation de croissance et de maturité des organes de l'enfant qui peuvent réagir différemment de ceux des adultes. Cet article a pour but de souligner les aspects propres à la pharmacovigilance pédiatrique.

2. Évaluation de la tolérance des médicaments en pédiatrie

La réglementation européenne a introduit en 2007 l'évaluation de la sécurité des médicaments spécifiquement dans la population pédiatrique, recentrant ainsi la pharmacovigilance traditionnellement post-AMM à une pharmacovigilance pré-AMM, indispensable pour appréhender la relation bénéfice–risque [1]. Cependant, pour la plupart des médicaments les EIM graves sont trop rares pour être observés au cours des essais cliniques, particulièrement si leur survenue est retardée (exemple : retard de développement psychomoteur) ou encore si l'EIM ne touche qu'une classe d'âge non incluse dans ces essais (convulsions fébriles, retard de croissance). Pour les médicaments rarement utilisés en pédiatrie, on peut s'aider, pour étudier leur tolérance, des déclarations spontanées, du recueil systématique, de diverses bases de données et des réseaux des pédiatres qui les utilisent. En cas de suspicion d'EIM, des mesures de concentrations sanguines, salivaires ou urinaires doivent être faites pour documenter cet événement. Enfin, la tolérance à long terme (croissance, comportement, etc.) peut être évaluée par des données de toxicologie sur l'animal juvénile, mais se passe rarement d'un suivi à long terme. L'intérêt des données de tolérance est particulier si l'essai est fait en pédiatrie, mais les données observées dans un essai chez l'adulte peuvent être analysées à l'aune des spécificités pédiatriques (pharmacodynamiques, cinétiques, pathologiques) si le médicament est prescrit chez des enfants donc hors AMM. Aussi, lorsque l'on sait qu'une utilisation hors AMM est fréquente, il est particulièrement important pour le fabricant et pour les autorités de santé de surveiller les problèmes de sécurité à travers les rapports périodiques de sécurité (PSUR). Une bonne connaissance pharmacocinétique en fonction de la classe d'âge est nécessaire pour adapter la posologie et réduire le risque d'effets indésirables en cas de prescription

hors AMM. La pharmacovigilance, ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'EIM, suit une méthodologie similaire chez l'enfant et l'adulte. La « notification spontanée » est fondamentale pour générer des alertes qui seront ou non confirmées par des études pharmacoépidémiologiques. S'y sont ajoutés, depuis quelques années, les plans de gestion de risque qui incluent une section pédiatrique basée sur des données épidémiologiques pertinentes en fonction de la prévalence de la maladie dans les classes d'âge ou à partir des observations précliniques chez l'animal juvénile. Un plan de minimisation des risques doit aussi être mis en place, si une inquiétude est suspectée indépendamment de l'âge ou pour d'autres raisons identifiées par les autorités de santé. Cela concerne particulièrement les médicaments pouvant avoir un risque à long terme, situations dans lesquelles des registres sont nécessaires (croissance, cancers), et ceux pour lesquels on sait que leur utilisation se fait hors AMM chez l'enfant.

Lors d'une notification spontanée d'un EIM, la relation entre chaque médicament pris par l'enfant et la survenue de l'EIM (« imputabilité ») est établie par un raisonnement logique qui nécessite un dialogue entre le clinicien qui déclare et le médecin de pharmacovigilance. L'analyse sémiologique de l'EIM nécessite une bonne connaissance de la clinique pédiatrique, tout particulièrement en néonatalogie. La déclaration spontanée est loin d'être exhaustive, puisqu'on estime que seulement 1 à 10 % des effets indésirables graves sont notifiés sans données spécifiques en pédiatrie [2]. Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en termes de santé publique, par le lien non établi par le médecin entre un effet et un médicament, mais aussi par la crainte de déclarer un EIM après prescription hors AMM. Ainsi, en dehors des vaccins, seulement 3 % des EIM déclarés aux structures australiennes de pharmacovigilance concernaient les enfants de 0 à 12 ans [3]. Cette sous-notification est bien illustrée par les différences entre les données de recueil systématique, et spontanées des EIM. Ainsi, dans 33 articles concernant les EIM chez l'enfant [4], la prévalence était plus élevée lorsque les EIM avaient été recueillis de façon systématique à l'hôpital (24 % [1 % à 72 %]) ou en médecine ambulatoire (4 % [10 % à 17 %]) que lorsqu'ils étaient issus des bases de données alimentées par la notification spontanée (1 %).

Les méthodes de pharmacoépidémiologie visent à infirmer ou à confirmer les alertes identifiées par la notification spontanée et à quantifier un éventuel risque. Elles s'appuient chez l'enfant comme chez l'adulte sur un suivi systématique de larges populations et sur des bases de données (administratives, consultations, hospitalisations, etc.). Le registre qui recueille systématiquement tous les cas d'une pathologie dans une zone géographique déterminée est très utilisé pour la recherche d'effets rares comme les cancers ou les malformations, en décelant une modification de fréquence d'une pathologie associée à l'introduction d'un médicament. La

cohorte (comparative ou non) est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une caractéristique (l'exposition ou non au médicament) que l'on suit dans le temps pour quantifier la survenue d'un phénomène (l'EIM). Les études cas-témoins comparent l'exposition au médicament entre un groupe de sujets ayant eu l'effet indésirable (les cas) et un groupe, aussi comparable que possible, de sujets n'ayant pas eu l'effet indésirable (les témoins). Elles sont particulièrement pertinentes pour les effets indésirables de faible probabilité de survenue ou de délai de survenue retardée. Les études cas « attendus-observés » comparent le nombre d'effets indésirables enregistrés dans une population à ceux attendus dans la même population en l'absence de médicament.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui sont au cœur du dispositif de surveillance des médicaments puisqu'ils recueillent les notifications spontanées sont en charge de tous les effets indésirables quel que soit l'âge, y compris ceux liés à l'exposition fœtale ou via l'allaitement maternel aux médicaments. Certains CRPV (Lyon, Toulouse, Saint-Vincent de Paul à Paris, Tours) s'intéressent plus particulièrement à la problématique pédiatrique (et aux conséquences de l'exposition fœtale) soit par leur implantation dans un hôpital pédiatrique, soit par la présence de pharmacologue pédiatre.

3. La tolérance des médicaments est-elle différente chez l'enfant ?

Au plan théorique, la réponse est positive en raison des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette classe d'âge.

Les particularités pharmacocinétiques sont plutôt le fait du nouveau-né et du nourrisson. Le volume de distribution est plus large chez le nourrisson et l'enfant expliquant des doses unitaires rapportées au poids plus élevées que chez l'adulte. La liaison aux protéines plasmatiques est réduite et se normalise au cours de la 1^{ère} année de vie pouvant rendre compte d'une sensibilité accrue à certains médicaments (ictère nucléaire des sulfamides) et incitant à la prudence en période néonatale vis-à-vis des médicaments fortement liés (sulfamides, surexposition à la ceftriaxone). L'immaturité des réactions de phase I (Cytochromes P450 de type 3A, 2C, 2D ou 1A) et de phase II (glycuroconjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation) réduit la clairance et la vitesse d'élimination de nombreux médicaments (caféine, paracétamol, diazépam, etc.). L'immaturité de la glycuroconjugaison explique les manifestations graves qui ont été observées lors de l'utilisation du chloramphénicol chez le nouveau-né. En revanche, certaines voies (sulfoconjugaison) sont à maturité dès la naissance. Ainsi, le paracétamol, qui ne peut pas être glycuroconjugué, est éliminé par sulfoconjugaison. Cette immaturité métabolique se traduit par une clairance réduite et une demi-vie allongée expliquant la nécessité d'espacer les doses unitaires de certains médicaments en période néona-

tale. La maturation du métabolisme est acquise à un âge variable selon les cytochromes : méthylation de la caféine vers le 4^e mois ; acétylation de la caféine au cours de la 2^e année et de l'isoniazide au cours de la 4^e année ; glycuroconjugaison du paracétamol chez le grand enfant. Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. Ainsi, la clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte expliquant la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale (caféine, diazépam, théophylline, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, midazolam, lamivudine, etc.). La filtration glomérulaire, réduite chez le nouveau-né à 30 % des capacités adultes, rejoint les valeurs adultes à la fin de la 2^e semaine de vie. L'immaturité rénale contribue à l'accroissement de la demi-vie et implique un espacement des doses pendant les premiers jours de vie pour les médicaments concernés (aminoglycosides, vancomycine). Une posologie inadaptée par la non-prise en compte des processus de maturation cinétique et/ou une fréquence élevée de prescription expliquent la mise en évidence de certains EIM « historiques » qui ont conduit à des modifications d'utilisation, voire au retrait des médicaments en cause : malaises de la niaprazine, syndrome atropinique du chlorure d'oxybutynine, troubles du rythme cardiaque du cisapride ou du diphémanil, collapsus cardiovasculaire du chloramphénicol, syndrome extrapyramidal du métoclopramide.

Les particularités pharmacodynamiques, en particulier, les phénomènes de croissance expliquent la sensibilité particulière des enfants à certains médicaments : retard de croissance induit par les corticoïdes ; épaissement des os longs et ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les rétinoïdes ; dyschromie dentaire associée aux cyclines ; hypertension intracrânienne de la vitamine A ; retentissement sur le développement psychomoteur du valproate. La cible, exclusivement pédiatrique, explique la fièvre et la diarrhée observées avec la prostaglandine E2 prescrite pour maintenir ouvert le canal artériel, le purpura thrombopénique avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons et les invaginations intestinales associées aux vaccins anti-rotavirus. En revanche, on explique mal pourquoi certains EIM comme l'hépatotoxicité de l'acide valproïque, le syndrome de Reye associé à l'aspirine, les effets paradoxaux des benzodiazépines sont plus spécifiques à l'enfant.

4. Les effets indésirables sont-ils plus fréquents chez l'enfant ?

Au plan théorique, la réponse est encore positive car l'enfant est régulièrement traité avec des médicaments non évalués et non autorisés en pédiatrie et dont la posologie est extrapolée des données adultes. Ainsi, on admet que dans l'union européenne 50 % environ des médicaments utilisés chez l'enfant

Tableau I

Données de la littérature sur l'incidence et les facteurs de risque des effets indésirables médicamenteux en pédiatrie.

Références	Type d'étude	Pays	Nombre d'études	Organes les plus souvent touchés	Médicaments les plus souvent en cause	Population étudiée	Facteurs de risque	Classe d'âge la plus exposée	Incidence des EI [IC 95 %]
[7]	Rétrospective Base de pharmacovigilance	Mondial (WHO)	1	Peau : 35 %	Antibiotiques 33 % Psychotropes 28 %	0-17 ans	NP	0-2 ans	91 861 EI en 5 ans
[9]	Rétrospective Base de pharmacovigilance	Suède	1	Système nerveux : 24 % Peau : 16 %	Psychotropes Médicaments du système respiratoire	9-16 ans	NP	14-17 ans	255 EI en 2 ans Sévérité : 29 %
[10]	Prospective	États-Unis Royaume-Unis Espagne Australie	17	NP	NP	31 428 enfants 0-18 ans	Polythérapie Médicaments n'ayant pas l'AMM chez l'enfant	< 1 an	Au cours de l'hospitalisation : 9,53 % [6,81-12,26] En ambulatoire : 1,46 % [0,7-3,3] Hospitalisation pour EI : 2,1 % [1,02-3,77]
[11]	Prospective	France Brésil Allemagne Nigeria Sri Lanka	8	Peau Système digestif	Antibiotiques	6756 enfants 0-18 ans	Médicaments n'ayant pas l'AMM chez l'enfant Hospitalisation	NP	Au cours de l'hospitalisation : 10,9 % [4,8-17] En ambulatoire : 1,0 % [0,3-1,7] Hospitalisation pour EI : 1,8 % [0,4-3,2]
[12]	Prospective	France	1	Système digestif Système nerveux	Antibiotiques Vaccins Anticancéreux Antalgiques	260 enfants Âge moyen : 6,3 ans	NP	NP	Nécessitent une hospitalisation : 1,53 % [0,42-3,89] Au cours de l'hospitalisation : 2,64 % [0,97-5,66] Motivant une consultation aux urgences : 0,93 % [0,25-2,37] Motivant une consultation : 0,67 % [0,29-1,31]

Tableau I (Suite)

Références	Type d'étude	Pays	Nombre d'études	Organes les plus souvent touchés	Médicaments les plus souvent en cause	Population étudiée	Facteurs de risque	Classe d'âge la plus exposée	Incidence des EI [IC 95 %]
[13]	Prospective	Allemagne	1	Système digestif : 40 % Peau : 16 %	Psychotropes Antibiotiques Médicaments du système respiratoire	17 450 enfants 0–17 ans	Polythérapie Mauvaise état de santé	14–17 ans	Sur l'ensemble des médicaments pris : 1,1 % Sur l'ensemble des enfants suivis : 0,9 % [0,7–1,1] Sur l'ensemble des enfants traités : 1,7 % [1,4–2,1]
[14]	Rétrospective Base de pharmacovigilance	Danemark	1	État général : 31 % Peau : 18 % Système nerveux : 15 %	Vaccins et antibiotiques 65 % Psychotropes 17 %	0–17 ans	NP	0–2 ans Sévérité : 11–17 ans	2 437 EI rapportés en 9 ans < 2 ans : 50 % Sévérité : 42 %
[15]	Rétrospective Base de pharmacovigilance	États-Unis	1	Peau : 45,4 % Système digestif : 16,5 %	Antibiotiques 27,5 % Psychotropes 6,5 % Hormones 6,1 %	0–18 ans	NP	0–4 ans	585 922 [503 687–668 156] EI moyen/an En ambulatoire : 78 % Aux urgences : 12 %

EI : effet indésirable ; NP : non précisé ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

n'ont été évalués que chez l'adulte et pas toujours pour la même maladie [5,6].

Si le choix est large pour les médicaments visant des pathologies pédiatriques courantes (antibiotiques des infections ORL, antihistaminiques, vaccins), aucun inhibiteur de la pompe à protons n'est autorisé avant l'âge d'un an et, pour traiter une hypertension artérielle, on ne dispose que d'un bêtabloquant autorisé dès la naissance. Entre ces 2 situations extrêmes, les médicaments dotés d'une AMM en pédiatrie sont moins nombreux que chez l'adulte dans la même indication. Ainsi, l'ibuprofène est le seul anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) autorisé à partir de 3 mois et la codéine le seul antalgique de palier 2 autorisé à partir de 1 an. De même, très peu de psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques) sont labellisés chez le jeune enfant.

La prescription en dehors de l'AMM expose au risque d'erreurs puisque la posologie pédiatrique est empirique et que la galénique du produit n'est pas adaptée à l'âge du patient. Ainsi, le déconditionnement de formes galéniques orales de l'adulte, souvent nécessaire pour administrer une dose « adaptée » d'un médicament sans AMM chez l'enfant, est à l'origine d'une imprécision de la dose et d'erreurs de préparation. Que la prescription soit dans ou hors AMM, la nécessité d'une posologie calculée chez l'enfant en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle favorise l'erreur de calcul, souvent un multiple de 10, d'autant plus grave que le médicament a une marge thérapeutique étroite (caféine, digoxine, théophylline) et est administré par voie intraveineuse.

Certains accidents sont plus particuliers à certaines voies d'administration et à certaines classes d'âge. Ainsi, la plupart des formes solides (comprimés, gélules, capsules molles) sont interdites avant 6 ans en raison du risque de fausse route, au profit des formes liquides (suspension, solution, gouttes) ou en poudre. Les formes injectables destinées aux adultes exposent aux erreurs de dilution tandis que les petits volumes s'accompagnent de perte de produit dans le volume mort des dispositifs de perfusion. Les médicaments à inhaler sont administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation préférée à un aérosol doseur qui n'est utilisable qu'après 8 ans. La voie rectale est pratiquement abandonnée. Enfin, la voie intramusculaire n'est qu'exceptionnellement utilisée, en particulier chez le nourrisson, car elle risque de blesser le nerf sciatique.

Malgré un risque théorique accru, la tolérance des médicaments est meilleure chez les enfants généralement moins malades et moins consommateurs de médicaments que les adultes. Ainsi, dans l'enquête française (effets indésirables des médicaments : incidence et risque [EMIR] non publiée, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Afssaps] 25 septembre 2008) réalisée en 2007 par les CRPV auprès d'un échantillon représentatif des services de spécialités médicales des hôpitaux français, sur 2692 malades hospitalisés pour un EIM, les patients de moins de 16 ans étaient concernés dans 19 % des cas. Le taux d'incidence

des hospitalisations pour EIM augmente avec l'âge passant de 1,35 % [0,54 %–2,78 %] avant 16 ans à 3,29 % [2,4 %–4,18 %] entre 16 et 64 ans et à 4,91 % [3,78 %–6,03 %] chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les principales données issues de la littérature [7,9–15] (tableau 1) témoignent d'une incidence variable des EIM en pédiatrie en fonction de l'âge, du pays, du mode de recueil (systématique ou par notification spontanée comme dans notre travail) et du type d'enfants étudiés (ambulatoire, hôpital). Les EIM les plus fréquents sont ceux liés au site d'administration, les manifestations dermatologiques (éruption, urticaire), digestives (vomissements) et neuropsychiatriques.

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment associées aux EIM sont : les antibiotiques, les vaccins et les médicaments du système nerveux central, du système respiratoire et de dermatologie. Les médicaments les plus souvent en cause sont le méthylphénidate, le montelukast, l'isotrétinoïne, l'amoxicilline et l'atoméxétine adrénérique utilisé dans le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (THADA). Les facteurs de risque d'EI sont le jeune âge (0–4 ans), la durée du traitement et les polythérapies. La base de données gérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « vigibase » qui reçoit les notifications d'EIM de 97 centres de pharmacovigilance dans le monde est une bonne synthèse des données de la littérature. Après exclusion des vaccins, les enfants totalisent 7,7 % des 3 472 183 notifications réparties comme suit : 0,18 % avant 28 j, 1,1 % entre 1 mois et moins de 2 ans, 3,6 % entre 2 et 11 ans et 2,9 % entre 12 et 17 ans. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment associées aux EIM sont les anti-infectieux à visée systémique (33 % vs 15 % chez l'adulte), les médicaments du système nerveux central (28 % vs 25 %), du système respiratoire (11 % vs 5 %) et de dermatologie (12 % vs 7 %). Les médicaments les plus souvent en cause sont l'amoxicilline et l'atoméxétine. Les organes cibles de ces EIM chez l'enfant sont principalement la peau et les tissus sous-cutanés (35 % vs 23 % chez l'adulte), avec des désordres généraux et ceux liés au site d'administration (20 % vs 23 %), et le système nerveux (19 % vs 20 %). Ces manifestations varient en fonction des classes d'âge. Ainsi, chez le nouveau-né avant un mois, les EIM les plus fréquents sont ceux associés aux antirétroviraux (neutropénie, anémie, acido-lactique, hypertriglycéridémie) ou à l'exposition in utero (inhibiteurs de recapture de la sérotonine, bêtabloquants, antiépileptiques). Chez le nourrisson de 1 mois à 2 ans, les médicaments le plus souvent en cause sont les pénicillines (éruption cutanée, prurit, œdème), les anti-H₂ (irritabilité, erreurs d'administration), les médicaments de la toux (toxicité neurologique) et les surdosages en paracétamol. Les médicaments du THADA représentent 14 % des EIM chez l'enfant de 2 à 11 ans. Il s'agit de manifestations essentiellement neuropsychiatriques (agression, cris, idée suicidaire). Chez l'adolescent de 12 à 17 ans, les idées suicidaires associées aux médicaments du THADA, aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et à l'isotrétinoïne sont les plus fréquents. [7].

Malgré la fréquence élevée de prescriptions hors AMM en pédiatrie, estimée à environ 50 % dans les pays européens, peu de données ont mesuré ce facteur de risque d'EIM. Une étude française en médecine de ville a montré un risque accru d'EIM pour les médicaments prescrits hors AMM chez l'enfant par rapport à ceux dotés d'AMM pédiatrique (2 % vs 1,4 % [RR 3,44 (1,26–9,4)]) [8]. Dans la base suédoise des déclarations spontanées d'EIM dont le fonctionnement se rapproche du système français, les EIM ont été comparés chez l'adulte ($n = 1402$) et l'enfant ($n = 255$) pendant 2 ans (2006–2007). Avaient été exclus les EIM déclarés avec les médicaments d'automédication, de la polyarthrite juvénile, les vaccins et les expositions médicamenteuses fœtales. L'incidence des EIM pour 1000 enfants traités est plus élevée pour les médicaments sans AMM pédiatrique que pour ceux avec AMM

(0,62 vs 0,18 ; RR 3,44 [2,67–4,43]). Chez l'adulte, la prescription hors AMM est également un facteur de risque d'EIM mais moins important (0,31 vs 1,52 RR 1,52 [1,37–1,68]) [9].

5. Informations essentielles de tolérance

Les informations essentielles de tolérance concernant spécifiquement l'enfant (exposition pendant la grossesse exclue) publiées sur le site de l'Afssaps au cours des 6 dernières années (*tableau II*) sont moins fréquentes que celles concernant les adultes. La spécificité pédiatrique s'explique parfois : surdosage par manque de précision lié à la forme galénique ou à la voie d'administration (Minirin spray[®], Primpéran[®]) ; effet pharmacologique excessif (Minirin spray[®], Primpéran[®],

Tableau II

Alertes publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au cours des 6 années précédant février 2012 et concernant spécifiquement l'enfant : données non exhaustives.

Médicaments	Effets indésirable (EI)	Date de l'alerte	Explications possible à l'EI
Ceftriaxone/Calcium IV	Lithiase biliaire	11/2006	Incompatibilité physico-chimique
Minirin spray [®]	Hyponatrémies ± Convulsions	03/2006	Surdosage en hormone antidiurétique (forme galénique/voie administration mal maîtrisées)
Primpéran [®]	Effets extrapyramidaux	07/2007	Agoniste dopaminergique Forme pharmaceutique inadaptée Intervalle de prises trop rapproché
Vaccin BCG SSI [®]	Abcès local	07/2006	
Perfalgan [®]	Surdosage	02/2010	Confusion mg et mL
Fluidifiants bronchiques et Hélicidine [®]	Encombrement pulmonaire Contre-indication avant 2 ans	04/2010	
Vaccin anti-rotavirus	Invagination intestinale	05/2010	
Corticothérapie	Risque neurodéveloppemental chez prématuré	10/2010	
Hormone de croissance	Surmortalité globale	12/2010	
Collyres, phényléphrine 5 %, 10 %	Risque cardiovasculaire	04/2011	
Crayon au nitrate d'argent	Brûlure périombilicale	02/2011	
Uvestérol D [®] , Uvestérol A.D.E.C [®]	Malaises chez prématuré	03/2011	
Antitussifs anti-H1	Effet dépresseur respiratoire Contre-indication avant 2 ans	02/2011	
Prepulsid [®]	Arrêt de commercialisation (allongement QT, troubles du rythme ventriculaire)	01/2011	
Terpéniques suppositoires	Risque neurologique Contre-indication avant 2 ans	11/2011	
	Retrait forme nourrissons et enfants < 30 mois	02/2012	
Primpéran [®]	Effets extrapyramidaux	07/2007	Agoniste dopaminergique Forme pharmaceutique inadaptée Intervalle de prises trop rapproché
	Contre-indication avant 18 ans	02/2012	

antitussifs à base de phénothiazines). Enfin, souvent on ne trouve pas d'explication claire qui n'est, peut-être, que le fait d'une prescription exclusivement pédiatrique (Uvestérol[®], vaccins anti-rotavirus, etc.).

6. Conclusion

La fréquence de la prescription hors AMM et l'éventuel retentissement à long terme (croissance, comportement, etc.) de l'exposition aux médicaments sont des facteurs de risque d'EIM. Cependant, le risque particulier des prescriptions hors AMM n'est pas clairement établi ni par les données cliniques, ni par les alertes émanant de l'Afssaps au cours des dernières années. Cependant, comme chez l'adulte l'incidence des EIM chez l'enfant est sous-estimée du fait de leur « déclaration spontanée » et non systématique. La déclaration des EIM devrait être encouragée et facilitée. L'encadrement des prescriptions hors AMM prévu dans les nouvelles dispositions législatives peut être l'occasion de mieux évaluer le lien prescription hors AMM et risque accru d'EIM.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Mentzer D, Day S. Paediatric pharmacovigilance in clinical research and drug development. In: Rose K, Van den Anker JN, editors. Guide to paediatric drug development and clinical research. Basel: Karger; 2010. p. 131–7.
- [2] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385–96.
- [3] Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Please report paediatric adverse reactions. *Aust Adv Drug Reactions Bull* Oct 2005;24:19.
- [4] Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:481–91.
- [5] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatrics wards in European countries network for drug investigation in children. *Br Med J* 2000;320:79–82.
- [6] Tafuri G, Trotta F, Leufkens HGM, et al. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:209–16.
- [7] Star K, Noren GN, Nordin K, et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide. *Drug Saf* 2011;34:415–28.
- [8] Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665–70.
- [9] Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A. Rates of spontaneous reports of adverse drug reactions for drugs reported in children. *Drug Saf* 2011;34:669–82.
- [10] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77–83.
- [11] Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724–8.
- [12] Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, et al. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207–10.
- [13] Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol* 2009;70(3):409–17.
- [14] Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark. A retrospective analysis of reports made to the danish medicines agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010;33:327–39.
- [15] Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, et al. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics* 2009;124:e744–50.