



HAL
open science

Évaluation de l'observance aux médicaments anti-infectieux chez les patients pédiatriques hospitalisés au CHU de Nîmes après retour à domicile

Marion Warembourg

► **To cite this version:**

Marion Warembourg. Évaluation de l'observance aux médicaments anti-infectieux chez les patients pédiatriques hospitalisés au CHU de Nîmes après retour à domicile. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01891858

HAL Id: dumas-01891858

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01891858>

Submitted on 10 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MÉMOIRE DU
DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Présentée publiquement et soutenue devant la Faculté de pharmacie de Marseille

Le 05 Octobre 2018 par

Mademoiselle Marion WAREMBOURG

Née le 29 octobre 1989

THESE
en vue d'obtenir
LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Evaluation de l'observance aux médicaments anti-infectieux
chez les patients pédiatriques hospitalisés au CHU de Nîmes
après retour à domicile.

THESE ARTICLE

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,**
PU-PH, UFR Pharmacie et Assistance Publique des hôpitaux de Marseille

Assesseurs : **Madame le Docteur Géraldine Leguelinel-Blache,**
MCU-PH, UFR de Pharmacie de Montpellier et CHU de Nîmes

Madame le Docteur Sonia Prot-Labarthe,
Praticien Hospitalier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Madame le Docteur Anne Filleron,
Praticien hospitalier, CHU de Nîmes

Madame le Docteur Nelly Lonca,
Assistant spécialiste, CHU de Nîmes

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-
GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-
GEORGE

Mme Laurence CAMOIN-JAU

Mme Florence SABATIER-
MALATERRE

Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI

M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER

M. Romaric LACROIX

Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle
PAGNIER Mme
Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT	Mme Anne FAVEL
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE ALIBERT	Mme Sandrine FRANCO- Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET- LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE
M. Stéphane HONORÉ

Mme Diane BRAGUER

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle
FANCIULLINO
Mme Florence
GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-
CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président, Mesdames les membres du jury,

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Géraldine Leguelinel-Blache,

Je te remercie de m'avoir confié ce projet qui a abouti à ce travail de thèse.

Ta motivation, ta compétence et ton sens de la rigueur scientifique ont été les moteurs de ce projet. Merci pour ta patience et la confiance que tu m'as accordée en me faisant l'honneur de diriger cette thèse. Je te remercie aussi pour ta disponibilité malgré tes nombreux projets.

Trouve dans ce travail l'expression de ma grande reconnaissance, de ma profonde estime et de toute mon amitié.

A Madame le Docteur Sonia Prot-Labarthe,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance pour votre implication en pharmacie clinique pédiatrique.

A Madame le Docteur Anne Filleron,

Je te remercie pour l'intérêt que tu as porté à ce sujet,

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et de juger ce travail.

Merci de m'avoir si bien accueillie et intégrée dans l'équipe de pédiatrie.

Trouve ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Nelly Lonca,

Je te remercie sincèrement pour ton implication, ta rigueur et ton aide méthodologique.

Ta grande disponibilité, ton soutien infailible quotidien et tes encouragements de ces derniers mois m'ont permis de réaliser au mieux ce travail. Je mesure la chance que j'ai eue de travailler avec toi. Merci de m'avoir épaulée dans l'étude de ces « youngest children ».

Reçois l'expression de mes remerciements les plus sincères et de toute mon amitié.

A l'équipe de Pédiatrie du CHU de Nîmes

A tous les internes qui m'ont aidé pendant la phase d'inclusion de cette étude, **Floriane, Cassandre, Marie, Agathe, Hélène, Jamel, Naïs, Laura, Marion, Julie...** et j'en oublie peut-être. Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Ce semestre est passé bien trop vite.

A tous les pédiatres **Anne, Carsten, Natacha, Sandrine, Philippe, Lucie, Marie, Randa...** qui m'ont accueilli au sein de leur équipe et soutenu dans ce projet.

A l'équipe pharmaceutique du CHU de Nîmes,

C'était un réel plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés durant ces trois semestres.

A Monsieur le **Docteur Jean-Marie Kinowski et son équipe** accueillante et dynamique. Je vous remercie pour votre encadrement et pour la qualité de votre formation. La pharmacie clinique n'a nulle part son pareil.

A **Ian**, merci pour ton encadrement et ta patience. Je suis heureuse de pouvoir continuer cette collaboration.

A **Nelly**, ma petite coach de thèse. Merci pour ton écoute et ton infinie patience et pour m'avoir transmis aussi ton goût de la galénique et de la qualité. Nos grandes conversations et notre entraînement natation intensif vont aussi me manquer...

A **Hélène**, pour ta gentillesse et ton implication, merci de m'avoir transmis un peu de ton savoir tout au long de ces semestres nîmois. Ce fût un réel plaisir de travailler à tes côtés, notamment en service de gastro.

A **Clarisse**, pour ton encadrement, ta patience et ton soutien.

A **Chloé**, pour ton sens de l'humour, ta motivation à toute épreuve et ton amitié chaleureuse au travail comme en dehors. Vivement que l'on reprenne les bonnes habitudes même si les jeudis sont finis...

A **Alexia**, pour ton sourire communicatif, tes histoires racontées avec un léger accent québécois qui font de nos pauses déjeuner de grands moments ! Le binôme chat noir de garde est rompu, tes astreintes seront calmes et sereines à l'avenir.

A **Aurélie et Célia**, dynamiques, à l'écoute et toujours de bons conseils. Merci pour votre soutien les filles !

A **Monsieur Maillard, Fabienne et Nathalie** pour votre gentillesse infinie, votre patience et votre soutien très important pour moi. Merci de me faire (re)découvrir les joies de l'analytique.

Aux équipes rencontrées au cours de l'internat

A l'équipe de gastro du CHU de Nîmes

Camille, Béné, Ludo, Jean-François, ... et la super équipe d'infirmiers et d'aides-soignants. Je vous remercie pour votre accueil au sein de votre équipe dynamique. J'ai beaucoup appris à vos côtés (avec ou sans carton de couleurs). Je tacherai de rester fidèle à l'image du petit livre que vous m'avez attribué.

Aux équipes pharmaceutiques du CHU de Nice

Lior, Katia, Aline, Anaïs, Nadia, Julien, Nadir, Delphine, Nicolas, ... pour votre accueil et ce premier semestre passé au sein de votre équipe. **Florence**, merci pour ton soutien dès le début de l'internat, pour ton encadrement et pour m'avoir fait partager les rencontres du réseau et les congrès d'infectio. Je te remercie pour ta patience, ta pédagogie et ton humilité. Tu m'as initié au large domaine de la pharmacie clinique des anti-infectieux...voilà que je termine par où j'ai commencé.

Au Professeur M-D Drici et son équipe, Anne, Fanny, Bernadette, Christiane, j'ai énormément appris à vos côtés. **Fanny**, j'ai adoré travailler avec toi. Merci pour ta confiance, ta rigueur méthodologique et ta gentillesse infinie. A quand notre prochain marathon ?

A l'équipe du CH de Gap

Au Docteur Joël Constans et son équipe, Laurent, Thierry, Claire, Florence, Carole, Anne-Lise...et les préparatrices pour votre accueil chaleureux lors de cette belle année passée au sein de votre équipe. **A Virginie**, merci pour tout ce que tu m'as appris des protocoles d'oncologie et pour m'avoir donné le goût pour la pharmacotechnie. Merci pour la confiance que tu m'as accordée et ton amitié.

A mes amis,

Perrine, mon amie de *SMU*, pour ta présence en toute circonstance... « Je pense que dans la vie c'est d'abord des rencontres... » celle-ci, débutée il y a dix-huit ans dans la classe en préfabriquée, est un bel exemple. Merci pour ta gentillesse, ton écoute et ton sens de l'humour. Merci pour cette amitié qui m'est si chère et qui arrive à dépasser les Alpes et traverser les années.

Mélissa, malgré la distance, notre passion nous fait nous retrouver parfois dans les profondeurs marines. Merci pour ton enthousiasme et ta spontanéité de tout instant.

Claire, pour notre amitié débutant au voisinage de la fac, pour ton écoute, ta générosité et ta gentillesse. Tes prouesses culinaires resteront gravées dans ma mémoire !

Anne-Cha pour notre belle amitié depuis le début de ces études, merci pour ta bonne humeur et pour ces moments partagés autour d'un verre ou sur les pistes (ou bien les deux). Belle vie à tous les trois.

Au trio gagnant, pour notre amitié si chère à mes yeux, nos parties de rigolades et de sushi-go à travers le monde (et pourvu que ça continue !) et votre soutien jusqu'à la dernière page de cette thèse... **Aurélie**, pour ton calme et ton rire communicatif, ton goût des bonnes choses et ta confiance. **Marine**, pour ton incroyable mental qui te mène au bout des choses, pour ton écoute et tes conseils avisés tout au long de cet internat. Nous avons gravi notre premier plus haut sommet ensemble, aujourd'hui en voilà un deuxième de nature quelque peu différente. Merci les filles !

A mes amis de la faculté de Grenoble,

A **Laura, Sandrine, Michou, Manou, Clémence, Lucile...** le « convoi de soleil », tant de moments partagés depuis les « tempête du déserts » de la P1 : des soirées aux lendemains plus ou moins difficiles, aux week-end skis, ou plus posées dans nos nouvelles villes respectives. Merci pour votre motivation à nous retrouver aux quatre coins de la France.

Laura, des halles de Rungis à notre expérience inoubliable malgache, notre amitié a parcouru des kilomètres. *Misaotra* pour tous ces moments et découvertes incroyables en ta compagnie. A mon équipe internat bis, **Imad, Simon, Céline, Laura...** une année difficile qui n'aurait été possible sans notre soutien mutuel, nos « samedis BU des sciences » entre fou-rires et soutien moral. Je vous souhaite un bel épanouissement dans votre futur hospitalier.

A toutes les personnes qui ont fait de ces années facs des années inoubliables, **Gégé, Pauline, Lise, Lucas, Zu, Ben, Romain, Guillaume, Matthieu**...pour les TPs ratés, les moments michtos, les week-ends à Bourg et les soirées tacos...

A l'équipe Malgache de l'IMRA... pour leur compétence, leurs sourires et leur karaoké !

A ceux rencontrés au cours de ces quatre années d'internat,

A **Caroline**, ma « maman interne », pour ton cœur tendre, ton soutien durant tout cet internat, ton incroyable force morale et ton infaillible optimisme qui sont pour moi un modèle. Pour nos « chocolate-time », nos valids en musique, nos fou-rires...et tes gâteaux exceptionnels et improbables !

Caroline « du CAL », co-interne de notre tout petit bataillon d'interne. Merci pour ta gentillesse, ton soutien dans mes débuts d'interne, nos journées détentes brunch-spa et nos discussions intarissables.

Claire, bretonne et montagnarde (non incompatible), dotée d'un incroyable dynamisme et sens de l'autodérision. Ma référente pneumo et « coloc » de Gap, merci pour ta chaleureuse amitié, ton accompagnement pendant l'internat et ton goût de l'aventure encore plus fort que le mien...

A mes colocs préférés **Jérémy, Eduardo, Sarah, Sergi**, ... pour votre bonne humeur qui a donné un goût d'auberge espagnole à une partie de mon internat. A nos soirées « Rumba Capeu », nos pique-niques plages, et votre joie de vivre...

A mes co-internes de Nîmes,

Marlou, pour ta bonne humeur quotidienne résistante à toute épreuve, pour ton amitié et nos fou-rires partagés. Pour nos soirées « potin » plus ou moins improvisées, et bien méritées après avoir « Redcaper ». **Violaine**, pour ton écoute, tes conseils et ton optimisme. J'aime nos grandes conversations pour refaire le monde. **Julie**, co-interne depuis nos débuts à Nîmes, pour ta gentillesse et ton dynamisme. Je suis contente de commencer, bientôt docteur, à tes côtés. **JB**, pour ton soutien moral de ces derniers mois et ta grande gentillesse. A **Sylvain**, super co-interne, pour nos fou-rires avec nos amies les sangsues. A **Justine, Evariste, Soufiane, Margot, Elodie, Danith** et nos sympathiques surnoms.

A mes co-internes de Gastro qui ont su m'adopter parmi eux et auprès desquels j'ai beaucoup appris, **Arda, Barbara, Thomas et Eloïse**. Vivement de prochaines virées escape game.

A ma plus belle rencontre...

A **Yorick**, cet internat nous a permis de croiser nos chemins, merci pour ton soutien quotidien et ton réconfort, pour notre complicité et notre goût commun de la vie. Pour nos moments partagés même à distance et tous ceux à venir...

A **Danielle et Philippe**, pour la place que vous m'avez faite, pour votre chaleureux accueil, votre soutien et vos encouragements.

A ma chère famille,

Vous êtes mes piliers de vie, ce travail vous est dédié...

A mes parents, pour votre amour inconditionnel, votre soutien dans toutes les épreuves et pour nous avoir transmis et permis de poursuivre nos envies. Merci pour le cocon familial que vous avez créé et fait ce que nous sommes devenues. **Maman**, pour ta tendresse, ton écoute infinie et nos discussions intarissables même à des milliers de kilomètres... (et les corrections des fautes d'orthographe !!). **Papa**, pour ta grande sensibilité, tes conseils avisés, et ton sens de la rigueur scientifique qui m'ont poussée jusqu'à l'aboutissement de ces études. Tous ces mots pour finalement n'en trouver aucun qui représente complètement à quel point vous êtes des parents exceptionnels.

A mes grandes sœurs, mes modèles... Notre complicité et nos passions partagées entre voyages, plongées, skis, musique, course... nous réunissent. Vous étiez là en sortie de concours internat, nous voici bientôt reparties !

Sophie, ma grande grande sœur du sud, dotée d'une grande sensibilité et d'un cœur gigantesque. Merci pour ton soutien depuis la première heure, pour ton réconfort et les mots justes que tu trouves dans chaque situation difficile, tu ne sais que trop bien ce que sont nos études si particulières. Pour tes précieux conseils de ces dernières semaines !! Merci de veiller sur tes petites sœurs comme tu le fais si bien (avec ou sans ta valise bleue) ...

Fanny, ma grande sœur du nord, au cœur tendre, présente en toutes circonstances. Merci pour ton soutien sans faille même outre atlantique et ton écoute infinie. Tu m'as rassurée dans les moments de doutes. Notre complicité et nos pensées « tout comme toi » nous réunissent. Merci aussi d'accepter de subir nos conversations médicales à toute heure !

Jean-Claude et Christiane, Maryvonne, Corinne et Annabelle, pour votre soutien familial et votre affection si précieuse à mes yeux. Pour votre sens de la famille et votre présence dans chacun des moments importants.

A celles qui sont parties, **Mamie Yette et Mamie Lène**, ... je vous adresse une pensée toute particulière...

**« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES
OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À
LEURS AUTEURS. »**

TABLE DES MATIERES

Remerciements	10
Table des matières	18
Lexique des abréviations	20
Listes des tableaux et des figures	21
Liste des annexes.....	22
INTRODUCTION.....	23
1. La résistance bactérienne.....	23
1.1. Contexte actuel.....	23
1.2. Focus sur la population pédiatrique	23
2. L’observance médicamenteuse : généralités	24
2.1. Définitions.....	24
2.2. Les méthodes de mesures de l’observance	25
2.2.1.1. Méthodes directes	25
2.2.1.2. Méthodes indirectes	26
2.3. Facteurs influençant l’observance.....	29
2.4. Conséquences de l’inobservance	29
2.4.1. Sur la mortalité	29
2.4.2. Sur le profil de sécurité des médicaments	30
2.4.3. Sur les coûts associés	30
2.5. L’observance médicamenteuse aux anti-infectieux	31
3. Médicaments et enfants	31
3.1. Particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	31
3.2. Contraintes liées à la forme pharmaceutique	32
3.3. Cadre réglementaire	33
3.4. Risque iatrogénique	34
4. Introduction de la recherche	34

ARTICLE ORIGINAL.....	36
DISCUSSION	53
CONCLUSION	60
ANNEXES	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

DCI : Dénomination commune internationale

EIM : Evènements indésirables médicamenteux.

EMA : European Medicines Agency

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

MMAS : Morisky Medication Taking Adherence Scale

MPR : Medication Possession ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PDCO : Comité européen Pédiatrique

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1 : Critères socio-démographiques - *Social and demographic criteria*

Tableau 2 : Description de l'observance aux anti-infectieux - *Description of adherence to anti-infective drugs*

Tableau 3 : Caractéristiques des facteurs associés à une observance et une inobservance médicamenteuse - *Characteristics of factors associated with medication adherence and non-adherence*

Figure 1 : Diagramme des flux de patients - *Patient flow chart*

Figure 2 : Catégories majeures de diagnostics - *Major categories of diagnosis*

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Lettre d'information et de non opposition destinée au(x) titulaire(s) de l'autorité parentale du patient

Annexe 2 : Questionnaire - Appel téléphonique au patient ou au titulaire de l'autorité parentale

Annexe 3 : Quizz de connaissances sur le traitement anti-infectieux destiné au titulaire de l'autorité parentale

INTRODUCTION

1. La résistance bactérienne

1.1. Contexte actuel

De nos jours, la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique. En effet, une infection par des germes résistants peut avoir des conséquences graves pour un patient telles qu'une protection immunitaire affaiblie en cas d'intervention ou encore la prolongation de son hospitalisation. Ces infections sont très souvent responsables d'une hausse de la mortalité (1).

En 2017, le « Système mondial OMS de surveillance de la résistance aux anti-infectieux » a révélé qu'au sein de 22 pays, la résistance aux antibiotiques touche 500 000 personnes présentant des infections bactériennes présumées (2). Parmi les personnes infectées, la part de celles ayant des bactéries résistantes à au moins un des antibiotiques les plus courants atteint 82% selon le pays concerné. Les taux de résistance à la pénicilline peuvent atteindre 51% selon les pays et les taux de résistances aux fluoroquinolones des *E. coli* associés aux infections urinaires s'étendent de 8% à 65%.

Selon l'OMS, en 2050, les infections seront la première cause de décès dans le monde (3).

1.2. Focus sur la population pédiatrique

La résistance aux antibiotiques est d'autant plus problématique dans la population pédiatrique pour laquelle le panel thérapeutique est réduit. La population pédiatrique est particulièrement exposée aux risques iatrogènes médicamenteux (4–6).

Pour ces patients, la proportion d'échecs thérapeutiques liés aux résistances a considérablement augmenté. Les causes principales sont : la consommation et la prescription inadéquate des antibiotiques (en baisse depuis le début des campagnes de sensibilisation), la mauvaise observance aux traitements et la vie en collectivité qui favorise le développement et la transmission des bactéries résistantes (7). Actuellement, les infections nosocomiales bactériennes observées en service de pédiatrie n'ont ni la gravité, ni la fréquence de celles en service de soins pour adultes. Toutefois, ceci doit être modéré par la fréquence des infections virales et surtout la proportion croissante d'enfants infectés ou colonisés par des bactéries multi-résistantes (BMR) pouvant parfois être d'origine communautaire (8). Certaines mesures de précautions sont déjà mises en place afin d'améliorer les attitudes de prescription chez les

enfants. On peut citer par exemple la réduction des prescriptions d'antibiotiques ayant un fort pouvoir de sélection ou encore celles concernant les antibiotiques dit « de couverture ».

La confirmation du diagnostic d'infection bactérienne, notamment la mise en évidence précoce de l'espèce bactérienne responsable de l'infection, est un prérequis à une antibiothérapie adaptée d'emblée (y compris en médecine libérale).

Selon l'OMS, dans les prochaines années, certains antibiotiques ne seront plus efficaces contre les pathologies infectieuses courantes de l'enfant et diverses interventions chirurgicales nécessitant une antibioprophylaxie auront une balance bénéfice/risque défavorable. (1).

2. L'observance médicamenteuse : généralités

2.1. Définitions

L'observance médicamenteuse globale est définie par la capacité à se conformer en tout point à la prescription médicamenteuse (médicament, posologie, durée, voie d'administration, horaires d'administration, procédé de reconstitution/dilution ou tout autre procédé de préparation pour administration) (9). Elle relève de l'observance primaire, secondaire et de la persistance. *Haynes et al.* l'a définie comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en termes de santé ». L'observance est donc un ensemble de comportements qui résulte en l'acte de suivre le traitement prescrit. Il s'agit de la partie visible, objectivable et mesurable de cette pratique de soin (10).

L'observance primaire (ou adhésion primaire) correspond à la capacité du patient à s'approvisionner en médicaments sans induire de retard dans le démarrage de son traitement (si c'est une initiation) ou sans induire de saut de prise (si le traitement est déjà en cours) (11).

L'observance secondaire désigne la capacité du patient à prendre réellement les médicaments conformément à la prescription médicamenteuse. Cela comprend le respect des doses prescrites, leurs fréquences et les heures de prise (10–14).

Enfin, **la persistance** représente la durée de prise d'un médicament et peut s'apprécier par la durée moyenne entre l'initiation et l'arrêt du traitement (12).

Plus récemment, l'observance a été redéfinie en laissant un espace de collaboration possible entre le médecin et le patient. Elle est alors caractérisée comme « un espace de confrontation entre les exigences médicales et les ressources que le sujet pourra développer et mobiliser pour s'adapter à sa situation de malade » (14). On s'écarte ainsi du seul respect à la norme

médicale pour permettre également l'intégration de l'idée d'échanges, de discussions entre le praticien et le patient. Ce dernier devient partie prenante du processus de soins.

Par ailleurs, étudier le phénomène d'observance nécessite de se questionner sur le point de vue des patients et donc sur l'adhésion thérapeutique. Ce concept fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements (10). C'est le caractère le moins mesurable faisant partie de l'observance thérapeutique. L'adhésion varie dans le temps en fonction de divers facteurs psychosociaux et motivationnels dont notamment la qualité de la relation entre le patient et les personnels de santé impliqués dans le parcours de soins. Les fluctuations de l'adhésion thérapeutique peuvent modifier le degré d'observance aux traitements médicamenteux. Pour être optimale, l'observance nécessite donc que le patient connaisse et accepte sa pathologie, les contraintes de son traitement ainsi que les bénéfices et les risques associés à cette démarche. L'observance médicamenteuse est ainsi la traduction matérielle de l'adhésion au traitement.

2.2. Les méthodes de mesures de l'observance

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'observance médicamenteuse. Aucune n'est établie comme méthode de référence pour mesurer l'observance, ce qui par ailleurs rend difficile les comparaisons entre les diverses approches (15). Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Ainsi, combiner différentes approches permet d'obtenir les résultats les plus objectifs.

2.2.1.1. Méthodes directes

Parmi les méthodes directes d'évaluation de l'observance médicamenteuse, on distingue deux méthodes considérées comme objectives (15):

- Le dosage biologique du médicament ou de son métabolite :

Il est possible de doser le médicament ou son métabolite dans le sang ou les urines, pour vérifier une prise récente du médicament. Cette méthode n'est cependant applicable que pour certains médicaments (en fonction du métabolisme) et nécessite une standardisation des méthodes de dosage. Les dosages sont en général le reflet d'une observance à court terme (prise précédente) et peuvent donc entraîner un effet « inducteur de prise » chez le patient informé de l'utilité du test. En outre, cette méthode est onéreuse et induit une mise en place fastidieuse (convocation des patients, mise en place de tests si non faits en routine, délai nécessaire au prélèvement et résultats...).

- L'observation de la prise par les soignants :

L'observation directe de la prise médicamenteuse par le personnel de soin est une méthode fiable mais non applicable en pratique courante notamment en médecine générale hors milieu hospitalier. Cette méthode va par ailleurs à l'encontre du principe d'autonomie du patient et peut mettre en péril la relation de confiance médecin-patient.

2.2.1.2. Méthodes indirectes

Parmi les méthodes indirectes d'évaluation de l'observance médicamenteuse, on retrouve six principales méthodes qui diffèrent sensiblement par leur approche au patient :

- Le décompte des comprimés (« pill-count ») :

Le décompte des comprimés restants est simple en pratique. C'est une méthode fiable sous réserve de non falsification par le patient mais elle présente certaines limites. En effet, elle ne permet pas d'évaluer les variations de prises journalières et n'est pas adaptée aux populations nécessitant des traitements oraux sous forme buvable (patient pédiatrique, personne âgée avec trouble de la déglutition). Par ailleurs, la démarche de rapporter le traitement restant en pharmacie peut amener à modifier le comportement habituel du patient. Enfin, le décompte des comprimés peut être combiné à d'autres méthodes d'évaluation telles que les données d'observance issues d'un auto-questionnaire. (Voir plus loin Méthode d'évaluation déclarative).

- Le registre électronique des renouvellements d'ordonnances en pharmacie d'officine :

Cette approche permet de calculer un ratio de couverture médicamenteuse (MPR : *Medication Possession Ratio*) correspondant au rapport entre le nombre d'unités thérapeutiques dispensées par le pharmacien sur le nombre d'unités thérapeutiques prescrites pour une période donnée (12). Si le MPR est supérieur ou égal à 80%, le patient est jugé observant ; sinon, il est considéré non-observant sur la période étudiée. Ce ratio ne peut être utilisé que dans le cas de pathologies chroniques.

Cependant, cette méthode ne garantit pas que les médicaments délivrés aient été correctement pris par le patient et suppose que le patient se fournit toujours dans la même pharmacie. Les variations de prises journalières ne sont également pas objectivées.

- Les systèmes électroniques (flacon, pilulier, blister, aérosol) ou méthode semi-directe :

Il existe plusieurs systèmes électroniques permettant de mesurer quantitativement l'ouverture du dispositif d'administration ou du dispositif d'aide à la prise médicamenteuse. Certains

systèmes connectés permettent par exemple le comptage du nombre d'ouverture des flacons de solutions buvables (le MEMS : Medication Event Monitoring System), des piluliers électroniques (Pill Box Monitor®), des blisters électroniques (Unit Dose Monitor), tandis que d'autres évaluent le nombre d'inhalations des aérosols doseurs (Doser® utilisés dans le traitement de l'asthme (16). Ces systèmes présentent l'avantage de refléter les variations de prises journalières en décrivant précisément la prise médicamenteuse quotidienne (nombre et horaires des prises). Ils représentent une réelle avancée dans l'évaluation de l'observance médicamenteuse. Néanmoins, ces procédés sont coûteux, ne s'assurent pas de la prise réelle du médicament et peuvent modifier le comportement des patients.

- Méthodes d'évaluation déclaratives : « patient-reported outcomes » et entretiens semi-directifs

La principale méthode d'évaluation indirecte utilisée est celle du « patient-reported outcomes » (17) ou « patient déclarant ses résultats ». Elle consiste à évaluer l'observance des patients à l'aide de questionnaires remplis par les patients eux-mêmes. La dématérialisation des données (questionnaires en ligne) permet un suivi en temps réel avec envoi de messages d'alerte au prescripteur en cas d'interruption prématurée du traitement (risque d'échappement thérapeutique) ou de surdosage (cas des médicaments à haut risque iatrogène par exemple). Ce type d'évaluation permet donc d'agir en amont en adaptant les thérapeutiques et ainsi éviter les complications. L'efficacité de ce dispositif repose sur l'adhésion du patient pour ce type d'échange et sur une relation de confiance renforcée envers le prescripteur.

Les entretiens semi-directifs ou structurés réalisés par un pharmacien, un médecin ou un infirmier, sont une méthode qui permet également de recueillir des données sur l'observance. Ils ont l'avantage d'apporter une richesse et une précision bien plus importantes dans les informations recueillies, grâce notamment aux possibilités de relances, reformulations, explications et interactions avec le patient. Leur mise en œuvre est simple bien que chronophage pour les professionnels de santé. Les tests de Morisky MMAS-4 ou MMAS-8 (Morisky Medication Taking Adherence Scale) à 4 ou 8 items sont les questionnaires les plus utilisés (17), respectivement dans 29% et 20% des études portant sur l'observance polymédicamenteuse, toutes pathologies confondues. Le questionnaire de Morisky à 4 questions ou MMAS-4 permet d'évaluer l'observance globale du traitement médicamenteux prescrit dans le cadre d'une pathologie aiguë ou chronique (18). Celui à 8 questions ou MMAS-8 permet d'évaluer de manière plus complète l'observance médicamenteuse dans le cas d'une affection longue durée. (19) Ces tests permettent de classer les patients selon trois profils d'observance : « bonne observance », « minime problème d'observance » et « mauvaise

observance ». Une version française a été mise au point par *Girerd et al.* sous forme de questionnaire à 6 items (20) et diffusée par le site de l'Assurance Maladie.

Dans le cas de prescription poly-médicamenteuse, le score peut ne pas être le reflet de l'observance spécifique à un ou plusieurs médicaments. Ainsi, il est primordial d'identifier le ou les médicaments pour lesquels le patient présente plus particulièrement des difficultés d'observance. Si ces questionnaires sont relativement simples à utiliser, il est préférable de les intégrer au décours de l'entretien après avoir établi un rapport de confiance avec le patient. En effet, leur principale limite est le biais d'information lié au mode déclaratif car le patient peut volontairement masquer la vérité en donnant les réponses attendues aux questions par peur du jugement. Ces questionnaires ne sont pas validés pour tous les types de maladie chronique.

En pédiatrie, le recours à l'auto-questionnaire, pour le patient ou les parents, est la méthode la plus courante d'évaluation de l'observance. Les deux types d'évaluation par auto-questionnaire et entretiens structurés ont été élaborés pour mesurer l'observance pour diverses pathologies chroniques pédiatriques, dont l'asthme, le diabète, le VIH-sida et la mucoviscidose (21). Ces méthodes présentent un certain nombre d'avantages. Elles sont peu coûteuses, complètes et accessibles aux différents acteurs (patients, parents). Elles permettent également de poser des questions de suivi qui peuvent fournir des renseignements importants sur la perception qu'ont les patients ou les parents sur leur traitement (22). En revanche, elle n'est pas réalisable auprès des plus jeunes enfants, il faut donc envisager que plusieurs personnes soient impliquées dans l'administration du traitement et que les données puissent être collectées auprès de tous les intervenants.

- Avis des soignants sur la prise médicamenteuse de leur patient

Cette méthode est peu précise, peu reproductible et dépend de la qualité de la relation patient-soignant avec une part très probable de sous-estimation ou surestimation selon le soignant.

- La mesure de l'effet biologique ou thérapeutique du médicament.

Cette méthode mesure l'effet attendu clinique ou biologique du médicament. Par exemple, on peut citer la baisse de la pression artérielle pour un traitement antihypertenseur, ou encore la mesure des marqueurs de l'inflammation (CRP, VS) pour les pathologies inflammatoires chroniques. Cette mesure de l'observance dépend cependant des variations individuelles de réponse au médicament.

2.3. Facteurs influençant l'observance

Les causes de non-observance sont multiples et intriquées. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'adhésion au traitement parmi lesquels (11,23) :

- les facteurs socio-économiques du patient et de son environnement : les contraintes socio-professionnelles, le niveau d'éducation ;
- les facteurs propres au patient : l'âge, le statut émotionnel, les connaissances et croyances (y compris de l'entourage) ;
- les facteurs liés aux pathologies : la gravité, la durée et l'intensité des symptômes ;
- les facteurs liés aux médicaments : l'efficacité ressentie, la tolérance, la galénique, le schéma posologique, la durée ;
- les facteurs dépendant du système de soins et de ses acteurs : les relations de confiance avec le personnel soignant ou le médecin, la communication entre les soignants et le patient, l'information délivrée au patient, l'organisation du système de soins, notamment la coordination entre tous les professionnels de santé de la prise en charge du patient.

2.4. Conséquences de l'inobservance

L'inobservance aux traitements médicamenteux a des conséquences en termes d'efficacité et de sécurité des médicaments mais aussi peut affecter la qualité de vie des patients. Les erreurs médicamenteuses sont à l'origine d'accidents iatrogènes qui provoquent 130 000 hospitalisations/an en France (15).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (23) : «Optimiser l'observance médicamenteuse aurait plus d'impact en termes de santé mondiale que le développement de nouveaux médicaments».

2.4.1. Sur la mortalité

L'inobservance peut être responsable de multiples complications, comme démontré dans diverses pathologies (24) et notamment dans les pathologies cardiovasculaires (25). Une méta-analyse de 21 études observationnelles ayant inclus 46.847 participants a testé l'influence de l'observance médicamenteuse sur la mortalité. Il a été démontré qu'une bonne observance médicamenteuse était associée à une baisse de 50% de la mortalité comparée à une mauvaise observance (26).

D'après l'IGAS, l'inobservance serait responsable de 12.000 décès par an en France et 2% des décès annuels pourraient être ainsi évités (15).

2.4.2. Sur le profil de sécurité des médicaments

Les enquêtes ENEIS (27) démontrent que parmi cinq évènements indésirables survenus en lien avec l'observance, ceux impliquant le médicament étaient considérés comme évitables.

2.4.3. Sur les coûts associés

Si la non-observance thérapeutique peut avoir des conséquences cliniques majeures pour le patient, il ne faut pas négliger l'impact qu'elle peut aussi avoir sur le plan pharmaco-économique. En effet, les coûts de l'inobservance sont multiples et vont de la dépense immédiate inutile aux dépenses dues à la prise en charge des complications exigeant des traitements complémentaires ou des examens plus coûteux (potentiellement évitables si le traitement initial avait été correctement suivi).

Pour des pathologies chroniques telles que le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie, il a été démontré qu'une bonne observance au traitement pharmacologique était associée à une réduction significative des hospitalisations et, dès lors, directement impliquée dans une réduction des coûts des soins de santé (28). De la même façon, l'inobservance thérapeutique a été identifiée comme une cause importante de rechutes et de réhospitalisations (29). On estime que 10% des hospitalisations de la personne âgée seraient dues à un défaut d'observance (30,31) et dans la population générale, près de 100 000 hospitalisations pourraient être évitées (30,31).

En 2013, une étude de l'IMS Health (32) a mesuré l'observance de patients atteints de pathologies chroniques les plus courantes telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'hypercholestérolémie, l'ostéoporose, le diabète de type 2 et l'asthme. La prise en charge de ces pathologies représentait un quart des remboursements de l'assurance maladie en ville. 170 000 patients ont été inclus au sein de 6400 pharmacies. L'indicateur d'évaluation retenu était le MPR. L'observance moyenne pour les six pathologies était de 40%. Le coût de l'inobservance a été estimé à près de 9 Mds€ par an en prenant en compte seulement les coûts directs (« gaspillage ») liés à la non-observance et les coûts indirects liés à une complication (une seule par pathologie).

Cependant, la comparaison des études relatives à l'évaluation des coûts présente des limites car les méthodologies employées pour les caractériser sont souvent différentes.

Par exemple, la plupart des études font l'hypothèse que l'inobservance engendre des effets indésirables accrus, sources de coûts supplémentaires dans la prise en charge totale, or cette hypothèse ne semblerait pas être vérifiée dans toutes les pathologies (33).

Par ailleurs, parmi les études disponibles, le point de vue du patient, la diminution des effets indésirables et les effets potentiels sur sa qualité de vie ne sont que rarement considérés.

Concernant l'impact économique de la non-observance en population pédiatrique, il n'y a, à ce jour, pas d'étude pharmaco-économique sur le sujet.

2.5. L'observance médicamenteuse aux anti-infectieux

Plusieurs études portent sur l'observance aux anti-infectieux et concernent majoritairement les adultes (34–37).

D'après une enquête mondiale de Pechère et al. publiée en 2007, 22% des patients adultes ne respectent pas leur prescription d'antibiotiques lors d'une infection aiguë (de 9,9 à 44,0 % selon les pays). Ce taux est significativement associé aux éléments suivants : le pays, la posologie quotidienne, l'âge, les attitudes à l'égard des médecins et les attitudes à l'égard des antibiotiques (34). L'observance aux antibiotiques varie également en fonction de la méthode de mesure utilisée : 57% des patients considérés comme observant avec une méthode de mesure électronique (Medication Event Monitoring System (MEMS)) et 96% par auto-questionnaire (sur une même cohorte de 87 patients) (37). En France, 43% des patients ont été considérés non-observants aux anti-infectieux prescrits pour des infections aiguës en sortie d'hospitalisation (35).

A ce jour, les études s'étant intéressées à l'observance médicamenteuse en population pédiatrique, concernent majoritairement les pathologies chroniques. Elle est de l'ordre de 50% chez les enfants asthmatiques (38,39) et varie entre 30 et 70% chez les adolescents atteints de cancer (40,41). Les études publiées en pédiatrie concernant les maladies infectieuses portent majoritairement sur l'observance aux traitements antirétroviraux chez des enfants ou des adolescents infectés par le VIH. Le taux d'observance pédiatrique aux antirétroviraux varie en fonction des pays entre 40% et 80% (42–44). Concernant plus spécifiquement l'observance aux anti-infectieux prescrits pour des infections aiguës, on retrouve peu d'études réalisées en pédiatrie. D'après ces trois études, le taux d'observance, évalué grâce au test MMAS-4 (45,46) ou via le dosage urinaire du médicament (47), varie entre 46.5% et 79.6%.

3. Médicaments et enfants

3.1. Particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

La pharmacologie pédiatrique doit tenir compte de la physiologie particulière de l'enfant dont l'immaturation de certains organes et les transformations physiologiques liées à la croissance

expliquent la variabilité pharmacodynamique et pharmacocinétique. L'enfant n'est pas un « petit adulte » pour lequel on adapterait simplement les doses au poids. Il se pose le problème des adaptations des posologies en fonction du poids, en fonction des phénomènes de maturation et de croissance impliquant également certains effets indésirables spécifiques à l'enfant (exemples : retard de croissance dû aux corticoïdes, épaissement des os et ossification des cartilages de conjugaison induits par les fluoroquinolones, hypoplasie dentaire dû aux tétracyclines, ...)

Durant la période néonatale, les particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques varient fortement. Tout d'abord le processus d'élimination de la plupart des médicaments est ralenti puis s'accélère à la période nourrisson-jeune enfant. Ces particularités expliquent les schémas d'administration différents (dose unitaire rapportée au poids, espacement des prises, voie d'administration) entre les enfants et les adultes, mais aussi entre les différentes classes d'âge de l'enfance. En effet, chez le nouveau-né (de la naissance à l'âge de 30 jours), les capacités d'élimination hépatique et rénale sont diminuées et le volume de distribution souvent augmenté. Ces particularités expliquent le choix de doses unitaires rapportées aux poids, proches de celles utilisées chez l'adulte, mais avec un intervalle de dose plus important. Les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont alors à éviter en tenant compte de l'immaturation hépatique. Au contraire, chez le nourrisson (de 1 mois à 2 ans), le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand entraînent l'utilisation de doses unitaires plus élevées associées à un intervalle de doses plus court que chez l'adulte.

3.2. Contraintes liées à la forme pharmaceutique

Le choix d'une forme pharmaceutique orale (e.g. sirop, poudre, comprimé, gélule) adaptée à l'enfant est un challenge pour les cliniciens, les soignants et les parents en pratique courante. Deux principales raisons peuvent expliquer les difficultés de ce choix : (i) le manque de formes pharmaceutiques orales adaptées à l'enfant disponibles sur le marché, (ii) le manque de données cliniques permettant de sélectionner, parmi les formes disponibles, la mieux adaptée à l'enfant en fonction de son âge et du contexte de la maladie. Le manque de disponibilité de forme orale pédiatrique sur le marché vient principalement du fait que le développement des médicaments à usage pédiatrique est complexe par leur formulation galénique particulière, la multiplicité des doses à préparer ou encore la difficulté de pouvoir réaliser des essais cliniques chez l'enfant. Le développement d'un médicament pédiatrique se heurte également aux difficultés éthiques de mise en place des études, auxquelles s'ajoutent un problème de faible rentabilité économique.

En l'absence d'alternative, certains médicaments sont utilisés en pédiatrie, sous la responsabilité du prescripteur, alors qu'ils sont théoriquement contre-indiqués du fait de l'absence de données précises ou du fait d'effets indésirables non connus dans cette population.

Comme alternative au manque de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant, les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé sont régulièrement amenées à répondre à des besoins d'adaptation des formes pharmaceutiques à l'usage pédiatrique, aussi bien pour permettre l'ajustement des doses à la posologie prescrite, que pour adapter la forme galénique à l'administration chez l'enfant. Selon les chiffres de l'ANSM, 43% des préparations hospitalières en 2012-2013 étaient à visée pédiatrique (48).

3.3. Cadre réglementaire

Les autorités et les organisations sanitaires reconnaissent que l'utilisation des médicaments chez les enfants est un problème majeur de santé publique. Les médicaments disponibles chez les adultes ne sont pas toujours adaptés aux enfants (absence d'AMM, forme galénique non adaptée...) ((49–52). Il est donc primordial de mettre au point et d'évaluer des médicaments efficaces et sûrs pour la population pédiatrique (53–56). Le développement de formulations pédiatriques adaptées en fonction de l'âge peut permettre une innocuité de l'administration et ainsi favoriser l'adhésion médicamenteuse.

En 2007, l'Union Européenne a mis en place le règlement pédiatrique européen (57) qui a pour objectif de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique mais aussi d'assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches cliniques d'une grande qualité. Ce règlement impose aux firmes pharmaceutiques l'obligation de déposer auprès du Comité européen Pédiatrique (PDCO) un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Le PDCO est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques et inclut des représentants des patients (58).

Le PIP est élaboré pendant le processus de développement du médicament et avant la demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), afin de garantir que les données nécessaires à l'usage pédiatrique d'un médicament soient obtenues lorsque cela peut être réalisé sans danger. Il doit être déposé avant la fin des études pharmacocinétiques chez les adultes. L'objectif du PIP est donc de soutenir l'autorisation pédiatrique d'un médicament.

3.4. Risque iatrogénique

Les données épidémiologiques des pays développés révèlent que sur une année, la moitié de la population pédiatrique a recours à une large gamme de médicaments et principalement chez les jeunes enfants (59–61).

En pédiatrie, 18% à 60% des médicaments prescrits à l'hôpital sont utilisés en dehors des indications figurant sur l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et jusqu'à 48% d'entre eux sont contre-indiqués en pédiatrie (62). Par ailleurs, cette proportion est plus importante chez les patients prématurés (93% de prescriptions hors AMM dans les unités de réanimation néonatale), les nouveaux nés et les enfants de moins de deux ans (62). Ainsi, le taux de prescriptions de médicaments hors AMM et/ou non autorisés conduisant au moins à un effet indésirable médicamenteux peut atteindre 23% à 60% (4,5), l'incidence des effets indésirables chez l'enfant hospitalisé varie de 9 à 16% et la fréquence des hospitalisations pour effets indésirables est d'environ 1,8% (63).

Les médicaments utilisés en pédiatrie peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses à différentes étapes du circuit du médicament (depuis la prescription jusqu'à l'administration) (6). Par exemple, des erreurs de calcul ou de dosage conduisent à des surdosages multipliant par dix la dose prescrite chez les enfants et ce, plus particulièrement, chez les nouveau-nés (64,65).

Parmi l'ensemble des médicaments prescrits aux enfants, les antibiotiques sont les plus fréquemment utilisés (66). Une étude pilote réalisée au CHU de Sainte Justine à Montréal a en effet montré qu'environ 45% des enfants hospitalisés étaient admis pour une maladie infectieuse, et que parmi les interventions pharmaceutiques réalisées en unités de soins, 35,7% des cas concernaient les anti-infectieux et étaient dus soit à des défauts de suivi biologique, soit à des erreurs de posologie entraînant des sur ou des sous-dosages (66).

4. Introduction de la recherche

L'adhésion médicamenteuse correspond à la démarche volontaire du patient à prendre en charge sa pathologie et à être observant à son traitement médicamenteux. Elle fait appel notamment à la motivation du patient à se soigner. Ainsi, l'observance médicamenteuse est la conséquence de l'adhésion du patient à son traitement. Pour être optimale, l'observance nécessite que le patient ou le titulaire de l'autorité parentale connaisse la pathologie, les contraintes du traitement ainsi que les bénéfices et les risques associés à cette démarche. On

peut supposer que les problèmes d'adhésion rencontrés dans la population adulte soient également présents dans la population pédiatrique.

La non-observance aux anti-infectieux est un des facteurs qui favorise l'émergence de résistances bactériennes. Elle constitue une perte de chance pour le patient pédiatrique pour lequel l'arsenal thérapeutique est plus restreint que l'adulte tout en générant un risque iatrogène évitable. Peu d'études portent sur l'adhésion aux anti-infectieux prescrits en sortie d'hospitalisation dans la population pédiatrique.

Dans ce contexte, il paraît pertinent de s'intéresser aux interventions capables d'améliorer l'utilisation des anti-infectieux afin de gagner en efficacité dans la prise en charge médicamenteuse des infections pédiatriques. Or, la transmission de conseils de bon usage améliore la compréhension des patients sur leurs traitements et diminue ainsi les risques d'erreurs au retour à domicile (67–70). Afin de sécuriser et optimiser la prise en charge des infections pédiatriques au retour à domicile, il est primordial d'effectuer tout d'abord un état des lieux de l'état d'observance des patients pédiatriques aux anti-infectieux après retour à domicile et ainsi mettre en évidence les freins et leviers potentiels sur lesquels travailler pour améliorer cette adhésion.

ASSESSMENT OF ANTI-INFECTIVE MEDICATION ADHERENCE IN PEDIATRIC OUTPATIENTS

Authors:

Marion Warembourg¹, Nelly Lonca¹, Anne Filleron^{2,3}, Tu Anh Tran^{2,3}, Ian Soulairol^{1,4},
Alexia Janes¹, Géraldine Leguelinel-Blache^{1,5}

Affiliations:

¹ Department of Pharmacy, Nîmes University Hospital, Nîmes, France

² Department of Pediatrics, Nîmes University Hospital, Nîmes, France.

³ INSERM U 1183, Team 3, Immune Regulation and Microbiota, Medical University of Montpellier Nîmes, Nîmes, France.

⁴ UMR 5253, Equipe MACS, ICGM, University of Montpellier, Montpellier, France.

⁵ Laboratory of Biostatistics, Epidemiology, Clinical Research and Health Economics, UPRES

EA 2415, University of Montpellier, Montpellier, France

Corresponding author:

Marion Warembourg

Email: marion.warembourg@gmail.com

Adresse : Pharmacie, CHU de Nîmes, place du professeur Robert Debré, 30029 NIMES
Cedex 09, France

Phone: +33 4 66 68 31 04

Telecopy: +33 4 66 68 32 43

Conflict of interest: None

Funding source: None

Financial disclosure: None

Contributors' statement:

MW: writing the article, writing the case report form, including the patients, collecting and entered the data, performing statistical analysis and co-writing the methodology of the protocol.

NL: co-writing and correcting the article, co-writing the case report form, checking the data entered.

AF: co-writing and correcting the article, co-writing the case report form, referring to WM patients for inclusion.

TAT: co-writing and correcting the article, co-writing the methodology of the protocol.

IS: co-writing and correcting the article, co-writing the methodology of the protocol.

AJ: co-writing and correcting the article, co-writing the methodology of the protocol, co-writing the case report form.

GLB: co-writing and correcting the article, writing the methodology of the protocol, co-writing the case report form, supervising and planning the study, verifying statistical analysis.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments: We thank Mrs Christel Castelli and Mr Thierry Chevallier for their methodological advices.

Running title: Anti-infective medication adherence on pediatrics

Abbreviations: CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés ; CPP : Comité de protection des personnes ; IQR : interquartile range ; MMAS : Morisky's medication adherence scale

“What is already known on this topic”:

- Non-adherence to anti-infectives involves emergence and spread of antibiotic resistance.
- Very few studies have assessed medication adherence in acute diseases in the pediatric population at the discharge from hospitalization.

“What this study adds”:

- Results showed a high rate of non-adherent pediatric outpatients to anti-infective treatment.
- Different factors of non-adherence were identified to improve medication adherence for a future educational intervention at the hospital discharge.

ABSTRACT

Objective: The objective of this pilot study was to determine overall adherence rate to anti-infective agents for pediatric population in acute infection, at the discharge from pediatric department and to identify risk factors of non-adherence behaviour.

Methods: Patients under 16 years old discharged from a French university hospital center with at least one oral drug prescription for acute infection were included for three months. Medication adherence and antibiotic knowledge was assessed indirectly through data collected by parents' interview in the week following the end of treatment. Overall adherence was assessed according to seven items: medication order filling, administered dose, time of taking, frequency of doses, medication omission, modification of dose and length of treatment. Rehospitalization or admission to emergency related to the initial infection were collected one month later.

Results: Seventy-five patients were included, and sixty-three telephone interviews were exploited. The median age was 1.4 years, IQR= [0.7; 3.3]. Overall adherence to anti-infective agents concerned 34.9 % of patients. The most frequently prescribed antibiotics were Amoxicillin (29.3%), Amoxicillin/Clavulanic acid (25.3%) Cotrimoxazole (18.7%) and Cefixime (12.0%). The most common diagnoses were pyelonephritis (28%), pneumopathy (21.3%) and acute otitis media (14.7%). Parents' anti-infective knowledge was associated with non-adherence to anti-infective agents ($p<0.05$).

Conclusion: Our study revealed that around two thirds of outpatients were non-adherent to anti-infective agents. The misunderstanding of anti-infective treatment could be a risk factor for non-adherence. So implementation of preventive actions such as therapeutic education or pharmaceutical counseling at hospital discharge could improve adherence to anti-infective agents.

Key words: anti-infective agents, medication adherence, pediatrics, outpatient monitoring, infectious diseases.

INTRODUCTION

Overall medication adherence refers to the patient's ability to fully comply with the medication order (1). Medication adherence is a key element in the success therapy to avoid emergence and spread of antibiotic resistance in both adults and children populations. Furthermore, non-adherence involves a loss of opportunity for children for whom the therapeutic arsenal is more limited than for adults.

Up to now, very few studies have assessed medication adherence in the pediatric population. Medication adherence widely varies depending on the chronic pathology. Indeed, it is around 50% in children with asthma (2,3) and between 30 and 70% in childhood cancer (4,5). The most published pediatric studies on infectious diseases focus on adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children or adolescents (6–8). The pediatric antiretroviral adherence rate varies between 40% and 80% depending on the country and the evaluation method.

Very few studies address observance in acute infectious diseases in pediatric populations. The rate of adherent patients to antibiotics taken at home ranged from 46.5% to 79.6% and was measured by an adult adherence test (Morisky's medication adherence scale named MMAS-4) (9,10) or biological qualitative test (as urinary test) (11). Another study on medication pediatric adherence in acute diseases (infectious or inflammatory diseases) reported a rate of 36.2% adherent patients (12). Some anti-infective adherence studies described in the literature included adults (13–16). These studies showed that 57% to 78% of adults respect their antibiotic prescription at home during an acute infection depending on the country.

It could be assumed that adherence problems in the adult population are also present in the pediatric population and could be investigated by multiple criteria combining subjective criteria and objective criteria. So, the main objective of this pilot study was to evaluate the prevalence of pediatric adherent patients to anti-infectives prescribed after hospitalization and taken at home.

PATIENTS AND METHODS

Study population

This pilot study was a prospective observational study, carried out in a French university hospital in two pediatric units of 22 and 14 beds that receive 3800 patients per year. Patient inclusion occurred from February to April 2018. The patient follow-up ended in June 2018.

Children between 1 month and 16 years of age were eligible if they were discharged from the pediatric department with a prescription for an oral anti-infective treatment up to 30 days. The

patient and/or their parents needed to be available for a follow-up of 1 month after discharge from hospital, be able to speak French and understand all information in French. Patients were included in chronological order of hospital discharge. They were verbally informed about the study and received an information and non-opposition letter. The exclusion criteria were refusal to participate of this study.

This study was approved by the French Data Protection Authority (French acronym CNIL) and a registration number was attributed by the Personal Protection Committee (CPP) (no 2017-A03114-49).

Outcome research

The primary outcome measure was the rate of overall adherent patients to anti-infective drug prescribed at the discharge from hospital.

The secondary endpoints were the rate of primary adherent patients, secondary adherent patients and overall knowledge quiz success rate.

Study design and data collection

After obtaining one parent's agreement to participate, a pharmacy resident collected at the time of discharge, patients and parents' demographic data and contact information of the community pharmacy where the parental authority holder planned on filling the anti-infectives. An adherence test (MMAS-4 test) (17) was also performed for patients with chronic treatment.

Within a week of hospital discharge, the community pharmacy was called to collect medication dispensing information. Then, the first patient call interview was conducted by the same pharmacy resident the day after the end of treatment or the following week. It included questions on medication adherence and questions on knowledge about antibiotics, both questions having been established for the purposes of this study.

Questions on medication adherence focused on medication taking: administered dose, frequency and administration time, medication omission and modification of dose, day of the first administration at home, and end date of treatment. The method of liquid suspension reconstitution and device used for administration were checked. Occurrence of adverse effects was also collected. Antibiotic knowledge quiz was asked with ten questions (score out of ten): i.e. name of the prescribed anti-infective drug, therapeutic indication of the drug prescribed, administered dose and time, antibiotic adverse effects, antibiotic target, efficacy against flu, reaction if children felt better, reuse of leftover antibiotics in self-medication, reaction to medication omission.

Patient was considered as overall non-adherent patient if he presented at least one of the seven following criteria: anti-infective treatment not collected at the pharmacy resulting in at least one missed dose at the beginning, number of actual doses per day different from number of doses prescribed (according to patient or parent), administered dose not respected, interval between two doses (time of taking) not respected, at least one voluntary or unintentional omission, modification of dose (i.e. overdose by administration device misuse, oral suspension reconstitution errors), length of treatment differed by at least one day (early discontinuation or extension). Final dose skip (i.e. the last dose) was not considered as non-adherence.

One month later, data about rehospitalization, medical consultation or admission to emergency related to aggravation or persistence of infection, were collected.

All of these data were entered on REDCap software (V8.5.1, 2018) (18).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using XLSTAT-Premium (v2018.5). Continuous variables were described as median (quartiles 1 and 3) and categorical variables as numbers and frequencies (percentages). Univariate analysis was performed. Two groups (adherent and non-adherent) were compared using the exact Fisher test for qualitative variables. As distribution of quantitative variables did not allow using parametric tests, we used non-parametric tests (Mann Whitney U test) for them. All tests were used with an alpha risk of 5%.

RESULTS

Characteristics of the study population

Among the 92 patients eligible to the study, 75 pediatrics patients were included (Figure 1). Concerning patient age, 33.3% were one year old or less, 20.1% were between one and two years old, 17.3% between two and three years old. Only 6.7% were over ten years old including one adolescent. Most patients did not have comorbidities (65.3%) and hospital discharge adherence test (MMAS-4 test) was applicable for 33% of patients. Table 1 reports the social and demographic data.

On the first call, 12 patients (16%) were unreachable. Thus, the following results are based on 63 patients (Figure 1). Data from community pharmacy was missing for 4 patients because of unknown name or treatment having come from a previous order dispensation. Patient interviews were conducted with 58 mothers (92.1%), 4 fathers (6.3%) and 1 adolescent (1.6%).

Diagnostic and treatment

The major categories of diagnosis (MCD) were reported in Figure 2. The most common diagnoses were pyelonephritis (28%), pneumopathy (21.3%) and acute otitis media (14.7%). The most frequently used antibiotics were Amoxicillin (29.3%), Amoxicillin/Clavulanic acid (25.3%) Cotrimoxazole (18.7%) and Cefixime (12.0%). On the prescriptions, the mean different treatment line was 2.5 ± 1.1 drugs (anti-infectives or other drugs). Furthermore, most children (94.7 %) received a prescription with one anti-infective drug. The average length of prescribed anti-infectives was 7.1 ± 2.5 days. The number of doses per day was 2.1 ± 1.1 doses.

The mother was involved in medication management for all children. Only mothers gave the treatment for 41.3% of children, parents together for 21.3 % of children.

Medication adherence

A total of 34.9 % of patients (22/63) were considered as overall adherent to the prescription by respecting all seven items. The primary and secondary adherence rates are presented in the table 2. Four patients (6.3%) were both primary and secondary non-adherent patients.

Thus, 55.3 % of patients missed at least one dose (voluntary dose skips and unintentional forgetting). Ten patients had voluntary dose skips: five patients for unsuitable timing (patient sleeping) and one patient for each of a bundle reasons (school, insufficient quantity of medication, unpleasant taste and palatability, medication not given to the caregiver, drug adverse effect). Moreover, 12 patients had unintentional forgetting: nine patients for another priority, two for a lack of information on the treatment and one for a too high number of daily doses.

Modification of dose concerned 52.6 % of patients. Intentional and unintentional modification of doses occurred for 5 and 15 patients respectively. Reasons of intentional dose modification were: two patients for insufficient amount of medication and one patient for each of the following reasons as inappropriate pharmacological advice, drug adverse effect and overdose leading to a missing dose. For unintentional modification of dose, the main reasons were vomiting/spit-up, use of inappropriate administration device, incorrect reconstitution of oral suspension and misuse of the administration drug device for 7, 4, 3 and 1 patients respectively.

About the last item of overall adherence, early discontinuation or extension treatment without medical advice concerned 3 and 7 patients respectively. Nonetheless, 5 patients had to stop treatment with medical advice for allergy, worsening infection, invalid diagnosis and drug

adverse effect and they were not considered as non-adherent patients. Discontinuation one dose before the end applied to 5 patients but they were not considered as non-adherent.

Mean knowledge quiz score was 8.4 ± 1.6 (out of ten). The quiz revealed that 52.4% of mothers or fathers were unaware of the adverse effects of antibiotics, 41.3% of antibiotic action, 27.0% thought antibiotics were active on the flu. Only 3.2% of parents did not have a good behaviour to follow in case of forgetfulness and 6.3% admitted to stopping their children's treatment earlier if their children felt better. Table 3 presented results of risk factor of medication adherence or non-adherence.

One month follow-up

One month after their discharge, 53 patients were called. Eighteen patients (28.6%) developed drug adverse effects and stopping treatment was required for 3 patients. Another medical consultation was necessary for 26.4% of children, 7.5% of children had to return to emergency, which led to rehospitalization for 5.7% of children.

DISCUSSION

In this study, 65.1 % of patients were identified as non-adherent to anti-infective drug treatment after hospital discharge. Among pediatric studies with anti-infective adherence assessed by call interview (patient report), our study showed the highest rate of non-adherent patients. Two multicenter Spanish studies showed a non-adherence rate of 34.3 to 53.5%, using the Morisky test, for antibiotics prescribed for acute infectious diseases in primary care (9,10). A French pediatric study estimated the overall non-adherent rate of 12% to oral antibiotic (defined by $\geq 80\%$ administered doses prescribed with declarative method) (19). With objective measure as urine assay, overall non adherence to antibiotic suspension in pediatric population reached 20.4% in a German study (11). However, a systematic review of antibiotic misuse in the community have reported that subjective measures of adherence were used in 62.7 % (20). So, in our study, the results depend on the accuracy of reporting at the time of the interview. It is possible that medication adherence may have been over-estimated in our population in these few cases.

Some publications considered pediatric patients to be non-adherent if they deviated from the number of doses prescribed by more than 20%, in acute infectious diseases (19) or in other diseases with oral suspensions prescribed, according to the parent's declaration (21). In our study, we based global anti-infective adherence on multiple criteria combining subjective criteria and objective criteria such as prescription filling. Therefore, we have been strict in determining adherence rates compared to other publications (19,21). These can partially

explain the difference in adherence rate with other studies. Another French study was getting closer to our protocol using a call interview questionnaire based on frequency of drug administration, length of treatment and drug administering method (12). It involved pediatric patients with acute disease (not only infectious disease) at the discharge from emergency and showed a non-adherent patient rate reaching 63.8%.

In our study, primary non-adherence was very low (11.1%). Most of patients had a good primary adherence but very few had a good secondary adherence. Patient or parents knew that their pharmacy was called to collect filling information which could lead to an information bias. American pediatric studies in emergency departments focused on prescription filling after discharge from emergency and non-adherence varied from 7% to 32% for all medications (22,23).

We can assume that the children's adherence could be compared to that of parents. After hospital discharge, 43.2 % adults were non-adherent to antibiotics (14). However, various criteria of non-adherence should be considered in child population. Adherence was significantly associated with the antibiotic used including proprietary medicinal product or generic drug (11,24). The taste and palatability of oral suspension was indeed a significant factor (25). For example, the palatability of amoxicillin–clavulanate generics was preferred to that of the reference product (26). These features were not shown by our study due to a small cohort.

Major causes of non-adherence were medication omission and modification of dose. The high number of daily doses and unsuitable timing, such as sleep time, were a major reason of dose skipping, especially for the youngest. Modification of dose was mainly the result of incorrect reconstitution of oral suspension, use of inappropriate measuring device and vomiting/spit-up. The problems with oral suspension reconstitution are underestimated at discharge from pediatric department. Berthe-Aucejo et al., in an observational study, highlighted that amoxicillin suspension and josamycin suspension were incorrectly reconstituted in 46% to 56% of cases (27). This is the first key feature of the medication adherence. Thus, the diversity of measuring devices can lead to liquid medication dose errors (i.e. underdose or overdose). The authors of several studies reported that dosing errors occurred in 10% to 85.4 % of cases depending on accuracy of oral liquid measuring devices (27–30).

According to our results, a misunderstanding of anti-infective treatment could be a risk factor for non-adherence. The other criteria were not demonstrated as risk factors due to the size of our patient sample, but some authors had already reported that the number of daily doses and

length of the treatment were significantly associated with non-adherence in pediatric populations (9,12). Thus, one of the hypotheses for non-adherence is the lack of adapted information received by patient and their parents at the time of discharge. Information on how to take medication improved the use of antibiotics prescribed to pediatric outpatients (28,31). In a British study assessing patients knowledge about antibiotics, 38% of patients were unaware that antibiotics are not active against most coughs and 43% were unaware of the effects on commensal flora (32). In a systematic review in adult population, mean use of leftover antibiotics was 28.6% (20).

Therefore, it seems very important to develop anti-infective educational session to improve adherence in pediatric population. A meta-analysis of interventions to increase medication adherence for pediatric otitis and pharyngitis reported that combined educational interventions were effective to improve adherence for medication regimen (33,34).

CONCLUSIONS

This pilot study highlighted an important rate of non-adherence to anti-infectives prescribed for acute infection in pediatric outpatients. It confirms the necessity to implement preventive actions at the discharge from hospital to improve medication adherence. This study allowed to test the feasibility of data collection to assess medication adherence after hospital discharge. It led to understand difficulties encountered during treatment administration by caregivers. Furthermore, this study highlighted key features to improve outpatient medication adherence and implement preventive actions.

REFERENCES

1. Haynes RB, Taylor DW, and Sackett DL. Compliance in Health Care [Internet]. eweb:26588. 1979 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/782244>
2. Pin I. Comment améliorer l'observance thérapeutique chez l'enfant asthmatique ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 oct 2008;11(5):307-11.
3. Bender B, Wamboldt F, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 nov 2000;85(5):416-21.
4. Kennard BD, Stewart SM, Olvera R, Bawdon RE, hAilin AO, Lewis CP, et al. Nonadherence in Adolescent Oncology Patients: Preliminary Data on Psychological Risk Factors and Relationships to Outcome. *J Clin Psychol Med Settings*. 1 mars 2004;11(1):31-9.
5. Pai ALH, McGrady ME. Assessing Medication Adherence as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 1 déc 2015;62(S5):S818-28.
6. Agwu AL, Fairlie L. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc*. 1 janv 2013;16(1):18579.
7. Bryson Y. Taking care of the caretakers to enhance antiretroviral adherence in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 1 nov 2014;90(6):533-5.
8. Kang E, Delzell DA, Chhabra M, Oberdorfer P. Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *Int J STD AIDS*. 1 juill 2015;26(8):534-41.
9. Silvestre Busto C, Ramalle-Gómara E, Arnáez García R, Flor-Serrano A, García-Fernández J, Ramil Pernas H, et al. [Multicenter study of children's compliance to antibiotic treatment in primary care]. *Aten Primaria*. 15 mai 2001;27(8):554-8.
10. Ras Vidala E, Noguera Vilab I. [Study in primary care on the adherence of young children with acute pathology to their antibiotic treatment]. *Aten Primaria*. 28 févr 2005;35(3):166.
11. Hoppe JE, Wahrenberger C. Compliance of pediatric patients with treatment involving antibiotic suspensions: a pilot study. *Clin Ther*. juill 1999;21(7):1193-201.
12. Chappuy H, Tréluyer J-M, Faesch S, Giraud C, Chéron G. Length of the treatment and number of doses per day as major determinants of child adherence to acute treatment. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2010;99(3):433-7.
13. Pechère J-C, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*. 1 mars 2007;29(3):245-53.
14. Faure H, Leguelinel-Blache G, Salomon L, Poujol H, Kinowski J-M, Sotto A. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2014;44(9):417-22.

15. Bodnár R, Mészáros Á, Oláh M, Ágh T. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes. *Patient Prefer Adherence*. 16 févr 2016;10:183-93.
16. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 5 janv 2016;60(5):2941-8.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. janv 1986;24(1):67-74.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. avr 2009;42(2):377-81.
19. Wollner A, Lécuyer A, De La Rocque F, Sedletzki G, Derkx V, Boucherat M, et al. [Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mai 2011;18(5):611-6.
20. P. Kardas, S. Devine. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;(26):106-13.
21. Yin HS, Dreyer BP, Schaick L van, Foltin GL, Dinglas C, Mendelsohn AL. Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 sept 2008;162(9):814-22.
22. Matsui D, Joubert GIE, Dykxhoorn S, Rieder MJ. Compliance With Prescription Filling in the Pediatric Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 févr 2000;154(2):195-8.
23. Rosman SL, Dorfman D, Suglia SF, Humphrey C, Silverstein M. Predictors of prescription filling after visits to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. janv 2012;28(1):22-5.
24. Steele RW, Thomas MP, Bégué RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2001;20(1):1.
25. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. mars 2012;97(3):293-7.
26. Cohen R, de La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, Bodin MJ, Wollner A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr*. juill 2009;168(7):851-7.
27. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Mercier JC, et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. avr 2016;101(4):359-64.

28. McMahon SR, Rimsza ME, Bay RC. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics*. sept 1997;100(3 Pt 1):330-3.
29. Ryu GS, Lee YJ. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm JMCP*. août 2012;18(6):439-45.
30. Sobhani P, Christopherson J, Ambrose PJ, Corelli RL. Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *Ann Pharmacother*. janv 2008;42(1):46-52.
31. Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L, et al. Randomized Controlled Trial of Parent Therapeutic Education on Antibiotics to Improve Parent Satisfaction and Attitudes in a Pediatric Emergency Department. *PLOS ONE*. 26 sept 2013;8(9):e75590.
32. McNulty CAM, Boyle P, Nichols T, Clappison P, Davey P. Don't wear me out—the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2007;59(4):727-38.
33. Wu YP, Roberts MC. A meta-analysis of interventions to increase adherence to medication regimens for pediatric otitis media and streptococcal pharyngitis. *J Pediatr Psychol*. août 2008;33(7):789-96.
34. Hu H, Wu F-LL, Hu F-C, Yang H-Y, Lin S-W, Shen L-J. Effectiveness of Education Programs About Oral Antibiotic Suspensions in Pediatric Outpatient Services. *Pediatr Neonatol*. 1 févr 2013;54(1):34-42.

Table 1: Social and demographic criteria***Social and demographic criteria (n =75)***

<i>Age of patients (in years)</i>	
Median (Q1; Q3)	1.4 (0.7; 3.3)
Min	0.1
Max	14.5
<i>Sex (%)</i>	
Female	38.7
Male	61.3
<i>Age of mother (in years)</i>	
Median (Q1; Q3)	33 (28; 36)
Min	20
Max	48
<i>Age of father (in years)</i>	
Median (Q1; Q3)	35 (30; 38)
Min	22
Max	56
<i>Couple situation (%)</i>	
Single	5.3
Separate	12.0
Live together	82.7
<i>Number of children (%)</i>	
≤ 2 children	66.7
3-5 children	32.0
≥ 6 children	1.3
<i>Parents with Universal Health-Care Insurance (%)</i>	
Yes	17.3
No	82.7

Table 2: Description of adherence to anti-infective drugs

Adherence to anti-infective drug	<i>n=63</i>	%
Rate of adherent patients		34.9
<hr/>		
Primary adherence	<i>n=63</i>	%
Rate of adherent patients		88.9
<hr/>		
<i>Reason of initial skip</i>	<i>n=7</i>	
Late supply to pharmacy		14.3
Not characterized		85.7
<hr/>		
Secondary adherence	<i>n=63</i>	%
Rate of adherent patients		39.7
<hr/>		
<i>Reason of secondary non-adherence</i>	<i>n=38</i>	
Non-compliant administered dose		5.3
Non-compliant number of doses per day		7.9
Non-compliant administration time		5.3
Dose omission		55.3
Modification of dose		52.6
Non-compliant end date (without medical advice)		26.3
<hr/>		
<i>Details of dose omission</i>		
Unintentionally missed dose	(n=12)	31.6
Voluntarily skipped dose	(n=10)	26.3
<hr/>		
<i>Details of modification of dose</i>		
Intentional modification of dose	(n= 5)	13.2
Unintentional modification of dose	(n= 15)	39.5

Table 3: Characteristics of factors associated with medication adherence and non-adherence

	Adherence	Non-adherence	Univariate analysis p-Value
Global quiz score of knowledge	9.0 [8.2; 10.0]	8.0 [7.0; 9.0]	0.01
Number of doses per day	2.0 [2.0; 3.0]	3.0 [2.0; 3.0]	0.19
Male/female ratio	1.2: 1	2.1: 1	0.41
Socio-occupational category of mother			
Craftsmen, traders and business leaders	0	1 (2.4%)	0.42
Managers and higher intellectual professions	2 (9.1%)	2 (4.9%)	
Employees	7 (31.8%)	11 (26.8%)	
Manual workers	1 (4.5%)	2 (4.9%)	
Persons without professional activity	4 (18.2%)	15 (36.6%)	
Intermediary professions	2 (9.1%)	6 (14.6%)	
Intermediate health and social work occupations	6 (27.3%)	4 (9.8%)	
Age of patient	1.3 [0.7; 2.7]	2.1 [0.5; 4.2]	
Length of treatment (days)	7.5 [6.0; 8.0]	7.0 [5.0; 9.0]	0.60
Couple situation			
Single	1 (4.5%)	3 (7.3%)	0.66
Separated	1 (4.5%)	5 (12.2%)	
Living together	20 (90.9%)	33 (80.5%)	
Number of children	2.0 [2.0; 2.75]	2.0 [1.0; 3.0]	0.66
Anti-infective drug			
Aciclovir	1 (4.5%)	2 (4.9%)	0.89
Amoxicillin/Clavulanic Acid	5 (22.7%)	11 (26.8%)	
Amoxicillin	4 (18.2%)	12 (29.3%)	
Cefixime	4 (18.2%)	5 (12.2%)	
Cefpodoxime	0	1 (2.4%)	
Clarithromycin	1 (4.5%)	0	
Cotrimoxazole	5 (22.7%)	7 (17.1%)	
Josamycin	1 (4.5%)	2 (4.9%)	
Oseltamivir	1 (4.5%)	1 (2.4%)	
Number of people involved in taking medication	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	
Patients with Universal Health-Care Insurance			
Yes	3 (13.6%)	7 (17.1%)	0.99
No	19 (86.4%)	34 (82.9%)	

Figure 1: Patient Flow chart

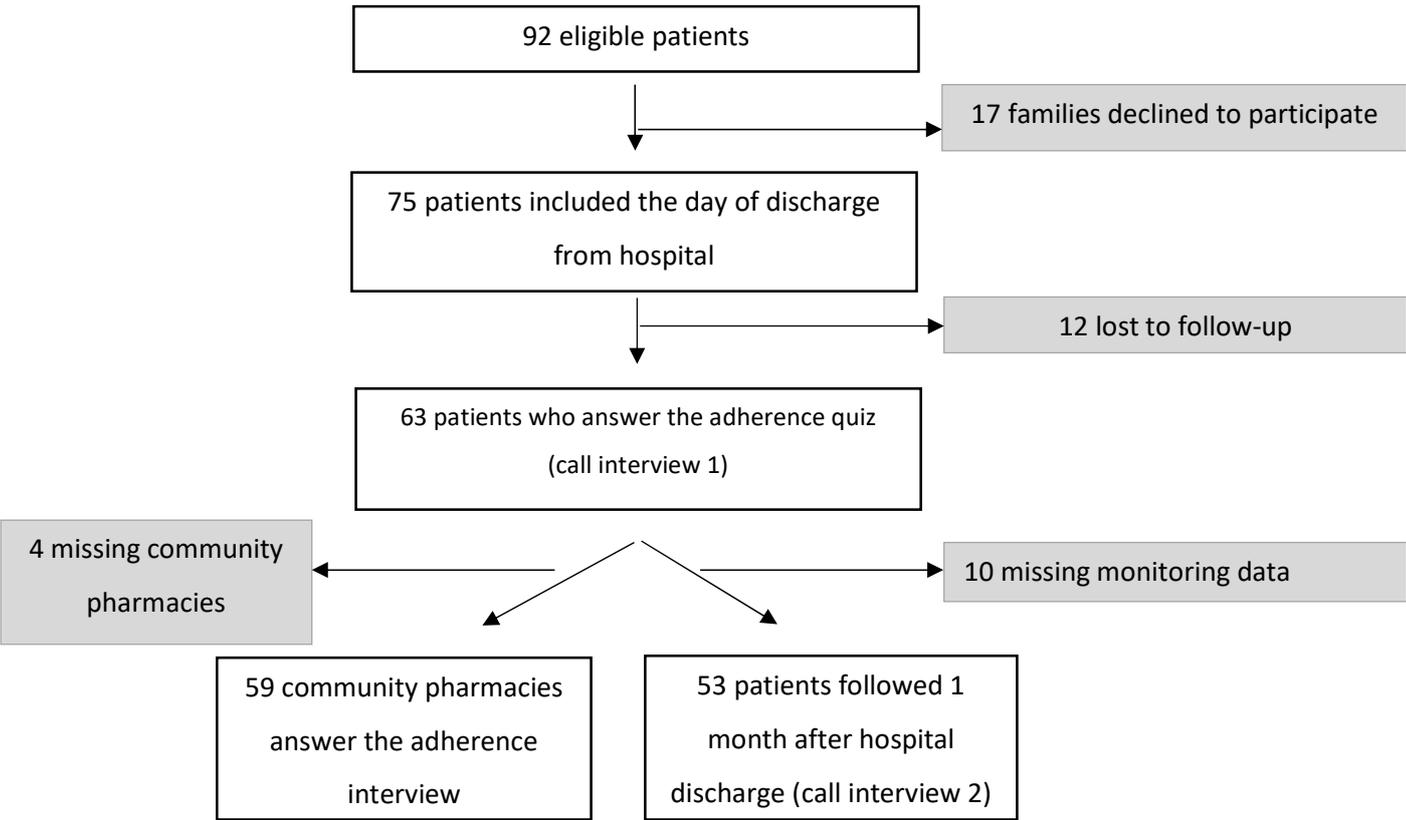
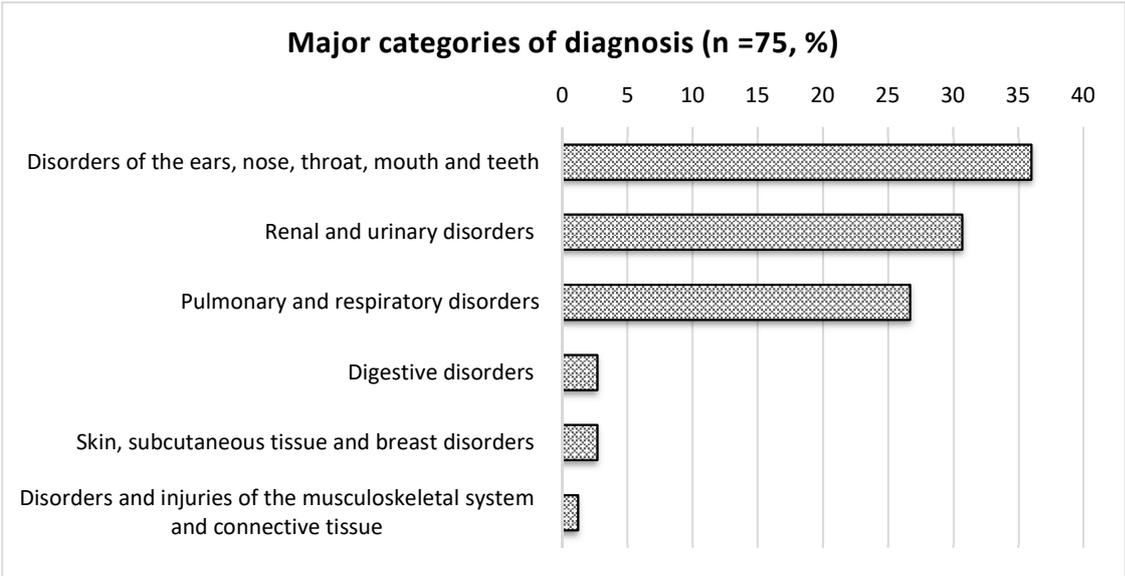


Figure 2: Major categories of diagnosis



DISCUSSION

La non-observance aux anti-infectieux contribue à favoriser l'émergence de résistances bactériennes et constitue une perte de chance pour le patient pédiatrique tout en générant un risque iatrogène évitable. Or, peu d'étude porte sur l'observance ambulatoire aux anti-infectieux prescrits en sortie d'hospitalisation dans la population pédiatrique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence de patients pédiatriques observants aux anti-infectieux prescrits en sortie d'hospitalisation et pris en ambulatoire dans un contexte d'infection aiguë. Les objectifs secondaires consistaient à caractériser l'observance primaire et l'observance secondaire de notre population, à déterminer les facteurs de risque de non-observance aux traitements anti-infectieux à partir des caractéristiques de la population étudiée et à mesurer le taux de compréhension du traitement anti-infectieux après retour au domicile (sur la base d'un quizz).

Cette étude pilote a permis de mesurer le nombre de patients observants aux anti-infectieux sur l'ensemble des patients inclus afin de répondre au mieux à l'objectif principal de cette étude. Ce taux fait appel à la fois à la notion d'observance primaire et d'observance secondaire (cf section 2.1.).

Ainsi, 65,1% des patients pédiatriques inclus dans cette étude ont été considérés comme non-observants aux anti-infectieux après retour à domicile dans un contexte d'infection aiguë. On ne retrouve que peu d'études dans la littérature portant spécifiquement sur l'observance pédiatrique aux anti-infectieux prescrits pour des pathologies aiguës en sortie d'hospitalisation. Une étude française (71) a mis en évidence un défaut d'observance aux antibiotiques oraux chez 12% des patients sur une cohorte de 1482 patients avec une moyenne d'âge de 2 ans. Une étude allemande de Hoppe et al. (47) a évalué l'observance aux antibiotiques pris en ambulatoire de 289 enfants (âge moyen $4,5 \pm 2,9$ ans) et a montré un taux de non-observance de 20,4%. Deux études espagnoles multicentriques ont également évalué l'observance des antibiotiques en soin primaires. Les taux de non-observance obtenus étaient de 34,3% (effectif 175 patients, âge moyen $5,3 \pm 3,8$ ans) (46) et de 53,5% (effectif 2244 patients, âge moyen $3,7 \pm 2,8$ ans) (45).

En comparant nos résultats aux données de la littérature précédemment citées, le taux d'inobservance que nous avons obtenu apparaît plus élevé. On peut l'expliquer par plusieurs éléments : (i) premièrement, notre étude a été réalisée sur la prescription d'anti-infectieux comportant une proportion d'antiviraux (5%) ayant une fréquence de prises quotidiennes élevée par rapport aux antibiotiques courants des études portant sur les antibiotiques seuls. Or,

le nombre de doses journalières impacte directement l'observance pédiatrique (72) ; (ii) l'âge des patients est relativement plus jeune (âge médian 1,4 ans), l'administration des traitements pour les nouveau-nés s'avère plus difficile que pour les enfants plus âgés ; (iii) les anti-infectieux étaient prescrits en relais de la voie intraveineuse ou initiés *per os* pendant l'hospitalisation. La notion de relais IV-*per os* a pu entraîner un comportement plus laxiste des parents envers un traitement parfois perçu comme un traitement de consolidation ; (iv) le taux d'observance diffère en fonction de la méthode de recueil choisie (73). Le questionnaire MMAS-4, utilisé dans les études précédemment citées (45,46) n'a pas encore été validé chez l'enfant en pathologie aiguë et la pertinence de son utilisation reste à démontrer. Notre méthode de recueil utilise ce questionnaire en complément d'information dans le cas de traitement chronique exclusivement. Elle repose principalement sur le recueil déclaratif d'éléments spécifiques liés à une non-observance (facteurs de risque, causes, etc.). La comparaison du taux de non-observance relevé dans notre étude avec ceux retrouvés dans l'ensemble des données de la littérature est donc difficile du fait de la variabilité des méthodes employées ; (v) enfin, la caractérisation d'un patient « non-observant » diffère largement selon les articles et dans notre étude, nous basons notre définition d'un patient observant sur des critères composites.

Concernant la caractérisation d'un patient non-observant, deux études définissent un patient pédiatrique non-observant lorsque l'on retrouve une déviation de plus de 20% entre les doses effectivement prises et le nombre de doses prescrites, selon la déclaration du patient ou des parents (71,74). Ce seuil est principalement utilisé dans le cas de pathologies chroniques (75) et appliqué au *Medication Possession ratio* (MPR) qui correspond au nombre de doses réellement prises sur le nombre de doses prescrites qui doit être supérieur ou égal à 80% pour que le patient soit considéré comme observant. Une autre étude française (72) portant sur les pathologies aiguës de l'enfant (asthme et infection pulmonaire) a évalué l'observance sur trois critères : la durée de traitement, le nombre de doses par jour et la méthode d'administration conforme ou non aux recommandations. Le taux de non-observance à au moins un des critères a été évalué à 63.8%. Dans notre étude, nous avons fait le choix d'évaluer l'observance globale *via* de multiples critères combinant une méthode directe objective (dispensation en pharmacie de ville) et indirecte subjective (déclaration du patient). Si un seul critère n'était pas vérifié au moins une fois, le patient était classé non observant. L'extension de la durée de traitement était aussi considérée comme un critère d'observance puisqu'elle augmente la durée d'exposition aux effets indésirables sans bénéfice démontré. Cette approche globale

peut sembler relativement stricte comparée aux études précédemment citées (45,46,71,74) ce qui explique donc en partie le fort taux d'inobservance rapporté. Néanmoins, afin d'optimiser l'efficacité et de diminuer la sélection de résistance bactérienne en contexte d'infection aiguë, l'importance d'une prise consciencieuse du schéma posologique n'est plus à démontrer et ceci d'autant plus que la durée de prescription tend à être remise en cause et réévaluée (76,77).

Comme nous l'avons évoqué en introduction de ce manuscrit, plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'observance médicamenteuse. Dans notre étude, l'évaluation de l'observance primaire a été réalisée selon une méthode objective par déclaration du pharmacien d'officine à partir des données enregistrées dans le logiciel de dispensation. De plus, nous avons également employé une approche subjective de mesure de l'observance médicamenteuse par entretien téléphonique. Cette méthode par questionnaire structuré a permis de rassembler les caractéristiques importantes du comportement d'observance des patients ou des parents/aidants. Par conséquent, les résultats dépendent de l'exactitude des données rapportées au moment de l'entretien et font appel à la mémoire du parent/aidant (22,78,79). Notons que l'appel téléphonique se déroulait dans la semaine qui suivait l'arrêt du traitement afin de minimiser le biais de mémorisation.

Toute population confondue, 62,7% des études (22,73) concernant l'évaluation de l'observance emploient des méthodes subjectives telles que des questionnaires ou l'analyse de journal de prise car ce sont des méthodes d'évaluation relativement simples à mettre en place. Dans les études pédiatriques précédemment citées, les données d'observance ont été recueillies en comptabilisant les prises effectivement administrées (carnet de suivi) (71) ou par un questionnaire standardisé (test de Morisky) (45,46). Concernant les méthodes de mesures objectives, Hoppe et al. (47) ont évalué l'observance aux antibiotiques en combinant un dosage qualitatif urinaire de l'activité bactérienne, non spécifique d'un antibiotique donné, le jour de la fin du traitement et une méthode déclarative par questionnaire sur l'évolution clinique de l'infection. Ils ont montré un taux d'observance de 79,6%, ce taux étant le plus élevé parmi tous les résultats de la littérature présentés dans ce travail.

Par ailleurs, nos résultats rapportent un taux d'observance primaire élevé (88,9%) mais un faible taux d'observance secondaire (39,7%). Les parents ou le patient savaient que leur pharmacie allait être appelée pour confirmer les données de dispensations, ceci fait partie du biais d'information qui peut avoir conduit à surestimer les résultats en incitant indirectement

les patients à aller récupérer les médicaments à l'officine. Deux études américaines réalisées en sortie de service d'urgences pédiatriques, se sont intéressées aux taux de prescriptions effectivement dispensées. Ces informations ont été obtenues sur déclaration du patient uniquement (80), et sur déclaration du patient et confirmation par les données informatiques de la pharmacie (81). Ce taux d'observance primaire variait entre 68% et 93% pour tous médicaments confondus, ce qui est concordant avec nos résultats.

Etant donné que plus de 70% des patients de la présente étude ont moins de trois ans, nous pouvons faire l'hypothèse que l'observance médicamenteuse des enfants peut être rapprochée de celle des parents. Néanmoins, le comportement des parents/aidants pouvait être modifié par le fait qu'ils administraient des médicaments à une tierce personne mineure donc jugée plus fragile. Parmi les patients adultes sortant d'hospitalisation, 43,2% ont été considérés comme non-observants aux antibiotiques (35). Cette valeur est plus faible que le taux obtenu dans notre population pédiatrique. En effet, l'observance pédiatrique dépend de nombreux critères propres à cette population et non négligeables pour comprendre le faible taux d'observance rapporté.

L'observance en pédiatrie est significativement associée au type d'antibiotiques utilisés, aux spécialités princeps et aux génériques (47,82) ainsi qu'à la texture et au goût de la solution buvable (83). Il a été démontré par exemple que l'amoxicilline/acide clavulanique d'une marque générique était préférée sur le plan gustatif à la spécialité princeps (84). La galénique des médicaments en pédiatrie joue donc un rôle primordial. Dans notre étude, le lien entre le type d'antibiotique et l'observance médicamenteuse n'a pas été établi en raison probablement d'une taille d'échantillon insuffisante. De plus, nous n'avons pas étudié précisément l'acceptabilité des solutions buvables par les patients. Cependant, cet élément figurait dans l'une des causes d'arrêt précoce du traitement. De plus, certains patients régurgitaient la dose administrée (7 patients soit 11,1%) probablement en raison de caractères organoleptiques déplaisants.

Par ailleurs, des modifications de doses non intentionnelles liées à des erreurs de reconstitution des suspensions buvables et à une utilisation de dispositif d'administration inapproprié ont été rapportées dans notre étude. Les erreurs liées à une mauvaise reconstitution sont sous-estimées en service de pédiatrie avec peu de conseils à ce sujet. Berthe-Aucejo et al. (85) ont mis en évidence le nombre important d'erreurs de reconstitution

concernant les suspensions buvables d'amoxicilline et de josamycine : respectivement dans 46% et 56 % des cas.

Dans notre étude, 25% des modifications de doses sont liées aux dispositifs de mesures associés aux solutions buvables pédiatriques entraînant des surdosages ou sous-dosages, que ce soit du fait de la mauvaise utilisation du dispositif ou du fait de l'utilisation de dispositif de mesure non adapté au médicament prescrit. Plusieurs auteurs démontrent que des erreurs de dosage se produisent dans 10% à 85% des cas, selon la précision des dispositifs de mesure des solutions buvables (85–88). De plus, la dose étant adaptée au poids, certains dispositifs ne permettaient pas d'administrer précisément la dose prescrite et un autre dispositif (une seringue par exemple) était prescrit.

Les principales causes de non-observance retrouvées dans notre étude étaient l'oubli ou le saut de prise de traitement, et la modification de la dose. Le nombre trop important de prises journalières et notamment les moments de prises inadaptés (patient endormi) figuraient majoritairement parmi les raisons de saut de prise, en particulier pour les plus jeunes patients. Chappuy et al. ont démontré que l'adhésion médicamenteuse en pédiatrie est corrélée au nombre de doses journalières prescrites (72). Dans notre étude, les moments de prises inadaptés concernaient les plus jeunes enfants pour lesquels certaines prises tombaient régulièrement pendant la sieste. La tendance actuelle à réduire les nombres de prises d'antibiotiques prescrits pour les infections ORL et notamment les otites moyennes aiguës, selon les recommandations, pourrait contribuer à augmenter l'observance médicamenteuse de cette tranche d'âge.

Selon une publication espagnole, les enfants non scolarisés ont une meilleure observance que ceux qui le sont (âge médian de l'étude 3,7 ans) (45). Dans notre étude, la période d'inclusion comprenait plusieurs périodes de vacances scolaires. Ainsi, le problème lié à la prise de traitement à l'école a pu être minimisé et n'est pas ressorti comme un frein à l'observance médicamenteuse.

Cette étude a permis de prendre conscience du comportement d'inobservance des parents et des patients pédiatriques en sortie d'hospitalisation. Les éléments clés de cette mauvaise observance ont pu être identifiés avec en cause : les oublis ou saut de prises, les modifications de doses induites volontairement ou involontairement, les poursuites ou arrêt de traitements sans avis médical, le nombre important de doses quotidiennes, puis le moment de prise et la dose administrée. Certaines difficultés d'utilisation des solutions buvables rencontrées par les

parents ont entraîné des modifications de doses volontaires ou involontaires : (i) difficultés d'administration aux très jeunes enfants avec des dispositifs parfois non adaptés ; (ii) doses peu précises en fonction du dispositif d'administration ; (iii) difficultés d'utilisation du dispositif du médicament ou du dispositif prescrit (exemple seringue orale) ; (iv) mauvaise reconstitution avec parfois une lecture difficile du volume.

La majorité des patients étant jeunes (âge médian 1,4 ans), les parents ont toujours été impliqués dans la prise du traitement. Leur niveau de connaissance sur les antibiotiques a donc été évalué. Le score du quizz de connaissance $< 9/10$ s'est avéré être un facteur de risque de mauvaise observance dans notre étude. Cet outil pourra être utilisé par la suite comme aide au ciblage des patients ou des items à aborder lors de la mise en place d'entretiens d'approfondissement afin de renforcer le bon usage des anti-infectieux.

Les entretiens téléphoniques ont tous été menés par un seul investigateur ce qui a limité les biais d'information. Afin de limiter les biais de mémorisation (89), nous avons interrogé les patients/parents sur la prise du traitement le jour suivant la date d'arrêt de traitement prescrite ou au plus tard dans la semaine suivante en cas d'indisponibilité.

Les limites de cette étude concernent principalement l'effectif de la cohorte et la méthodologie de recueil des données d'observance.

Cette étude étant exploratoire, nous n'avons pas calculé de nombre de sujets nécessaires pour la réaliser. Notre nombre de sujets a été établi sur un potentiel de recrutement basé sur les données d'hospitalisation de la période hivernale de 2016. Il est pertinent de convenir que notre cohorte de 75 patients reste relativement faible pour obtenir des résultats prédictifs d'un comportement de mauvaise observance.

Concernant la méthode de recueil, les dosages des anti-infectieux à réserve hospitalière sont réalisés en routine à l'hôpital lorsque leur index thérapeutique est étroit ou lorsque leur toxicité est potentiellement à l'origine d'EIM graves. Au contraire, les anti-infectieux prescrits lors du retour à domicile ne nécessitent pas de suivi plasmatique ou urinaire réalisé dans la pratique courante. Leur dosage aurait nécessité au préalable de mettre au point la technique de dosage et de définir des abaques afin d'interpréter les valeurs des dosages en fonction de l'âge, du poids, de l'heure du prélèvement et/ou de la posologie de l'anti-infectieux. Le développement de cette méthodologie constitue en elle-même une étude à part entière. Nous n'avons donc pas pu mettre en place de dosage dans cette étude pour objectiver l'observance réelle des patients pédiatriques. Nous ne souhaitons pas par ailleurs générer de

prélèvements invasifs supplémentaires à la prise en charge classique de ces patients. En contrepartie, la méthode de recueil déclarative employée implique la notion de biais de désirabilité sociale, qui consiste à vouloir se présenter sous un jour favorable à ses interlocuteurs, et qui influence la mesure de l'observance en la surestimant (22).

Le jour de l'entretien de sortie, un questionnaire MMAS-4 a été employé pour les patients atteints de comorbidités et ayant déjà été traités par médicaments au long cours. Nous n'avons pas jugé pertinent d'exploiter ces résultats étant donné le peu de patients concernés (un tiers seulement à l'inclusion) et de les comparer en parallèle aux données d'observance recueillies à domicile. Par ailleurs, le décompte des doses restantes aurait pu être confronté aux données recueillies par questionnaire structuré. Cependant, notre étude comportait majoritairement des traitements sous formes liquides. Ainsi, l'évaluation des doses restantes était peu précise et ne pouvait être utilisée comme argument indiquant un comportement d'observance ou de non-observance. Notons que le flacon était parfois jeté ou resté chez d'autres personnes impliquées dans la prise en charge, ce qui rendait l'évaluation impossible.

Comme l'étude incluait de jeunes enfants, il aurait été judicieux de prendre en compte la notion d'expérience des parents dans l'administration des solutions buvables, cette notion pouvant influencer l'observance (88). En effet, certains parents n'avaient encore jamais donné de traitement à leur enfant et rapportaient une difficulté plus importante quant à l'administration du médicament chez les nouveau-nés. Il aurait été intéressant d'évaluer le lien entre les patients naïfs de traitement à domicile et les difficultés d'administration mises en évidence.

Les anti-infectieux étaient prescrits en relais de la voie IV et/ou initiés *per os* pendant l'hospitalisation. L'impact clinique d'un oubli ou saut de prise n'est potentiellement pas le même selon qu'il survienne en début, milieu ou fin de traitement. Ceci n'a pas été pris en compte dans l'étude. Il en est de même de la durée globale du traitement anti-infectieux comprenant la durée du traitement hospitalier. Il serait intéressant de prendre en compte ces éléments dans l'étude ultérieure afin d'évaluer également le lien entre la durée du traitement initié en milieu hospitalier et l'adhésion médicamenteuse des parents ou du patient.

Selon Kaushal et al. (90), 54% des événements indésirables médicamenteux en population pédiatrique survenant à domicile pourraient être évités et les erreurs de dosages liées à une mauvaise manipulation pourraient être prévenues par des conseils de bon usage (74,86,91–93). Ainsi, il paraît pertinent de structurer des interventions préventives afin de renforcer

l'observance aux anti-infectieux. L'objectif de notre équipe de recherche est de mener par la suite une étude interventionnelle afin d'évaluer l'impact de la mise en place d'un entretien pharmaceutique en sortie d'hospitalisation sur l'observance pédiatrique aux anti-infectieux.

CONCLUSION

Nos résultats montrent un fort taux de non-observance aux anti-infectieux prescrits en pathologie aiguë dans la population pédiatrique. Nous avons fait l'hypothèse que l'observance aux anti-infectieux en population pédiatrique serait proche de celle des adultes avec la méthode de recueil utilisée. Cependant, certaines particularités inhérentes à la prise de médicament chez l'enfant ont montré un taux d'inobservance plus importante que chez l'adulte. Cette mauvaise observance est le résultat notamment de comportements liés à des difficultés d'administration et d'utilisation des anti-infectieux en solutions buvables chez les nouveau-nés ainsi qu'au moment de prises inadapté au rythme de vie de ce dernier.

Cette étude a permis de tester la faisabilité de l'évaluation de l'observance après retour à domicile et confirme la nécessité de mettre en place des actions préventives pour améliorer l'observance en sortie d'hospitalisation pédiatrique. L'association entre la connaissance globale aux antibiotiques et le comportement d'observance montre l'importance de l'éducation et de l'information à dispenser sur cette classe de médicaments.

Ainsi, de par son expertise, le pharmacien clinicien occupe une place de choix afin de promouvoir des actions coordonnées « pédiatres-infectiologues-pharmaciens cliniciens » associant des conseils de bon usage pour améliorer le taux d'observance pédiatrique aux anti-infectieux.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettre d'information et de non opposition destinée au(x) titulaire(s) de l'autorité parentale du patient

Evaluation de la prévalence de l'observance
aux médicaments anti-infectieux chez les
patients pédiatriques hospitalisés au CHU de
Nîmes après retour à domicile

Version n°1.2 du 26 février 2018

N° RCB : 2017-A03114-49



Promoteur de l'étude :

Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes

Place du Professeur Debré

30029 Nîmes Cedex 09

Madame, Monsieur,

Vous êtes sollicité pour autoriser la participation de votre enfant à une recherche non-interventionnelle portant sur l'observance médicamenteuse.

L'observance médicamenteuse est un problème majeur de santé publique. Qu'entend-on par « observance médicamenteuse » ? C'est le respect par le patient des prescriptions et des recommandations de son médecin.

Aucune donnée à ce jour n'est disponible concernant l'observance médicamenteuse des enfants et des adolescents notamment aux anti-infectieux.

Cette lettre est destinée à vous donner des éléments d'information sur cette étude. Si vous ne comprenez pas bien certains mots ou éléments de cette note, n'hésitez pas à demander des explications au pharmacien.

Les sujets inclus dans l'étude devront être affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.

Cette étude a pour objectif de déterminer le taux d'enfants et d'adolescents observants aux anti-infectieux au retour à domicile.

Les patients acceptant de participer à cette étude devront répondre à des questionnaires au cours du séjour hospitalier et à leur domicile lors d'un ou deux entretiens téléphoniques au plus tard 40 jours après la fin de l'hospitalisation. Ces 3 entretiens prendront une dizaine de minutes environ.

75 patients seront recrutés dans les services de Pédiatrie du CHU de Nîmes afin de participer à cette étude.

Au cours de l'hospitalisation de votre enfant

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, un pharmacien hospitalier ou un interne en pharmacie procédera au recueil de vos caractéristiques sociodémographiques et cliniques en vous interrogeant et en consultant le dossier médical de votre enfant. Il réalisera également un entretien afin d'évaluer un score d'observance globale aux médicaments.

Après retour au domicile

Au cours de la semaine suivant la fin du traitement anti-infectieux de votre enfant, un pharmacien du CHU de Nîmes contactera votre pharmacie de ville où vous serez allé récupérer les anti-infectieux de votre enfant, puis il vous appellera afin de recueillir des données sur la prise du traitement anti-infectieux de votre enfant. Ce pharmacien vous recontactera environ 1 mois après la sortie d'hospitalisation pour savoir si vous avez dû retourner voir le médecin en ville ou à l'hôpital pour votre enfant.

Les seules contraintes liées au protocole sont d'être disponible pour répondre aux questions du pharmacien lors de l'hospitalisation de votre enfant et lors des deux appels téléphoniques à votre domicile dans la semaine suivant l'arrêt du traitement anti-infectieux et environ 1 mois après la sortie d'hospitalisation. Vous ne serez plus contacté au-delà de 40 jours post-hospitalisation.

Il n'y a pas de bénéfice direct pour vous ou votre enfant à participer à la présente étude.

Cette étude ne donne lieu à aucune indemnité.

La seule contrainte rajoutée à la prise en charge habituelle de votre enfant est le recueil d'information par le biais d'appels téléphoniques lors du retour à domicile. Dès lors, votre enfant ne court aucun risque à participer à la présente étude.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement des données personnelles de votre enfant et de vos données personnelles va être mis en œuvre afin de permettre l'analyse des résultats au regard de l'objectif de cette recherche. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant, identifiées par un numéro de code, seront transmises au promoteur. Elles pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Vous pourrez, conformément aux dispositions de la loi « Informatique et Libertés » (loi n° 2004-801 du 6 août 2004) disposer d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de la recherche. Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du pharmacien responsable de l'étude.

Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion.

Vous pourrez à tout moment bénéficier d'informations supplémentaires sur la recherche et toute nouvelle connaissance susceptible de remettre en question la participation de votre enfant vous sera communiquée.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes (CPP) qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant sont respectées.

Ce comité de protection des personnes Sud-Est 2 a émis un avis favorable en date du 28 février 2018.

Aussi, conformément à la loi, cette recherche entre dans le cadre de la Méthodologie de Référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à laquelle s'est engagée le CHU de Nîmes sous le numéro 1994797 v 0 en date du 28 septembre 2016.

Vous êtes totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Le pharmacien hospitalier vous laissera le temps nécessaire pour prendre votre décision.

ANNEXE 2 : Questionnaire - Appel téléphonique au patient ou au titulaire de l'autorité parentale.

➤ Appel réalisé : oui non

➤ Date appel : |_|_|_| | |_|_|_| | |_|_|_|

➤ Personne ayant répondu :

Membre de la famille

Mère

Père

Patient

Belle-mère

Beau-père

➤ A quelle date êtes-vous allé chercher votre traitement à la pharmacie ? // Quand es-tu allé chercher ton traitement à la pharmacie ?

➤ Est-ce que votre enfant a eu des effets secondaires particuliers au cours de son traitement anti-infectieux ? // Est-ce que tu as eu des problèmes dus au traitement ?

Si oui : de quel type ? _____

Quelles mesures ? _____

➤ Comment l'avez-vous administré ? Avec quel dispositif ? // Comment l'as-tu pris ?

Comment avez-vous reconstitué la suspension buvable ?

➤ Quelle dose lui donnez-vous par prise ? // Combien en prends-tu par prise ?

➤ A quel(s) moment(s) de la journée devez-vous lui donner (prendre) cet(ces) antibiotique(s) ? // A quel moment de la journée as-tu pris tes médicaments ?

➤ Combien de prises par jour lui avez-vous donné ? // Combien de fois par jour as-tu pris ton traitement ?

➤ Pouvez-vous me dire quel jour et à quel moment de la journée votre enfant a arrêté son traitement ? // Peux-tu me dire quel jour et à quel moment de la journée tu as arrêté ton traitement ?

➤ A-t-il arrêté son traitement avant la fin de la prescription ?

➤ Quel jour et à quel moment a-t-il initié son traitement ? // Quand as-tu pris la première prise à la maison ?

➤ Combien de comprimés lui restent -il ? ou combien de quantité de sirop lui reste-il ? // Combien de comprimés te restent-il ?

Méthode de mesure de la dose restante pour les sirops (transvasement dispositif doseur/prélèvement pipette ou seringue) :

➤ Est-ce qu'il vous est arrivé d'oublier une ou plusieurs prises de son traitement anti-infectieux ? // Est-ce qu'il t'est arrivé d'oublier une ou plusieurs prises de ton traitement pour soigner ton infection ?

➤ Raisons d'oublis ou de saut de prise ?

➤ Avez-vous modifié la dose de son anti-infectieux parce qu'il le supportait mal ou parce qu'il avait sauté une prise par exemple ? // As-tu modifié la dose de ton anti-infectieux parce que tu le supportais mal ou parce que tu avais sauté une prise par exemple ou pour tout autre raison ?

➤ Raisons de modification de dose ?

➤ Comment avez-vous conservé le médicament ?

➤ Considérez-vous que le traitement ait été efficace ? Est-il guéri de son infection ? // Les médicaments ont-ils été efficaces ? Es-tu guéri de ta maladie ?

ANNEXE 3 : Quizz de connaissances sur le traitement anti-infectieux destiné au titulaire de l'autorité parentale

Vrai = 1 point, Faux = 0 point, score total sur 10 points

1. Quel est le nom de(s) l'antibiotique(s) qui a (ont) été prescrit(s) à votre enfant ?
2. Pouvez-vous me dire pourquoi il(s) lui a (ont) été prescrit(s) ?
3. Quelle dose d'antibiotique a-t-il reçue par prise ?
4. A quel(s) moment(s) de la journée devait-il prendre cet (ces) antibiotique(s) ?
5. Connaissez-vous les principaux effets secondaires possibles pouvant survenir au cours de ce traitement ? Citez-les.
6. Les antibiotiques sont actifs sur ?
 - a. Les bactéries
 - b. Les virus
 - c. Les bactéries et les virus
7. Les antibiotiques sont-ils efficaces contre la grippe ?
 - a. Oui
 - b. Non
8. Que doit-on faire si les symptômes disparaissent avant la fin du traitement antibiotique ?
9. Peut-on utiliser le même antibiotique si les mêmes symptômes apparaissent plus tard et s'il m'en reste à mon domicile depuis la dernière prescription ?
 - a. Oui
 - b. Non
10. Que doit-on faire en cas d'oubli d'une prise d'antibiotique ?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016.
2. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. WHO. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
4. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics*. août 2002;110(2 Pt 1):254-7.
5. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. sept 2006;5(5):703-18.
6. Conroy S, Sweis D, Planner C, Yeung V, Collier J, Haines L, et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2007;30(12):1111-25.
7. Assurance maladie. Bon usage des antibiotiques: Où en est-on ? [Internet]. Communiqué de presse; 2004. Disponible sur: http://psa.auvergne.free.fr/news1_1/telechargement/antibio_dossier_presse.pdf
8. Cohen R, Raymond J. Impact des bactéries multirésistantes dans les infections nosocomiales en pédiatrie. 2012;15:4.
9. Haynes RB, Taylor DW, and Sackett DL. Compliance in Health Care [Internet]. *eweb*:26588. 1979 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/782244>
10. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1 Pt 1):31-4.
11. Scheen A, Giet D. Non-observance thérapeutique: causes, conséquences, solutions. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2010 [cité 5 sept 2018];65(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/70194>
12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. févr 2008;11(1):44-7.
13. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. [Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr*. janv 2012;70(1):15-25.

14. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique: déterminants et modèles théoriques. *Prat Psychol.* 1 mars 2007;13(1):1-19.
15. IGAS - inspection générale des affaires sociales, «Pertinence et efficacité des outils de politique publique visant à favoriser l'observance,» 2015.
16. Julius SM, Sherman JM, Hendeles L. Accuracy of three electronic monitors for metered-dose inhalers. *Chest.* mars 2002;121(3):871-6.
17. Malmenäs M, Pednekar P, Borah BJ, Bennett B. How does measurement of multiple medication adherence differ between chronic diseases? Forum 2 présenté à: ISPOR 22nd, Annual International Meeting; 2017 mai 22; Boston.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* janv 1986;24(1):67-74.
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* mai 2008;10(5):348-54.
20. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* août 2001;94(8):839-42.
21. Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based Assessment of Adherence to Medical Treatments in Pediatric Psychology. *J Pediatr Psychol.* 1 oct 2008;33(9):916-36.
22. Quittner AL, Espelage DL, Ievers-Landis C, Drotar D. Measuring Adherence to Medical Treatments in Childhood Chronic Illness: Considering Multiple Methods and Sources of Information. *J Clin Psychol Med Settings.* 1 mars 2000;7(1):41-54.
23. Sabate E, santé O mondiale de la, Organization WH, Who, UNAIDS. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003. 230 p.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 4 août 2005;353(5):487-97.
25. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 16 juin 2009;119(23):3028-35.
26. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 1 juill 2006;333(7557):15.
27. DREES. «Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 Rapport final,» Document de travail, vol. 110. 2011.
28. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* juin 2005;43(6):521-30.
29. Rosenberg MJ, Waugh MS. The economics of compliance in managed health-care settings. *Am J Man Care.* 1996;2 ;176-180.

30. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J*. 1 nov 2001;77(913):703-7.
31. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The Role of Medication Noncompliance and Adverse Drug Reactions in Hospitalizations of the Elderly. *Arch Intern Med*. 1 avr 1990;150(4):841-5.
32. Améliorer l'observance, traiter mieux et moins cher : étude IMS Health CRIP [Internet]. CRIP. 2014 [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://lecrip.org/2014/11/12/ameliorer-observance-traiter-mieux-et-moins-cher-etude-ims-health-crip/>
33. Lamiraud K. Méthodes d'évaluation de l'utilité du patient : une analyse économique et économétrique du comportement d'observance dans un essai clinique [Internet]. Paris, EHES; 2004 [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2004EHES0141>
34. Pechère J-C, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*. 1 mars 2007;29(3):245-53.
35. Faure H, Leguelinel-Blache G, Salomon L, Poujol H, Kinowski J-M, Sotto A. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2014;44(9):417-22.
36. Bodnár R, Mészáros Á, Oláh M, Ágh T. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients: challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes. *Patient Prefer Adherence*. 16 févr 2016;10:183-93.
37. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 5 janv 2016;60(5):2941-8.
38. Pin I. Comment améliorer l'observance thérapeutique chez l'enfant asthmatique ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 oct 2008;11(5):307-11.
39. Bender B, Wamboldt F, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1 nov 2000;85(5):416-21.
40. Kennard BD, Stewart SM, Olvera R, Bawdon RE, hAilin AO, Lewis CP, et al. Nonadherence in Adolescent Oncology Patients: Preliminary Data on Psychological Risk Factors and Relationships to Outcome. *J Clin Psychol Med Settings*. 1 mars 2004;11(1):31-9.
41. Pai ALH, McGrady ME. Assessing Medication Adherence as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 1 déc 2015;62(S5):S818-28.
42. Agwu AL, Fairlie L. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc*. 1 janv 2013;16(1):18579.
43. Bryson Y. Taking care of the caretakers to enhance antiretroviral adherence in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 1 nov 2014;90(6):533-5.

44. Kang E, Delzell DA, Chhabra M, Oberdorfer P. Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *Int J STD AIDS*. 1 juill 2015;26(8):534-41.
45. Silvestre Busto C, Ramalle-Gómara E, Arnáez García R, Flor-Serrano A, García-Fernández J, Ramil Pernas H, et al. [Multicenter study of children's compliance to antibiotic treatment in primary care]. *Aten Primaria*. 15 mai 2001;27(8):554-8.
46. Ras Vidala E, Noguera Vilab I. [Study in primary care on the adherence of young children with acute pathology to their antibiotic treatment]. *Aten Primaria*. 28 févr 2005;35(3):166.
47. Hoppe JE, Wahrenberger C. Compliance of pediatric patients with treatment involving antibiotic suspensions: a pilot study. *Clin Ther*. juill 1999;21(7):1193-201.
48. ANSM : An Lê. Les préparations pharmaceutiques à visée pédiatrique, Rencontres ANSM. 2015.
49. Geneva: World Health Organization. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018;198.
50. World Health Organization. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation, QAS/08.257/Rev.3. Available from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Rev3-PaediatricMedicinesDevelopment_QAS08-257Rev3_17082011.pdf.
51. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013;24.
52. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry. 2016;23.
53. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*. 26 août 2005;300(1-2):56-66.
54. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. août 2014;134(2):361-72.
55. Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, Ju TR, et al. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)—Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech*. 1 févr 2017;18(2):257-62.
56. Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize J-C, Berlion C, Nguyen KA, et al. Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 2 sept 2018];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012783/abstract>
57. Paediatric Regulation. Union européenne: Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive No. 2001/20/EC, Directive No. 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 [Internet]. 2006 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: http://www.wipo.int/wipolex/fr/text.jsp?file_id=473829

58. Médicaments en pédiatrie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)
59. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr.* févr 2009;168(2):173-80.
60. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2009;65(8):749-55.
61. Zhang T, Smith MA, Camp PG, Shajari S, MacLeod SM, Carleton BC. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 mars 2013;69(3):581-8.
62. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* juin 2009;34(3):277-87.
63. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégau B. [Medical and socio-economical impact of drug-induced adverse reactions]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2005;34(4):271-6.
64. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 nov 2004;89(6):F480-2.
65. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child.* févr 2009;94(2):161-4.
66. Delage E. Développement et évaluation des activités pharmaceutiques dans un service de néphrologie endocrinologie pédiatrique : rôle du pharmacien clinicien [Thèse d'exercice]. [1968-2014, France]: Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques. 2013.
67. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, et al. Improving Patient's Primary Medication Adherence: The Value of Pharmaceutical Counseling. *Medicine (Baltimore).* oct 2015;94(41):e1805.
68. Cline CM, Björck-Linné AK, Israelsson BY, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* juin 1999;1(2):145-9.
69. Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995;11(3):443-55.
70. Steiner JF, Fihn SD, Blair B, Inut TS. Appropriate reductions in compliance among well-controlled hypertensive patients. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(12):1361-71.
71. Wollner A, Lécuyer A, De La Rocque F, Sedletzki G, Derkx V, Boucherat M, et al. [Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mai 2011;18(5):611-6.

72. Chappuy H, Tréluyer J-M, Faesch S, Giraud C, Chéron G. Length of the treatment and number of doses per day as major determinants of child adherence to acute treatment. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2010;99(3):433-7.
73. P. Kardas, S. Devine. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;(26):106-13.
74. Yin HS, Dreyer BP, Schaick L van, Foltin GL, Dinglas C, Mendelsohn AL. Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 sept 2008;162(9):814-22.
75. Leguelinel G, Stehle R, Rabier H, Hadjadj C, Diallo ML, Leroux A, et al. Compte-rendu du congrès de l'ISPOR 2017 : le patient partenaire pour l'évaluation médico-économique, l'observance thérapeutique et l'utilisation des réseaux sociaux. *J Pharm Clin*. 1 sept 2017;36(3):133-51.
76. Llewelyn Martin J, Fitzpatrick Jennifer M, Darwin Elizabeth. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 26 juill 2017;358(j3418).
77. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract*. 01 2017;34(5):511-9.
78. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 42(7):649-52.
79. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1097-107.
80. Matsui D, Joubert GIE, Dykxhoorn S, Rieder MJ. Compliance With Prescription Filling in the Pediatric Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 févr 2000;154(2):195-8.
81. Rosman SL, Dorfman D, Suglia SF, Humphrey C, Silverstein M. Predictors of prescription filling after visits to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. janv 2012;28(1):22-5.
82. Steele RW, Thomas MP, Bégué RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2001;20(1):1.
83. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. mars 2012;97(3):293-7.
84. Cohen R, de La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, Bodin MJ, Wollner A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr*. juill 2009;168(7):851-7.
85. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Mercier JC, et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. avr 2016;101(4):359-64.

86. McMahon SR, Rimsza ME, Bay RC. Parents Can Dose Liquid Medication Accurately. *Pediatrics*. 1 sept 1997;100(3):330-3.
87. Ryu GS, Lee YJ. Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices. *J Manag Care Pharm JMCP*. août 2012;18(6):439-45.
88. Sobhani P, Christopherson J, Ambrose PJ, Corelli RL. Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *Ann Pharmacother*. janv 2008;42(1):46-52.
89. Rudd P. The measurement of compliance: Medication taking. In Krasnegor, N. (Ed.), Epstein, L. (Ed.), Johnson, S. (Ed.), Yaffe, S. (Ed.), Epstein, L. (Ed.). (1993). *Developmental Aspects of Health Compliance Behavior*. New York: Psychology Press. 1993;185-213.
90. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc*. oct 2007;7(5):383-9.
91. Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L, et al. Randomized Controlled Trial of Parent Therapeutic Education on Antibiotics to Improve Parent Satisfaction and Attitudes in a Pediatric Emergency Department. *PLOS ONE*. 26 sept 2013;8(9):e75590.
92. Wu YP, Roberts MC. A meta-analysis of interventions to increase adherence to medication regimens for pediatric otitis media and streptococcal pharyngitis. *J Pediatr Psychol*. août 2008;33(7):789-96.
93. Hu H, Wu F-LL, Hu F-C, Yang H-Y, Lin S-W, Shen L-J. Effectiveness of Education Programs About Oral Antibiotic Suspensions in Pediatric Outpatient Services. *Pediatr Neonatol*. 1 févr 2013;54(1):34-42.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année 2018

EVALUATION DE L'OBSERVANCE AUX MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX CHEZ LES PATIENTS
PÉDIATRIQUES HOSPITALISÉS AU CHU DE NÎMES APRES RETOUR A DOMICILE.

ASSESSMENT OF ANTI-INFECTIVE MEDICATION ADHERENCE IN PEDIATRIC OUTPATIENTS

La résistance aux anti-infectieux représente un enjeu majeur de santé publique et sa prévalence accrue menace la santé humaine. L'observance médicamenteuse joue par ailleurs un rôle important dans l'émergence de ces résistantes bactériennes. Cette problématique est d'autant plus importante en population pédiatrique pour laquelle le panel thérapeutique est réduit. Il est donc primordial de faire un état des lieux de l'observance médicamenteuse aux anti-infectieux dans ce type de population afin de proposer des actions préventives.

Ainsi les objectifs de cette étude étaient de déterminer le taux d'observance médicamenteuse globale aux anti-infectieux en population pédiatrique prescrits pour une infection aigüe, en sortie de service de pédiatrie et d'identifier secondairement les facteurs de risque de non-observance.

Cette étude observationnelle a été menée au CHU de Nîmes sur une période de 3 mois. Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de moins de 16 ans, admis en hospitalisation complète dans les unités de courts séjours pédiatriques et sortant avec une prescription d'au moins un anti-infectieux prescrit pour une infection aigüe. L'observance médicamenteuse et la connaissance aux antibiotiques ont été évaluées à partir de données collectées par entretien téléphonique le lendemain de la fin du traitement. L'observance médicamenteuse globale a été évaluée sur sept items : dispensation du traitement en pharmacie sans générer de saut de prise ; dose administrée, nombre de doses journalières, moment de prise et durée de traitement conformes ; existence ou non d'oubli/saut de prise et de modification de dose.

Selon les critères d'inclusion de notre étude, 75 patients ont été inclus et les données de 63 patients ont pu être exploitées dans l'évaluation et l'analyse de l'observance médicamenteuse. L'âge médian était de 1,4 ans [0,7 ; 3,3]. Le taux de patients observants aux anti-infectieux était de 34.9 %. L'amoxicilline (29.3%), l'amoxicilline/acide clavulanique (25.3%), le cotrimoxazole (18.7%) et le Céfixime (12.0%) étaient les antibiotiques les plus prescrits. La connaissance globale des parents/patients aux antibiotiques a été évaluée par un questionnaire établi pour cette étude. Le résultat de ce test de connaissance s'est avéré être significativement associé à une mauvaise observance médicamenteuse.

En conclusion, notre étude révèle que 65.1% des patients sont inobservants aux anti-infectieux pris à domicile. La mauvaise connaissance globale des antibiotiques semble être un facteur de risque de non-observance. Ces résultats confirment la nécessité de mettre en œuvre des mesures préventives tels qu'un entretien pharmaceutique de sortie ayant pour objectif d'améliorer le taux d'observance par le biais d'informations sur l'ensemble des modalités de prise.

Mots clés : Observance, médicaments anti-infectieux, pédiatrie, surveillance ambulatoire