

Pharmacovigilance en pédiatrie

Pharmacovigilance in pediatrics

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

L'évaluation de la tolérance des médicaments présente des particularités chez l'enfant pour les raisons suivantes :

- certaines maladies ne touchant que les enfants, les médicaments qui les soignent 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) chez l'enfant et leur prescription n'est donc pas fondée sur les standards de qualité, d'efficacité et de sécurité exigés pour la mise sur le marché chez l'adulte ;
- la population pédiatrique est en croissance permanente et comprend un large spectre de situations physiologiques reflétant un extraordinaire dynamisme entre la période fœtale et l'adolescence, ce qui la rend particulièrement vulnérable aux effets indésirables des médicaments (EIM) ;
- les 4 classes d'âge réglementaires (moins de 28 jours ; de 1 mois à moins de 2 ans ; de 2 à 11 ans ; de 11 à 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, si l'extrapolation à l'enfant des données obtenues chez l'adulte est possible dans la majorité des cas pour l'efficacité des médicaments, elle est plus difficile pour évaluer leur tolérance, compte tenu de la situation de croissance et de maturité des organes de l'enfant, organes qui peuvent réagir différemment de ceux des adultes.

Cet article a pour but de souligner les aspects spécifiques de la pharmacovigilance en pédiatrie.

Évaluation de la tolérance des médicaments en pédiatrie

Le règlement européen 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 (7). 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 (retard de développement psychomoteur, par exemple) ou encore s'ils ne touchent qu'une classe d'âge non incluse dans ces essais (convulsions fébriles, retard de croissance). Pour étudier la tolérance des médicaments rarement utilisés en pédiatrie, on peut s'aider des déclarations spontanées, de diverses bases de données et des réseaux des pédiatres qui les utilisent. En cas de suspicion d'EIM, des mesures des concentrations sanguines, salivaires ou urinaires doivent être faites. Enfin, la tolérance à long terme (croissance, comportement, etc.) pourra être évaluée par des données de toxicologie sur l'animal juvénile mais son évaluation se passera 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

* Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours.

** Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais de Tours.

Résumé

La fréquence de la prescription hors autorisation de mise sur le marché, l'extraordinaire dynamique de croissance de l'enfant et l'éventuel retentissement à long terme expliquent certaines particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. Les antibiotiques, les médicaments du système nerveux central, à visée respiratoire et de dermatologie, sont les plus souvent en cause. Les organes cibles sont la peau, le système digestif et le système nerveux. Malgré un risque médicamenteux théorique accru, la tolérance des médicaments est meilleure chez les enfants et les alertes françaises des 6 dernières années concernant les enfants ont été moins fréquentes que celles concernant les adultes.

Mots-clés

Tolérance
Pédiatrie
Enfant
Effets indésirables
médicamenteux

Summary

The frequency of "off label" prescription, child growth dynamic and long term consequences explain some particularities of pharmacovigilance in pediatrics. Antibiotics, central nervous, respiratory and dermatologic drugs systems, are most often involved. Target organs are gastro intestinal and neurologic. Despite a theoretical increased drug risk, drug safety is better in children than in adults and pediatrics alerts have been less frequent than those of adults.

Keywords

Drug safety
Pediatrics
Children
Drug side effects

important pour le fabricant et pour les autorités de santé de surveiller les problèmes de sécurité à travers les rapports périodiques de sécurité. 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 chez l'adulte. La "notification spontanée" est fondamentale pour générer des alertes qui seront ou non confirmées par des études pharmaco-épidémiologiques. S'y sont ajoutés, depuis quelques années, les plans de gestion de risque qui incluent une section pédiatrique fondée sur des données épidémiologiques pertinentes en fonction de la prévalence de la maladie dans les différentes 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, situation dans laquelle des registres seront nécessaires (registres de cancers) et ceux pour lesquels on sait qu'ils seront utilisés 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 implique une bonne connaissance de la clinique pédiatrique, et tout particulièrement de la néonatalogie. La déclaration spontanée est loin d'être exhaustive puisqu'on estime que seuls 1 à 10 % des effets indésirables graves sont notifiés (2). Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en termes de santé publique, le lien non établi par le médecin entre un effet et un médicament, mais aussi par la crainte de déclarer un EIM après une prescription hors AMM. Ainsi, en dehors des vaccins, seuls 3 % des EIM déclarés aux structures australiennes de pharmacovigilance concernent les

enfants âgés de de 0 à 12 ans (3). Si l'on se fonde sur 33 articles concernant les EIM chez l'enfant, l'incidence des EIM est plus élevée lorsque ceux-ci sont recueillis de façon systématique à l'hôpital (n = 18) ou en médecine ambulatoire (n = 7) que dans les bases de données issues de la notification spontanée (n = 8) [4].

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, car il permet de déceler 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 (en l'occurrence 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 par ailleurs, de sujets ne l'ayant pas eu (les témoins). Elles sont particulièrement pertinentes pour les EIM de faible probabilité de survenue ou de délai de survenue retardée. Les études cas "attendus-observés" comparent le nombre d'EIM 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 EIM, quel que soit l'âge, y compris ceux liés à l'exposition foetale ou via l'allaitement maternel aux médicaments. Certains CRPV (Lyon, Toulouse, Saint-Vincent-de-Paul Paris, Tours) s'intéressent plus particulièrement à la problématique pédiatrique (et aux conséquences de l'exposition foetale), soit par leur implantation dans un hôpital pédiatrique, soit par la présence de pharmacologues pédiatres.

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

Sur le plan théorique, la réponse est oui, 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 chez l'enfant, ce qui explique 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 première 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, ceftriaxone). L'immaturation des réactions de phase I (CYP3A, 2C, 2D, 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'immaturation 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 matures 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 néonatale. La maturation du métabolisme est acquise à un âge variable selon les cytochromes : méthylation de la caféine vers le quatrième mois ; acétylation de la caféine au cours de la deuxième année et de l'isoniazide au cours de la quatrième 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, ce qui explique 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 deuxième

semaine de vie. L'immaturation 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, notamment 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 due à la vitamine A ; retentissement sur le développement psychomoteur liés aux psychotropes et aux antiépileptiques (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 antirotavirus. En revanche, on explique mal pourquoi certains EIM comme l'hépatotoxicité de l'acide valproïque, le syndrome de Reye associé à l'aspirine et les effets paradoxaux des benzodiazépines sont plus spécifiques à l'enfant.

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

Sur le plan théorique, la réponse est encore oui, 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.

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 de 1 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 autorisé à partir de l'âge de 3 mois, et la codéine, le seul antalgique de palier 2 autorisé à partir de l'âge 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 l'âge de 6 ans en raison du risque de fausse route, au profit des formes liquides (suspension, solution, gouttes) ou en poudre. Cependant certaines formes liquides ne mettent pas à l'abri de fausses routes, comme cela a été décrit avec la vitamine ADEC chez des prématurés et des nourrissons âgés de moins de 1 mois. Il faut également impérativement respecter les modalités d'administration, en particulier chez les prématurés. Les formes injectables destinées aux adultes exposent aux erreurs de dilution tandis que les petits volumes s'accompagnent d'une 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 l'âge de 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.

Dans 17 études réalisées entre 1973 et 2000, l'incidence des EIM était de 9,53 % (6,8-12,6) chez les

enfants hospitalisés, de 1,46 % (0,7-3,3) chez ceux vus en ambulatoire, et la fréquence des hospitalisations pour EIM était de 2,1 % (1,02-3,77) [5]. Dans 8 études réalisées entre 2001 et 2007, ces incidences étaient respectivement de 11 % (4,8-17), 1 % (0,3-1,7) et 1,8 % (0,4-3,2). La fréquence des organes cibles (peau, organes digestifs) et les médicaments en cause (antibiotiques, vaccins) ont peu changé entre ces 2 périodes d'étude (6).

Dans une étude prospective française en pédiatrie, l'incidence des EIM était respectivement de 1,53 % (0,42-3,89), 2,64 % (0,97-5,66), 0,93 % (0,25-2,37) et 0,67 % (0,29-1,31) pour ceux responsables d'hospitalisation, ceux survenant au cours de l'hospitalisation, ceux motivant une consultation aux urgences et ceux nécessitant une consultation (7).

Une étude prospective allemande en médecine de ville pendant 7 jours a identifié 198 EIM chez 153 enfants, soit 1,1 % pour un médicament associé à un EIM, et 1,7 % pour des enfants traités. Les médicaments en cause sont les psychotropes (26 %), les antibiotiques (19 %) et les médicaments à visée respiratoire (16 %). Les effets les plus fréquents sont digestifs (40 %) et dermatologiques (16 %). Les facteurs de risque d'EIM sont l'âge, la durée du traitement et les polythérapies (8).

Entre 1998 et 2007, l'agence danoise du médicament a enregistré 2 437 EIM chez des enfants âgés de moins de 17 ans, dont 42 % étaient graves. La moitié concerne des nourrissons de moins de 2 ans, sans différence entre les sexes. Les EIM se répartissent en atteintes générales et en atteintes liées au site d'administration (31 %), dermatologiques (18 %) et du système nerveux (15 %). Les médicaments les plus souvent en cause sont les vaccins et les antibiotiques à visée systémique (65 %) ainsi que les médicaments du système nerveux (17 %) [9].

La base de données "VigiBase", gérée par l'Organisation mondiale de la santé, reçoit les notifications d'EIM de 97 centres de pharmacovigilance dans le monde. Après exclusion des vaccins, les enfants totalisent 7,7 % des 3 472 183 notifications réparties en 0,18 % avant 28 jours, 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 les plus fréquemment en cause sont les anti-infectieux à visée systémique (33 % versus 15 % chez l'adulte), les médicaments du SNC (28 % versus 25 %), du système respiratoire (11 % versus 5 %) et de dermatologie (1 % versus 7 %). Les médicaments les plus souvent responsables d'EIM sont l'amoxicilline et l'atomoxétine (adrénergique utilisé dans le trouble déficitaire de l'attention et/

ou de l'hyperactivité). Les organes cibles de ces EIM chez l'enfant sont la peau et les tissus sous-cutanés (35 % versus 23 % chez l'adulte), les désordres généraux et liés à un site d'administration (20 % versus 23 %) et le système nerveux (19 % versus 20 %). Les manifestations les plus fréquentes sont les rashes, l'urticaire, les vomissements, le prurit et la toux. Les manifestations les plus remarquables varient en fonction des classes d'âge. Ainsi, chez le nouveau-né de moins de 27 jours, les EIM les plus fréquents sont ceux associés aux antirétroviraux (neutropénie, anémie, acidose lactique, hypertriglycéridémie) ou liés à l'exposition in utero (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [IRS], bêtabloquants, antiépileptiques). Chez le nourrisson âgé de 28 jours à 2 ans, les médicaments le plus souvent en cause sont les pénicillines (rash, prurit, œdème) suivis des anti-H2 (irritabilité, erreurs d'administration), les médicaments de la toux (toxicité neurologique), les surdosages en paracétamol. Les médicaments du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) représentent 14 % des EIM chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans. Il s'agit de manifestations essentiellement neuropsychiatriques (agression, cris, idées suicidaires). Chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, les idées suicidaires associées aux médicaments du THADA, aux IRS et à l'isotrétinoïne sont les plus fréquentes (10).

En 10 ans (1995-2005) aux États-Unis, sur les 585 922 consultations hospitalières motivées chaque année par un EIM chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'incidence la plus élevée a été observée chez ceux ayant moins de 4 ans (43 %). Les effets les plus fréquents sont dermatologiques (45 %) et digestifs (17 %). Les classes thérapeutiques le plus souvent en cause sont les antibiotiques (27 %), les psychotropes (6,5 %) et les hormones (6,1 %). Alors que les EIM liés aux antibiotiques prédominent avant 4 ans puis diminuent avec l'âge, les psychotropes et les hormones augmentent en fréquence chez les 12-18 ans (11).

Dans la base suédoise des déclarations spontanées d'EIM en pédiatrie (12), les plus fréquents chez l'enfant sont psychiatriques (24 %), dermatologiques (17 %), neurologiques (11 %) et digestifs (10 %). Quatre médicaments (méthylphénidate, atomexine, montélukast, isotrétinoïne) sont en cause dans 33 % des EIM.

Malgré la fréquence particulière de la prescription hors AMM en pédiatrie, peu de données ont mesuré ce facteur de risque d'EIM. Une étude française en médecine ambulatoire a montré une fréquence plus élevée d'EIM associés aux médicaments prescrits hors AMM chez l'enfant qu'avec ceux dotés

d'AMM pédiatrique (2 % versus 1,4 % ; RR = 3,44 ; IC₉₅ : 1,26-9,4) [13]. 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 = 1 402) et l'enfant (n = 255) pendant 2 ans (2006-2007). Ont 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 versus 0,18 ; RR = 3,44 ; IC₉₅ : 2,67-4,43). Chez l'adulte, la prescription hors AMM est également un facteur de risque d'EIM mais moins important (0,31 versus 1,52 ; RR = 1,52 ; IC₉₅ : 1,37-1,68) [12].

Les alertes françaises des dernières années concernent moins souvent les enfants que les adultes

Nous avons repris les informations de tolérance concernant spécifiquement l'enfant (exposition pendant la grossesse exclue) publiées sur le site de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé au cours des 6 dernières années en essayant de mettre en exergue les explications possibles à cette spécificité pédiatrique :

- hyponatrémies compliquées de convulsions avec desmopressine (30 mars 2006). Ce risque lié au mécanisme d'action de la desmopressine était plus fréquent qu'avec les autres formes d'administration du produit ;
- risque d'effets extrapyramidaux majoré en pédiatrie avec le métoclopramide, favorisé par une forme pharmaceutique non adaptée à l'enfant ou par un intervalle trop rapproché entre les prises (17 juillet 2007) ;
- contre-indication avant l'âge de 2 ans de médicaments de la toux : fluidifiants bronchiques et héliidine (29 avril 2010), sirops et suspensions buvables antitussifs d'antihistaminiques H1 de première génération à base de phénothiazines (prométhazine, alimémazine, oxomémazine), de chlorphénamine, de pimétixène ainsi que de fenspiride (février 2011) ;
- malaises chez des prématurés et des nourrissons âgés de moins de 1 mois au cours de l'administration d'ergocalciférol en solution buvable (18 mars 2011) ;
- risque d'invagination intestinale dans les 7 jours

suisant l'administration de la première dose du vaccin antirotavirus (mai 2010);

➤ risque neurodéveloppemental de la corticothérapie prescrite dans la dysplasie bronchopulmonaire du prématuré, en particulier avec la dexaméthasone (26 octobre 2010);

➤ arrêt de la commercialisation du Prepulsid® en raison du risque d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire parfois mortels en dépit de mesures de restriction d'utilisation depuis 2002 (24 janvier 2011).

Conclusion

La tolérance des médicaments chez l'enfant est marquée par la fréquence de la prescription hors AMM, l'extraordinaire dynamique de croissance de l'enfant et l'éventuel retentissement à long terme (croissance, comportement, etc.).

Le risque médicamenteux théorique accru chez l'enfant n'est pas confirmé par les données cliniques ni par les alertes françaises des dernières années. ■

Références bibliographiques

1. Mentzer D, Day S. Paediatric pharmacovigilance in clinical research and drug development. Rose K, Van den Anker JN (eds). *Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research*. Basel: Karger, 2010:131-7.
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 I, Christensen A, Holme Hansen E. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol* 2009;70:481-91.
5. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
6. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724-8.
7. Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207-10.
8. Knopf H, Du Y. Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:409-17.
9. Aagaard I, 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.
10. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-28.
11. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting. An 11-year national analysis. *Pediatrics* 2009;124:e744-50.
12. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A. Rates of spontaneous reports of adverse drug reactions for drugs reported in children: a cross-sectional study with data from the Swedish adverse drug reaction database and the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2011;34:669-82.
13. 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.

Services Internet

Éditeur de presse
socialisée

Edimark Santé, c'est aussi :

EDIMARK SAS

Les Lettres...

La Lettre du Cardiologue
La Lettre du Cancérologue
La Lettre de l'Hépatogastroentérologue
La Lettre du Gynécologue
La Lettre de l'Infectiologue
La Lettre du Neurologue
La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale
La Lettre du Pharmacologue
La Lettre du Pneumologue
La Lettre du Psychiatre
La Lettre du Rhumatologue

DaTeBe Éditions : éditeur de livres

Collection "Urgences"
Collection "Les objectifs FMC"
Collection "Institutions et sociétés savantes"

Les Correspondances...

Correspondances en Métabolismes
Hormones Diabètes et Nutrition
Correspondances en Onco-Hématologie
Correspondances en Onco-Théranostic
Correspondances en Onco-Urologie

Les Courriers...

Le Courrier des Addictions
Le Courrier de l'Algologie
Le Courrier de l'Éthique médicale
Le Courrier de la Transplantation

Les Images...

Images en Dermatologie
Images en Ophtalmologie

Collection "La FMC tout en un"
Collection "Le pratique"
Collection "Santé au féminin"

➔ 1 abonnement papier
= plus de 20 revues accessibles
(plus de 12 ans d'archives)

➔ Copyright gracieux

➔ Comptes-rendus de congrès internationaux
en temps réel envoyés sur votre e-mail
(sur simple demande)

➔ Vidéos en ligne...

À découvrir sur notre site !
www.edimark.fr