HAL
open science

Prescriptions pédiatriques inadaptées à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin

Mathilde Frasson-Peiguet

To cite this version:

Mathilde Frasson-Peiguet. Prescriptions pédiatriques inadaptées à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03018942

HAL Id: dumas-03018942

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03018942v1

Submitted on 23 Nov 2020

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

PRESCRIPTIONS PÉDIATRIQUES INADAPTÉES À L'OFFICINE : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE DANS L'ARC ALPIN

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Mathilde FRASSON-PEIGUET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 21/11/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Membres :

Monsieur le Docteur Sébastien CHANOINE (directeur de thèse)

Madame le Docteur Béatrice BELLET

Monsieur le Docteur Yoann GABOREAU

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

Au Professeur Benoît Allenet, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. De la PACES à la sixième année d'études, vos heures d'enseignements m'ont fait connaître et apprécier la pharmacie clinique.

Au Docteur Sébastien Chanoine, j'ai découvert à tes côtés l'importance du rôle du pharmacien en pédiatrie durant mon stage en immuno-oncopédiatrie, pendant l'été 2018. Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail et pris de ton temps pour m'apporter tous les conseils et toutes les connaissances nécessaires à la rédaction de cette thèse.

Au Docteur Béatrice Bellet, merci d'accepter d'évaluer ce travail et pour votre investissement au cours de mes années d'études, notamment dans la correction de nos fiches ou encore lors de nos passages à l'oral en bloc patient.

Au Docteur Yoann Gaboreau, merci de participer à mon jury de thèse en intégrant votre regard à ce projet ainsi que pour votre engagement à développer l'interprofessionnalité. Cela m'a permis de passer quelques jours en stage de médecine générale auprès de votre confrère, le docteur René-Pierre Labarrière.

Sincères remerciements aux équipes des pharmacies des Pommiers, des Alpins, des Chartreux, FRAISSE, D'HÉRIN, LANSARD, du Marché, des Ruires, VIEL et de Voiron qui ont participé au bon déroulement de cette étude.

À mes parents et mon frère, je vous remercie pour votre présence et votre soutien inconditionnel.

À ma famille et mes amis, merci pour vos encouragements.

À Laurence, Nathalie, Charlotte, Carine, Fleur et Camille, merci de m'avoir encadrée, formée, mise en confiance afin de devenir « une professionnelle de santé » et surtout merci pour tous ces moments de joie qui resteront gravés.

Aux équipes des pharmacies des Arcades et du Parmelan, merci pour votre accueil.

Table des matières

Remerciements 4

Liste des figures 10

Liste des tableaux 10

Liste des abréviations 11

Introduction générale

Pédiatrie et médicaments : des particularités à prendre en compte 13

1. Pédiatrie : définition et épidémiologie 13

2. Pharmacologie pédiatrique 13

1) Absorption 13

2) Distribution 14

3) Métabolisation hépatique 15

4) Elimination rénale 15

5) Réponse pharmacodynamique 15

3. Médicaments en pédiatrie : un challenge pour les essais cliniques 15

L'iatrogénie médicamenteuse : définition et outils de prévention 17

1. Définitions 17

1) Erreur médicamenteuse 17

2) Effet indésirable 17

3) Prescription inappropriée 18

4) Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) 18

5) Intervention pharmaceutique (IP) 18

2. Epidémiologie en population générale 19

3. Iatrogénie en gériatrie et outils spécifiques d'aide à la prescription 19

1) Critères de Beers 20

2) Liste de ML Laroche (18) 20

3) STOPP-START 20

L'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie : un problème de santé publique 21

1. Epidémiologie 21

2. L'unique outil actuellement en pédiatrie : POPI 22

Objectif du travail de thèse 22

Qualité des prescriptions pédiatriques à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin

Résumé 23

Introduction 25

Population et méthodes 27

Conception de l'étude 27

Population d'étude 27

Prescriptions inadaptées 28

Analyses statistiques 29

Résultats 30

Population d'étude 30

Caractéristiques des prescripteurs 31

Caractéristiques des dispensateurs 32

Médicaments et classes médicamenteuses 33

Analyse pharmaceutique des prescriptions 36

Description des problèmes rencontrés 36

Interventions pharmaceutiques 40

Discussion 42

Prescriptions hors AMM 43

Analyse pharmaceutique et prescriptions inadaptées 44

Pathologies ORL et respiratoires 45

Pathologies digestives 46

Vaccination 47

Fièvre et douleur 48

Varicelle 49

Comparaison des outils 49

Forces et limites 50

Conclusion 51

Bibliographie 54

Annexe 1. Protocole de recherche 61

Annexe 2. Fiche officinale d'interventions pharmaceutiques de la SFPC (48) 80

Annexe 3. Outil POPI développé par S. Labarthe *et al* (39) 83

Annexe 4. Tableau des classes médicamenteuses prescrites pendant la période hivernale 87

Annexe 5. Tableau des classes médicamenteuses prescrites pendant la période printanière 89

Annexe 6. Tableau des classes médicamenteuses impliquées dans les prescriptions inadaptées selon la classification SFPC 90

Annexe 7. Cartes d'activité des syndromes grippaux du réseau Sentinelles (61) 91

Annexe 8. Cartes d'activité de la varicelle du réseau Sentinelles (61)..... 92

Annexe 9. Cartes d'activité des diarrhées aiguës du réseau Sentinelles (61)..... 93

Serment de Galien 94

RÉSUMÉ..... 95

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude 30

Figure 2. Répartition des prescripteurs selon leur spécialité (n = 559) 31

Figure 3. Répartition des prescriptions médicamenteuses pédiatriques en fonction des objectifs thérapeutiques (n = 1480) 32

Figure 4. Description du nombre et de la typologie de tous les problèmes détectés (n = 312) 37

Figure 5. Description des critères POPI retrouvés parmi les prescriptions considérées comme inadaptées 38

Figure 6. Description du nombre et de la typologie des problèmes détectés uniquement par la classification SFPC 40

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques des patients 31

Tableau II. Classes médicamenteuses prescrites au cours des deux périodes d'étude 33

Tableau III. Top 10 des substances actives les plus prescrites selon les périodes d'étude 35

Tableau IV. Comparaison des médicaments avec un ou des problèmes selon la grille SFPC ou POPI 36

Tableau V. Fréquence et description des interventions pharmaceutiques (SFPC) 41

Liste des abréviations

AMM		Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	:	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
CHU	:	Centre Hospitalier et Universitaire
CLEO®	:	Echelle mesurant l'impact clinique, économique et organisationnel
CNIL	:	Commission Nationale Informatique et Liberté
CRF	:	Case Report Form = cahier d'observation
CYP3A4	:	Cytochrome P450 3A4
DCI	:	Dénomination commune internationale
DREES	:	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DTCaP / dTcaP	:	Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la Poliomyélite
EMA	:	Agence Européenne du Médicament
ENEIS	:	Enquête National des Evénements Indésirables liés aux Soins
FDA	:	Food and Drug Administration
GI	:	Gastro-intestinal
HAS	:	Haute Autorité de Santé
ICH	:	International Conference on harmonisation
INSEE	:	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IP	:	Interventions pharmaceutiques
MAC	:	Médecine Alternative et Complémentaire
MPI	:	Médicament Potentiellement Inapproprié
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie
PIP	:	Plan d'Investigation Pédiatrique
POPI	:	Pediatrics : Omission of Prescription and Inappropriate prescription
PREA	:	Pediatric Research Equity Act
ROR	:	Vaccin contre la Rougeole, les Oreillons et la Rubéole

SFPC	**:**	Société Française de Pharmacie Clinique
SPILF	**:**	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
START	**:**	Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment
STOPP	**:**	Screening Tool of Older Person's Prescriptions
UE	**:**	Union Européenne

Introduction générale

Pédiatrie et médicaments : des particularités à prendre en compte

1. Pédiatrie : définition et épidémiologie

La pédiatrie est définie comme la spécialité médicale s'intéressant aux enfants dès leur naissance jusqu'à l'âge de 18 ans. La limite supérieure d'âge n'est d'ailleurs pas consensuelle. Cette discipline regroupe quatre grandes classes : les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents. Les directives harmonisées européennes (ICH) en matière de recherche clinique découpent ces classes d'âge comme suit : de la naissance à 27 jours ; de 28 jours à 23 mois ; de 2 à 11 ans et de 12 à 16 ou 18 ans selon les pays (1). En réalité, ces subdivisions sont discutables. D'ailleurs, la plupart des définitions considèrent la notion de nourrisson jusqu'à 30 mois. Le même débat existe pour le début de l'adolescence.

En 2018, 25,8% de la population mondiale étaient âgés de moins de 15 ans selon l'Organisation des Nations Unies (2). En France, l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) décomptait 16 158 197 jeunes de moins de 19 ans soit quasiment un quart de la population française.

2. Pharmacologie pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques (3,4) et pharmacodynamiques de l'enfant sont bien différents de ceux de l'adulte et sont en constante évolution au cours de la croissance.

1) Absorption

La phase d'absorption est dépendante du pH gastrique. Ce paramètre influence la biodisponibilité de certains médicaments : chez l'enfant, les acides faibles ont une biodisponibilité diminuée et au contraire, les bases faibles ont une biodisponibilité augmentée. Le pH gastrique est neutre à la naissance puis devient rapidement très acide (pH

compris entre 1 et 3) après 48-72 heures de vie. Il se neutralise à nouveau jusqu'au huitième jour de vie avant d'atteindre sa valeur « adulte » (pH < 4) vers 2 ans. Le temps d'absorption est retardé car la vitesse de vidange gastrique est plus lente, de l'ordre de 90 minutes. Les fonctions biliaires et les enzymes pancréatiques ne sont pas encore matures, cela peut notamment conduire à des modifications de la biodisponibilité des médicaments lipophiles.

La composition de la peau est également différente. L'épiderme contient plus d'eau chez le nourrisson. Ceci induit une absorption percutanée plus rapide. La surface corporelle varie énormément au sein de cette population, entre un nouveau-né et un adolescent.

La voie rectale est influencée par le transit intestinal et l'effet de premier passage hépatique, ce qui la rend imprévisible et difficile à utiliser. L'absorption intramusculaire est variable car elle dépend du flux sanguin. Cependant, la masse musculaire et la circulation sanguine étant faibles en population pédiatrique, l'absorption est probablement réduite. Au contraire, l'utilisation des médicaments par voie intraveineuse est facilement prévisible puisque le passage dans la circulation systémique est direct.

2) Distribution

Les nouveau-nés et les nourrissons possèdent moins de protéines plasmatiques, il y a donc une plus grande fraction libre de médicament dans le sang. Cet élément entraine un risque de surdosage en médicament. De plus, la répartition des graisses et de l'eau est différente, la part hydrophile étant plus importante chez l'enfant. La conséquence directe est un volume de distribution supérieur pour les médicaments hydrophiles que pour ceux lipophiles. D'autre part, la barrière hémato-encéphalique est également plus perméable, pouvant conduire plus fréquemment à des effets indésirables centraux.

3) *Métabolisation hépatique*

Le système enzymatique et les transporteurs au niveau du foie sont encore immatures et changent avec le développement infantile. La conséquence est un ralentissement des phases 1 et 2 de la métabolisation. De plus, l'activité des enzymes hépatiques subit des variations liées aux hormones de croissance et sexuelles, lors de la puberté. Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) illustre ce phénomène. Son activité enzymatique est proche de zéro à la naissance et atteint la moitié de celle de l'adulte entre 3 et 12 mois. Durant cette période, la biodisponibilité des médicaments métabolisés par cet isoenzyme est augmentée. Au-delà de l'âge d'un an, le CYP3A4 évolue vers une activité comparable à celle de l'adulte.

4) *Elimination rénale*

Elle comporte comme chez l'adulte trois phases : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Cependant la fonction rénale est encore immature à la naissance. Le débit de filtration glomérulaire est rapidement modifié au cours des premiers mois de vie. Une valeur similaire à l'adulte (> 70 ml/min) est obtenue entre 3 à 5 mois mais le rein est considéré comme mature seulement vers l'âge de 2 ans.

5) *Réponse pharmacodynamique*

Elle provient de l'interaction entre la substance active et son site d'action. Elle est difficilement prévisible car la quantité et la sensibilité des récepteurs varient déjà d'un individu à l'autre, outre la notion d'âge. De plus, l'argument d'immaturité des récepteurs peut être avancé.

3. Médicaments en pédiatrie : un challenge pour les essais cliniques

Les prescriptions pédiatriques hors autorisation de mise sur le marché (AMM) sont très fréquentes. Cette pratique se caractérise par la prescription d'un médicament n'ayant aucune AMM pour l'enfant ou en-dehors des conditions prévues. Il y aurait entre 30 et 94% de

prescriptions pédiatriques hors AMM selon les milieux libéraux et hospitaliers, et les services étudiés (5). Cette pratique est pourtant considérée comme inadaptée par les institutions. Les classes médicamenteuses les plus touchées sont celles de la psychiatrie (6) et la cardiologie. Le recours à cette pratique est en partie liée à l'absence de formes galéniques pédiatriques adaptées. Il est indispensable de pouvoir administrer la dose en fonction du poids ou de la surface corporelle dans cette population, nécessitant une adaptabilité des formes galéniques. De plus, toutes les formes galéniques orales ne sont pas adaptées en pédiatrie, en raison notamment des difficultés à avaler les comprimés et les gélules avant l'âge de 6 ans. L'agence européenne du médicament a d'ailleurs publié en 2006 un tableau des voies d'administration à privilégier en fonction de l'âge (7). Enfin, l'administration orale (voie d'administration la plus utilisée) de médicaments aux enfants nécessitent des critères spécifiques, notamment en terme de goût (arôme sucré).

En 2005, des critères ont été rassemblés pour imaginer le médicament pédiatrique idéal (8) : être administrable par voie orale ; avoir une fréquence et un dosage les plus faibles possibles ; avoir une forme galénique pouvant s'adapter à chaque âge ; avoir un impact minimal sur le mode de vie ; ne pas contenir d'excipients nocifs ; permettre une administration facile, fiable et reproductible ; facile à produire ; élégant ; stable à la lumière, à la chaleur et à l'humidité ; peu coûteux et viable commercialement. Pour obtenir ce résultat, des essais sont encore nécessaires.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) promulgue la recherche concernant les médicaments pédiatriques comme une priorité mondiale (9). Elle souligne le faible nombre d'essais cliniques dans cette population ainsi que le manque de données en matière d'efficacité et de sécurité des médicaments existants. La Food and Drug Administration (10,11) aux Etats-Unis en 2003 puis le Parlement et le Conseil européen (12) en 2006 ont mis en place des programmes pour encadrer et stimuler les projets dans ce domaine, *via*

respectivement une loi sur l'équité des recherches en pédiatrie (PREA) et un plan d'investigation pédiatrique (PIP). Cependant, les résultats se font encore attendre (13). Les freins au développement pour les industriels sont d'ordre économiques, techniques et éthiques, en raison de la vulnérabilité de la population pédiatrique (14).

L'iatrogénie médicamenteuse : définition et outils de prévention

Selon l'OMS, l'iatrogénie médicamenteuse est définie comme *« toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement »*. L'iatrogénie médicamenteuse peut être causée par le médicament lui-même (effet indésirable) ou une mauvaise utilisation (erreur médicamenteuse) ou encore par une absence d'administration de la substance active (omission).

1. Définitions

Plusieurs concepts fondamentaux illustrent l'iatrogénie médicamenteuse.

1) Erreur médicamenteuse

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnelle impliquant un médicament durant le processus de soins (15). Par définition, elle est donc évitable et peut être caractérisée par trois degrés de réalisation : avérée, potentielle ou latente.

2) Effet indésirable

L'effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage. Il est considéré comme grave lorsqu'il est létal, susceptible de mettre la vie en danger, d'entraîner une incapacité ou une invalidité

importante ou durable, de provoquer une hospitalisation ou sa prolongation, de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale. L'effet indésirable est qualifié d'inattendu lorsque sa nature, sa sévérité ou son évolution diverge du résumé des caractéristiques du produit (16).

3) Prescription inappropriée

Le terme « prescription inappropriée » est défini depuis 2011 comme *« l'administration de médicaments d'une manière qui présente plus de risques que d'avantages, en particulier lorsqu'il existe des alternatives plus sûres » (17).* Ce terme regroupe les omissions de traitement nécessaires à la prise en charge d'une pathologie, ou les traitements i) dont la balance bénéfices/risques est défavorable, ii) prescrits sur de trop longues périodes, ou iii) ayant un haut potentiel d'interactions médicamenteuses ou d'incompatibilités physico-chimiques voire même un risque d'interagir avec une maladie en cours chez le patient.

4) Médicaments potentiellement inappropriés (MPI)

D'après ML Laroche, ce sont des médicaments ayant une balance bénéfice/risque défavorable ou qui ont une efficacité douteuse et discutable comparés à d'autres approches thérapeutiques (18). Ils ont été classifiés en trois catégories : *misuse* (mésusage), *overuse* (utilisé en excès), *underuse* (insuffisamment prescrit).

5) Intervention pharmaceutique (IP)

L'intervention pharmaceutique est définie comme « *toute action initiée par un pharmacien, ayant pour résultat direct un changement dans la prise en charge du patient ou dans sa thérapie médicamenteuse* » (19,53). D'ailleurs, afin d'identifier et quantifier les problèmes liés aux médicaments, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a créé « la fiche d'interventions pharmaceutiques » en 2004 (20). Elle regroupe 10 problèmes dans sa version hospitalière et 11 dans la fiche dédiée à l'officine **(Annexe 2)**. En parallèle, elle est

également composée de 7 propositions d'interventions pharmaceutiques. Dans un second temps, un outil multidimensionnel nommé CLEO® a été publié en 2015 (21) afin de coter l'impact clinique, économique et organisationnel de chaque intervention pharmaceutique réalisée.

2. Epidémiologie en population générale

En France, la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) a mené deux enquêtes ENEIS (Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins), ENEIS1 en 2004 et ENEIS2 en 2009 (22,23). Ces dernières ont permis de décrire les événements indésirables graves survenant dans les établissements de soins en France : 32,9% seraient liés aux médicaments dont la moitié serait évitable (51,2%). Ils peuvent être à l'origine d'une hospitalisation ou sa prolongation, d'une incapacité voire du décès du patient. Les conséquences cliniques sont importantes pour le patient et l'impact économique est considérable. Ceci en fait donc un enjeu important de santé publique.

3. Iatrogénie en gériatrie et outils spécifiques d'aide à la prescription

Les enquêtes ENEIS ont montré que les populations touchées par ces événements indésirables étaient surtout les personnes dites vulnérables, autrement dit aux extrémités d'âge. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou celles de plus de 75 ans consomment plus de médicaments que la population générale. 67% d'entre elles se procurent au moins un médicament par mois contre 35% pour les moins de 65 ans. De plus, ils sont polymédiqués et prennent en moyenne 3,6 médicaments par jour (24). Ces observations ont conduit à la création de plusieurs outils standardisés et spécifiques à cette population âgée (25).

1) *Critères de Beers*

Historiquement, les critères de Beers furent les premiers à paraître en 1991 (26). Ils ont été actualisés en 1997, 2003, 2012 (27) et 2015. Ils s'adressent à toutes les personnes de 65 ans et plus, hormis celles qui séjournent en unité de soins palliatifs. Il s'agit d'une liste exhaustive de 53 MPI, répartis selon les critères suivants : i) à proscrire chez toutes les personnes âgées, ii) à éviter en cas de comorbidités qui pourraient exacerber les pathologies préexistantes, iii) à utiliser en s'entourant de précautions. Suite aux travaux de *l'American Geriatric Society* en 2015 (28), deux catégories ont été ajoutées : iv) médicaments à éviter du fait d'interactions médicamenteuses et v) médicaments à éviter ou à adapter en cas de fonction rénale altérée. Il y a trois niveaux de classification selon le système physiologique, la classe ou le nom du médicament. C'est un outil plus utile en épidémiologie qu'en pratique courante.

2) *Liste de ML Laroche (18)*

La liste de ML Laroche a été publiée en 2007 et regroupe les MPI dans une grille adaptée à la pratique médicale française. Elle cible les personnes ayant un âge de 75 ans et plus. Elle regroupe 34 critères classés par : i) rapport bénéfice/risque défavorable, ii) efficacité discutable et rapport bénéfice/risque défavorable et iii) efficacité discutable. Son principal avantage est qu'elle propose une explication et une alternative thérapeutique à chaque « non prescription » d'un médicament.

3) *STOPP-START*

L'outil STOPP-START a été créé en 2008 par P. Gallagher *et al* (29) et a été mis à jour en 2014 (30). Il regroupe à présent 114 critères classés uniquement par systèmes physiologiques. Il est réparti en 80 critères STOPP *(Screening Tool of Older Person's Prescriptions)* et 34 START *(Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)*, c'est-à dire des substances actives à initier en cas d'omission. Il détecte les MPI chez les 65 ans et

plus. C'est un système concis et pratique à utiliser car il contient surtout des médicaments couramment utilisés dans le monde entier.

L'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie : un problème de santé publique

1. Epidémiologie

Les études s'intéressant à l'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie se déroulent plus souvent à l'hôpital qu'en ambulatoire (31,33,34,35,36). R. Kaushal *et al*, ont étudié les erreurs médicamenteuses et les effets indésirables en population pédiatrique en milieu hospitalier en 1999 (31). L'étude comptabilisait 5,7% d'erreurs médicamenteuses et 0,24% d'effets indésirables dont 19% étaient évitables. L'erreur médicamenteuse la plus fréquemment retrouvée était l'utilisation d'un mauvais dosage. L'équipe a poursuivi ses recherches par une enquête pédiatrique en milieu ambulatoire dans les années 2002-2003 (32). Elle estimait un taux de 74 erreurs médicamenteuses pour 100 ordonnances analysées. La majorité des erreurs (plus de 60%) provenait de l'étape de prescription. Dans les deux enquêtes, la classe médicamenteuse la plus touchée était celle des anti-infectieux.

Les travaux de P. Hubert *et al*, en 2005, montraient que les erreurs de prescription en service pédiatrique hospitalier n'étaient pas à l'origine d'une incidence supérieure d'effets indésirables comparée à la population générale (33). Par contre, le risque de conséquences graves était trois fois plus important chez l'enfant que chez l'adulte. Plus récemment, les études descriptives rétrospectives en population pédiatrique, publiées en 2016 par les centres régionaux de pharmacovigilance de Reims et de Saint Etienne, ont respectivement montré que 46% et 35,9% des effets indésirables détectés étaient considérés comme graves (37,38).

2. L'unique outil actuellement en pédiatrie : POPI

A l'heure actuelle, un seul outil de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse a été développé en pédiatrie, dans le monde. À l'image de l'outil STOPP-START en gériatrie, S. Prot-Labarthe *et al*, ont développé un outil français nommé « POPI : Pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées » qui est dédié à la population pédiatrique (39,40). Cet outil regroupe 76 médicaments à prescription inappropriée, c'est-à-dire à éviter, et 25 omissions de prescription, c'est-à-dire des médicaments qui devraient être initiés le plus rapidement possible dans le contexte du patient. Les propositions sont classées par système physiologique. Le guide POPI a été validé par méthode de consensus et a publié sa version définitive en 2016. Actuellement, il est encore en cours d'évaluation (41). Il a pour objectif d'être facile et rapide à utiliser pour les professionnels de santé en ville ou à l'hôpital **(Annexe 3)**.

Objectif du travail de thèse

La littérature montre que le risque d'iatrogénie médicamenteuse est important en population pédiatrique. Cependant, il n'existe que peu de travaux épidémiologiques récents s'intéressant à la qualité des prescriptions pédiatriques en ville, mais aussi aux types de médicaments impliqués et aux interventions pharmaceutiques à réaliser pour éviter la survenue d'erreur. L'objectif de ce travail était donc d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques rencontrées en officine.

Qualité des prescriptions pédiatriques à l'officine : Étude observationnelle dans l'arc alpin (ALPPIN)

Résumé

Contexte : En France, les enfants représentent environ un quart de la population totale. Ils sont souvent concernés par l'iatrogénie médicamenteuse mais les études dans cette population spécifique sont encore rares. L'objectif était d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques rencontrées à l'officine.

Méthodes : Une étude observationnelle (ALPPIN) a été menée dans les pharmacies d'officine de l'arc alpin (France). L'ensemble des prescriptions médicamenteuses des patients âgés de 0 à 18 ans, présentées dans les officines participantes, a été recueillie au cours de deux périodes de 14 jours (périodes hivernale et printanière). Les prescriptions ont été évaluées à partir de la classification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et du guide POPI (Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée), outil spécifiquement élaboré pour la population pédiatrique.

Résultats : Parmi les 560 prescriptions médicamenteuses recueillies, 306 (54,6%) concernaient des garçons. La moyenne d'âge était de 5,9 (± 4,6) ans et le poids moyen de 22,5 (± 15,5) kg. 50% des patients avaient au moins 3 médicaments prescrits par ordonnance. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées était celle du système nerveux (23,9%), du système respiratoire (22,9%) et des anti-infectieux généraux à usage systémique (15,6%). La substance active la plus prescrite était le paracétamol (20,3%). Au total, 41,8% (n=234) prescriptions étaient inadaptées. La classification de la SFPC a permis de détecter 304 médicaments inappropriés (20,5%) dont 243 (16,4%) étaient également relevés par le guide POPI. Une non-conformité aux référentiels ou une contre-indication a été retrouvée

dans 84,9% des prescriptions selon la classification de la SFPC. Le second problème le plus fréquemment retrouvé concernait les posologies (14,5%). Dans 37,0% des prescriptions inadaptées identifiées, un changement de médicament aurait dû être réalisé.

Conclusion : Le taux de prescription inadaptée en pédiatrie est élevé. La formation des professionnels de santé est primordiale pour sécuriser et optimiser les pratiques professionnelles autour du médicament en pédiatrie.

Mots-clés : Prescription inadaptée, pédiatrie, qualité des soins, intervention pharmaceutique

Introduction

Les enfants représentent 2,2 milliards d'individus dans le monde. En France, la part des moins de 19 ans représente 24,1% de la population totale soit plus de 16 millions de personnes en 2019 (42). La population pédiatrique est caractérisée par une grande diversité, tant par une importante étendue d'âge que par sa physiopathologie. Les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation et élimination) et pharmacodynamiques évoluent en fonction de la maturation des organes puis de leur vieillissement physiologique, complexifiant l'utilisation des médicaments dans cette population et pouvant être à l'origine d'iatrogénie médicamenteuse (4).

L'industrie pharmaceutique réalise peu d'études d'efficacité et de sécurité des médicaments chez les enfants, en raison des contraintes éthiques, techniques et économiques (14). Cette absence de données conduit donc à des prescriptions inadaptées telles que l'utilisation des médicaments en-dehors de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et à des transpositions des informations recueillies chez l'adulte (5). Ces pratiques peuvent conduire à des effets indésirables graves (43).

L'iatrogénie médicamenteuse se définit comme toute pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient, induite par l'administration ou l'absence d'administration d'un ou plusieurs médicaments (44). Elle peut être due au médicament lui-même ou à une mauvaise utilisation. En France, cet enjeu de santé publique a fait l'objet de nombreuses études, surtout chez les personnes âgées (22,45). Peu de travaux épidémiologiques ont été réalisés dans la population pédiatrique (41,46).

Dans ce contexte, l'objectif principal de l'étude était d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques rencontrées à l'officine. Les objectifs spécifiques étaient : i) d'estimer la prévalence des prescriptions inadaptées en pédiatrie, ii) de décrire les classes

médicamenteuses impliquées dans les prescriptions inadaptées ainsi que les types d'erreurs retrouvées et les interventions pharmaceutiques à réaliser, et iii) de mesurer le taux de pénétration du dossier pharmaceutique dans cette population.

Population et méthodes

Conception de l'étude

L'étude ALPPIN était une étude observationnelle, prospective, en population, régionale n'impliquant pas la personne humaine **(Annexe 1)**.

La recherche a été autorisée le 11 février 2019 par le CHU Grenoble Alpes (MR 4614080219). Elle respecte la loi 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles. Le traitement des données a été mis en œuvre dans le cadre de l'article 9 du règlement UE 2016/679.

Population d'étude

Les patients ont été inclus dans les pharmacies d'officine de l'Arc alpin (Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie) qui avaient, un maître de stage agréé par l'Université Grenoble Alpes pour accueillir les étudiants de sixième année de pharmacie en parcours officine. Après contact par mail et lors d'une réunion d'information, les officines participant à l'étude ont été conventionnées par le CHU Grenoble Alpes pour valider leur participation.

En cas de non-opposition des parents, l'ensemble des prescriptions médicamenteuses pour un patient âgé de 0 à 18 ans et émanant d'un médecin a été recueilli dans les pharmacies d'officine participantes au cours de deux périodes : du 11 au 23 février (période hivernale) et du 13 au 25 mai 2019 (période printanière).

Les critères d'exclusion des patients étaient un âge supérieur à 18 ans, une prescription n'émanant pas d'un médecin ou ne contenant que des médecines alternatives et complémentaires (MAC).

La population a été classée en trois catégories : les nouveau-nés et les nourrissons (âge inférieur ou égal à 2,5 ans), les jeunes enfants (âge supérieur à 2,5 ans et inférieur ou égal à 10 ans) et les adolescents (âge supérieur à 10 ans et inférieur ou égal à 18 ans).

Données recueillies

Les caractéristiques des patients (sexe, âge, poids, possession d'un dossier pharmaceutique), les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice), les médicaments prescrits (nom, dosage, forme galénique, posologie), les objectifs thérapeutiques et les interventions pharmaceutiques ont été collectés de façon anonyme *via* un cahier d'observation informatique (e-CRF).

Les objectifs thérapeutiques ont été regroupés en 30 indications à partir des données de la littérature (40,55,56) : affections buccales, allergie, anesthésie locale, asthme, dermatologie, diarrhées, douleur, endocrinologie, énurésie nocturne, épilepsie, fièvre, fièvre-douleur, fond d'œil, grippe, infection urinaire, infections oto-rhino-laryngologiques (ORL), infections respiratoires, nausées et/ou vomissements, neutropénie post-chimiothérapie, œdèmes d'origine cardiaque, plaies-soins du cordon ombilical, prévention des infections à *Pneumocystis sp* chez l'immunodéprimé, prévention vaccinale, psychiatrie, réhydratation, supplémentation en vitamine D ou en fer, toux, traitement préventif du paludisme, troubles digestifs, varicelle.

Prescriptions inadaptées

Les médicaments prescrits ont été classés selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (47). Une analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses (posologie, indication, interactions médicamenteuses) a été réalisée à l'aide des bases de données pharmaceutiques (base de données publique des médicaments, THERIAQUE® et VIDAL®). Une prescription était

considérée comme inadaptée si elle comportait au moins un médicament inapproprié ou une omission de prescription médicamenteuse. Les problèmes pharmaceutiques rencontrés ont été codés grâce à deux outils : la fiche officinale d'intervention pharmaceutique (48) développée par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et l'outil d'identification de Prescriptions Inappropriées en Pédiatrie (POPI) (40), spécifiquement élaboré pour la population pédiatrique. Si un médicament présentait plusieurs problèmes d'après la classification de la SFPC et selon l'outil POPI, tous les problèmes étaient codés pour l'analyse. Par exemple, la cefpodoxime pouvait présenter une erreur de posologie et en plus ne pas être à utiliser en première intention d'après les recommandations des sociétés savantes. Dans ce cas, elle était codée avec une non-conformité aux référentiels et un problème de posologie. Les interventions pharmaceutiques relatives aux problèmes identifiés ont été codées selon la fiche officinale d'intervention pharmaceutique de la SFPC (48).

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en nombre et fréquence avec intervalle de confiance, et les variables quantitatives en moyenne et écart-type. Le test de Khi-deux ou, le cas échéant, le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Les analyses ont été réalisées selon le *Consort statement for non pharmacological study* en utilisant le seuil alpha usuel de 0,05.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 *statistical software* (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Résultats

Population d'étude

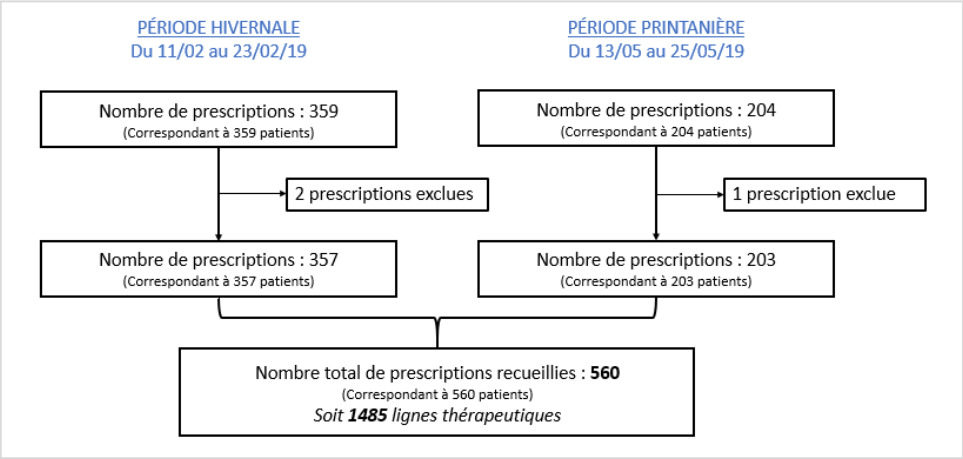


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

Parmi les 31 maîtres de stage informés et contactés, 10 ont participé au moins à l'une des deux périodes de l'étude : 5 pharmacies étaient situées en Isère, 2 dans la Drôme, 2 en Haute-Savoie et 1 en Savoie (6 officines ont participé aux deux périodes de l'étude). Cinq officines étaient considérées en milieu urbain, 2 en zone péri-urbaine et 3 en rural.

Au cours de la phase hivernale de l'étude, 357 prescriptions médicamenteuses ont été incluses (2 prescriptions émanant d'un dentiste ont été exclues). Durant la deuxième période, 204 prescriptions médicamenteuses ont été incluses, une prescription recueillie ayant été exclue car elle ne comportait que des MAC. Au total, 560 prescriptions, correspondant à 560 patients et 1485 médicaments, ont été analysées.

Parmi les 560 patients inclus, 254 (45,4%) étaient des filles (Tableau I). La moyenne d'âge était de 5,9 ± 4,6 ans : 20,3% étaient des nouveau-nés ou nourrissons, 47,9% des jeunes enfants et 31,9% des adolescents. Le plus jeune était un nouveau-né d'un jour et le plus âgé un adolescent de 17 ans.

Tableau I. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	N = 560
Filles, n (%)	254 (45,4)
Âge (en années), m ± écart-type	5,9 ± 4,6
Masse corporelle (en kilogrammes), m ± écart-type (n = 463)	22,5 ± 15,5
Dossier pharmaceutique, n (%) (n = 535)	95 (17,8)

La masse corporelle était mentionnée sur 82,7% des prescriptions (n = 463). Les poids extrêmes retrouvés étaient 3,2 kg et 100,0 kg. La plupart des patients ne possédait pas de dossier pharmaceutique (82,2%).

Caractéristiques des prescripteurs

Les prescriptions médicamenteuses émanaient principalement de médecins en exercice libéral (89,6%) (Figure 2).

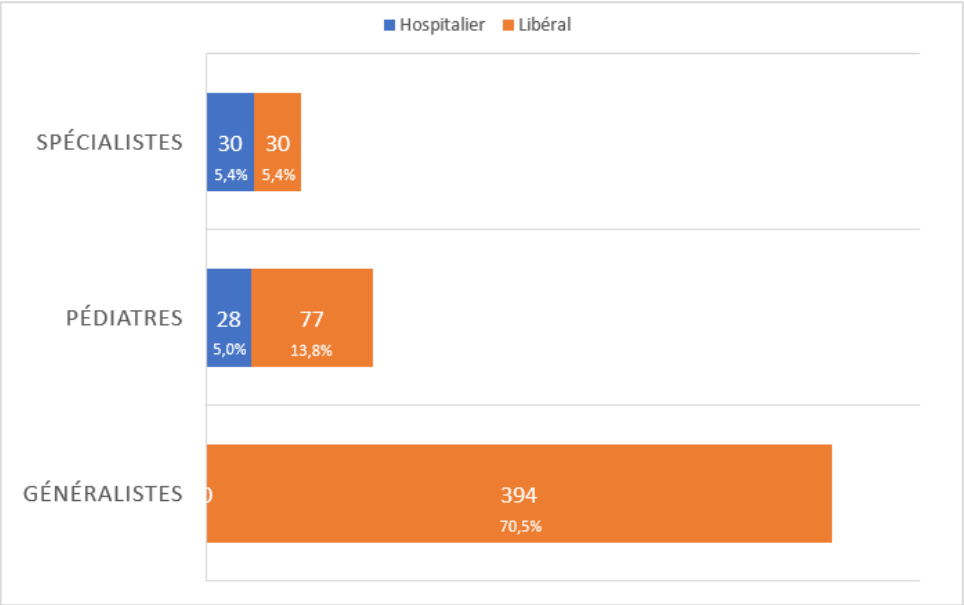


Figure 2. Répartition des prescripteurs selon leur spécialité (n = 559)

Caractéristiques des dispensateurs

Au sein des officines, 35,3% (n = 191) des dispensations ont été assurées par des étudiants en sixième année de pharmacie, 34,0% (n = 184) par des préparateurs en pharmacie et 30,7% (n = 166) par des pharmaciens.

Description des prescriptions médicamenteuses

Les traitements pour infections oto-rhino-laryngées (ORL) étaient les plus fréquemment rencontrés (n = 321 ; 21,7%) sur la totalité des deux périodes (Figure 3). Les motifs fièvre-douleur (n = 206 ; 13,9%), fièvre (n = 120 ; 8,1%) et douleur (n = 36 ; 2,4%) se classaient également parmi les objectifs thérapeutiques plus fréquents. La prévention vaccinale se trouvait à la cinquième place, par ordre décroissant de fréquence, avec 85 indications (5,7%). Vingt-trois traitements (1,6%) ont été indiqués pour des varicelles.

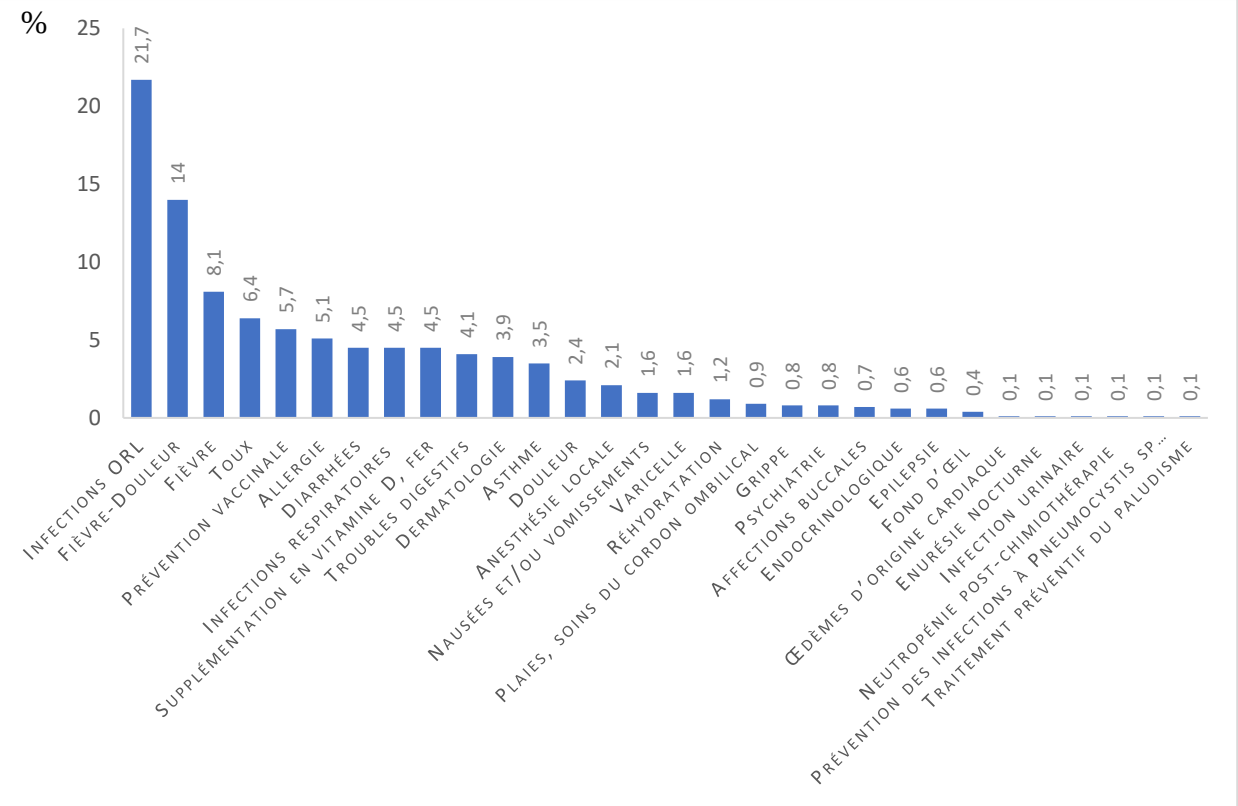


Figure 3. Répartition des prescriptions médicamenteuses pédiatriques en fonction des objectifs thérapeutiques (n = 1480)

Soixante-sept médicaments (4,5%) étaient recensés pour limiter les diarrhées et vingt-quatre (1,6%) ciblaient les nausées et les vomissements. Pour comparaison, il y en avait dix-sept (1,2%) impliqués dans la réhydratation.

Durant la première période d'étude (période hivernale), douze médicaments ont été prescrits dans le cas d'une grippe.

Médicaments et classes médicamenteuses

La médiane de médicaments prescrits par ordonnance [Q1 ; Q3] était de 3 [1,5 ; 4] et la moyenne de 2,7 ± 1,4 médicaments.

Au cours des deux périodes d'étude, la classe médicamenteuse la plus largement représentée était celle qui concernait le système nerveux (code ATC : N) (23,9%) (Tableau II, **Annexes 4 et 5**). Parmi les médicaments de cette classe, la substance active la plus prescrite était le paracétamol avec 301 prescriptions (Tableaux II et III). Par ordre décroissant, étaient ensuite retrouvés les médicaments du système respiratoire (code ATC : R) (22,9%), les anti-infectieux à usage systémique (code ATC : J) (15,6%) qui intègrent les vaccins (5,7%) et les médicaments des voies digestives et du métabolisme (code ATC : A) (13,4%). L'antibiotique le plus fréquemment prescrit était l'amoxicilline avec 69 prescriptions sur l'ensemble des périodes, suivie par la cefpodoxime en hiver, retrouvée 19 fois (Tableau III).

Tableau II. Classes médicamenteuses prescrites au cours des deux périodes d'étude

Classe médicamenteuse (selon la classification ATC)	N	(%)	Médicaments les plus fréquents (N)
N - Système nerveux	**355**	**(23,9)**	
Anesthésiques (N01)	30	(2,0)	Lidocaïne-Prilocaïne (31)
Analgésiques (N02)	306	(20,6)	Paracétamol (301)
Antiépileptiques (N03)	9	(0,6)	
Psycholeptiques (N05)	5	(0,3)	
Psychoanaleptiques (N06)	5	(0,3)	
R - Système respiratoire	**340**	**(22,9)**	
Préparations pour le nez (R01)	114	(7,7)	Pivalate de tixocortol (54), Mométasone (10)
Préparations pour la gorge (R02)	16	(1,1)	

Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies nasales (R03)	56	(3,8)	Salbutamol (29)
Médicaments du rhume et la toux (R05)	74	(5,0)	Hélicidine (15), Dextrométhorphane (14)
Antihistaminiques à usage systémique (R06)	80	(5,4)	Desloratadine (43), Oxomémazine (20)
J - Anti-infectieux généraux à usage systémique	**231**	**(15,6)**	
Antibactériens à usage systémique (J01)	140	(9,4)	Amoxicilline (69), Cefpodoxime (22), Amoxicilline-acide clavulanique (19)
Antimycosiques à usage systémique (J02)	1	(0,1)	
Antiviraux à usage systémique (J05)	6	(0,4)	
Vaccins (J07)	84	(5,7)	Hexavalent (21), PREVENAR® (21), PRIORIX® (14), NEISVAC® (12)
A - Voies digestives et métabolisme	**199**	**(13,4)**	
Préparations stomatologiques (A01)	10	(0,7)	
Médicaments des troubles de l'acidité (A02)	8	(0,5)	
Médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03)	32	(2,2)	Phloroglucinol (23)
Antiémétiques et antinauséeux (A04)	19	(1,3)	Métopimazine (18)
Médicaments de la constipation (A06)	16	(1,1)	Macrogol (10)
Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)	49	(3,3)	Racécadotril (28)
Médicaments du diabète (A10)	3	(0,2)	
Vitamines (A11)	60	(4,0)	Cholécalciférol (57)
Suppléments minéraux (A12)	2	(0,1)	
H - Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	**72**	**(4,9)**	
Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues (H01)	4	(0,3)	
Corticoïdes à usage systémique (H02)	65	(4,4)	Bétaméthasone (38), Prednisolone (27)
Médicaments de la thyroïde (H03)	2	(0,1)	
Hormones pancréatiques (H04)	1	(0,1)	
S - Organes sensoriels	**69**	**(4,7)**	
Médicaments ophtalmologiques (S01)	44	(3,0)	
Médicaments otologiques (S02)	25	(1,7)	Néomycine-Fludrocortisone-Lidocaïne-Polymyxine B (11)
D - Médicaments dermatologiques	**61**	**(4,1)**	
Antifongiques à usage dermatologique (D01)	13	(0,9)	
Emollients et protecteurs (D02)	8	(0,5)	
Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique (D06)	6	(0,4)	
Corticoïdes, préparations dermatologiques (D07)	12	(0,8)	Bétaméthasone (5)
Antiseptiques et désinfectants (D08)	17	(1,1)	
Préparations antiacnéiques (D10)	4	(0,3)	
Autres préparations dermatologiques (D11)	1	(0,1)	
M - Muscle et squelette	**59**	**(4,0)**	
Antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01)	57	(3,8)	Ibuprofène (53)
Topiques pour douleurs articulaire et musculaire (M02)	2	(0,1)	
P - Antiparasitaires, insecticides	**9**	**(0,6)**	
B - Sang et organes hématopoïétiques	**5**	**(0,3)**	
C - Système cardiovasculaire	**4**	**(0,3)**	
V - Divers	**3**	**(0,2)**	
L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	**1**	**(0,1)**	
Z – Autres (Non classés ATC)	**77**	**(5,2)**	Lavage nez (31), probiotiques (19), soluté de réhydratation (17)

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

La classe Z dite « Autres » n'appartient pas à la classification officielle (ATC) et intégrait 77 (5,2%) médicaments non classables. Elle rassemblait le bicarbonate de sodium (n = 1 ; 1,3%) ; les comprimés de L-cystine (SOLACY®) (n = 6 ; 7,8%) qui étaient codés avec 4 caractères (R05X) ; une solution à base d'hydroxyde de sodium (n = 1 ; 1,3%) ; un lait infantile (n = 1 ; 1,3%) ; les solutions pour lavage de nez (n = 31 ; 40,3%) ; les probiotiques toute marque confondue (n = 19 ; 24,7%) ; le sirop PETIT DRILL® (n = 1 ; 1,3%) ; les solutés de réhydratation toute marque confondue (n = 17 ; 22,1%).

Tableau III. Top 10 des substances actives les plus prescrites selon les périodes d'étude

Dénomination commune internationale (DCI)	**N**	**(%)**
Période hivernale (Février 2019)	**981**	
1. Paracétamol	194	(19, 8)
2. Pivalate de tixocortol	48	(4, 9)
3. Ibuprofène	43	(4,4)
4. Amoxicilline	41	(4,2)
5. Cholécalciférol	31	(3,2)
6. Desloratadine	26	(2,7)
7. Prednisolone	25	(2,6)
8. Bétaméthasone	23	(2,3)
9. Racécadotril	20	(2,0)
10. Cefpodoxime - Oxomémazine	19	(1,9)
Période printanière (Mai 2019)	**504**	
1. Paracétamol	107	(21,2)
2. Amoxicilline	28	(5,6)
3. Cholécalciférol	26	(5,2)
4. Bétaméthasone	20	(4,0)
5. Desloratadine	17	(3,4)
6. Phloroglucinol	14	(2,8)
7. Lidocaïne-Prilocaïne	13	(2,6)
8. Salbutamol	11	(2,2)
9. Ibuprofène	10	(2,0)
10. Vaccin hexavalent	9	(1,8)
Total (ensemble des 2 périodes)	**1485**	
1. Paracétamol	301	(20,3)
2. Amoxicilline	69	(4,7)
3. Cholécalciférol	57	(3,8)
4. Pivalate de tixocortol	54	(3,6)
5. Ibuprofène	53	(3,6)
6. Bétaméthasone – Desloratadine	43	(2,9)
8. Lidocaïne-Prilocaïne	31	(2,1)
9. Salbutamol	29	(2,0)
10. Racécadotril	28	(1,9)

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

93,9% (n = 1322/1408 ; les 77 médicaments non classés [classe Z] n'ont pas été pris en compte) des médicaments prescrits possédaient une AMM valide en population pédiatrique.

Analyse pharmaceutique des prescriptions

Au total, 41,8% des prescriptions (n = 234) ont été considérées comme inadaptées (présence d'un médicament inapproprié ou omission de prescription) : 44,3% (n = 158) pour la période hivernale et 37,4% (n = 76) pour la période printanière. Cela correspondait à 304 médicaments avec au moins un problème pharmaceutique dont tous ont été identifiés à partir de la classification SFPC (p<0,0001) (Tableau IV).

Tableau IV. Comparaison des médicaments avec un ou des problèmes selon la grille SFPC ou POPI

		POPI		
		Non	**Oui**	Total
SFPC	**Non**	1181 (79,5%)	0 (0,0%)	1181 (79,5%)
	Oui	61 (4,1%)	243 (16,4%)	304 (20,5%)
	Total	1242 (83,6%)	243 (16,4%)	1485 (100,0%)

Description des problèmes rencontrés

Le problème thérapeutique le plus fréquemment rencontré était une contre-indication ou une non-conformité aux référentiels pour 84,9% médicaments (n = 258) selon la classification de la SFPC. Un problème de posologie a été rencontré dans 14,5% (n = 44) des cas (Figure 4).

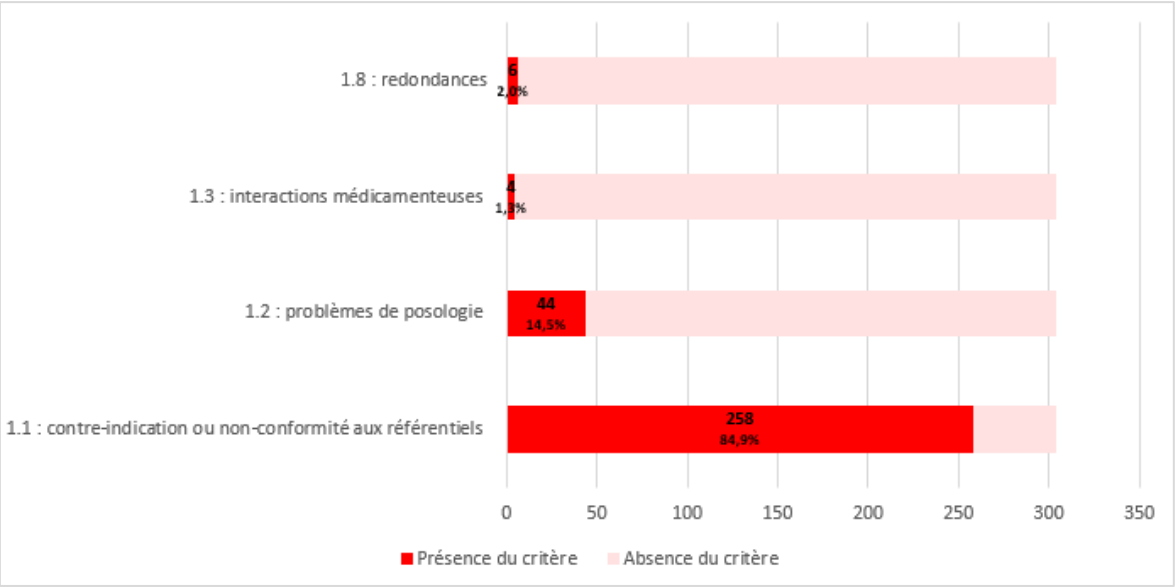
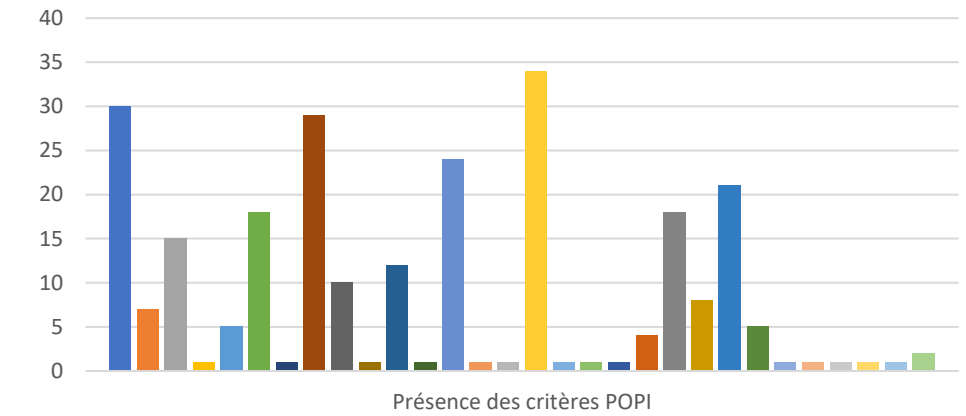


Figure 4. Description du nombre et de la typologie de tous les problèmes détectés (n = 312)

Parmi les 304 médicaments identifiés avec un problème, l'outil POPI a permis d'en identifier 243. Les problèmes POPI les plus fréquemment remarqués étaient (Figure 5) :

- 34 (14,0%) (code : II-1) : présence d'un antibiotique autre que l'amoxicilline en 1ère intention en cas d'otite moyenne aiguë, angine à streptocoque A, sinusite (à dose efficace sur le pneumocoque soit 80-90 mg/kg et sur le streptocoque soit 50 mg/kg) en l'absence d'allergie, dans les infections ORL.
- 30 (12,4%) (code : AI-1) : prescription en 1ère intention de deux antipyrétiques en alternance.
- 29 (11,9%) (code : FO-1) : omission d'ajout d'un soluté de réhydratation orale en cas de diarrhée.



- AI-1 : Prescription en 1ère intention de 2 antipyrétiques en alternance
- AI-2 : Prescription en 1ère intention d'un médicament autre que du paracétamol (sauf en cas de migraine)
- AI-3 : Paracétamol par voie rectale en 1ère intention
- AI-4 : Association de 2 AINS
- EI-2 : Dompéridone
- EO-1 : Soluté de réhydratation en cas vomissement
- FI-1 : Lopéramide avant 3 ans
- FO-1 : Soluté de réhydratation orale en cas diarrhées
- FI-3 : Diosmectite (Smecta) associé à un autre médicament simultanément
- FI-5 : Antiseptiques intestinaux
- GI-1 : Pholcodine
- GI-2 : Mucolytique, mucofluidifiant, hélicidine avant 2 ans
- GI-3 : Alimémazine (Théralène), oxomémazine (Toplexil), prométhazine (Phénergan) et autres
- GI-4 : Suppositoires à base de terpènes
- HI-2 : Anti-H1, antitussifs, mucolytiques, ribavirine dans la prise en charge d'une bronchiolite
- II-1 : Antibiotique autre que l'amoxicilline en 1ère intention en cas d'OMA, angine à Streptocoque A, sinusite (à dose efficiace sur le pneumocoque soit 80-90 mg/kg et sur le streptocoque soit 50 mg/kg) en l'absence d'allergie
- II-2 : Traitement antibiotique d'une angine en l'absence d'un test de diagnostic rapide, et chez l'enfant de plus de 3 ans
- II-4 : Antibiothérapie en cas d'otite séromuqueuse sauf si dure depuis plus de 3 mois ou en cas d'hypoacousie
- II-5 : Corticothérapie en cas d'OMA purulente, de rhinopharyngite ou d'angine à streptocoque
- II-6 : Décongestionnant nasal ou oral : oxymétazoline (Aturgyl), pseudoéphédrine (Sudafed), naphazoline (Derinox), éphédrine (Rhinamide), tuaminoheptane (Rhinofluimucil), phényléphédrine (Humoxal)
- II-8 : Ténoate d'éthanolamine (Rhinotrophyl) et autres antiseptiques nasaux
- II-9 : Gouttes auriculaires en cas d'OMA
- IO-1 : Posologie en mg par prise d'amoxicilline ou de josamycine en cas de solution buvable
- JI-1 : Kétotifène et autres anti-H1, cromoglycate de sodium
- JO-1 : Chambre d'inhalation adaptée à l'âge
- KI-3 : Association d'antibiotique oral et local
- KO-2 : Traitement local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde ou les deux) en cas d'antibiothérapie générale
- LO-2 : Décontamination du linge et traitement familial
- PI-2 : Aciclovir topique avant 6 ans
- SI-1 : Autre antidépresseur ISRS que la fluoxétine en 1ère intention (en cas de pharmacothérapie)

Figure 5. Description des critères POPI retrouvés parmi les prescriptions considérées comme inadaptées

Au sujet des 61 lignes thérapeutiques ayant été invalidées seulement à partir de la classification SPFC (Figure 6), le problème le plus fréquemment identifié était lié à la posologie (n = 37 ; 59,7%). La classe médicamenteuse ATC la plus touchée était celle des anti-infectieux généraux à usage systémique (code ATC : J) et en particulier la sous-classe des vaccins (code ATC : J07) avec 8 (13,1%) médicaments non validés. La classe des voies digestives et du métabolisme (code ATC : A) était placée en seconde position avec 15 erreurs. La sous-classe des anti-diarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (code ATC : A07) rassemblait 8 (13,1%) lignes thérapeutiques inadaptées. Ces dernières mettaient toutes en cause le racécadotril. Enfin, 16,4% des médicaments (n = 10) appartenaient à la sous-classe des analgésiques (code ATC : N02). Le problème était le plus fréquemment lié au paracétamol (n = 9 ; 14,8%). La bétaméthasone, appartenant à la classe des hormones systémiques, hormones sexuelles exclues (code ATC : H) était impliquée 6 (9,8%) fois **(Annexe 6)**.

Parmi les 6 cas de redondance détectés uniquement par la classification SFPC, le paracétamol était présent dans 5 cas, le sixième concernant l'amoxicilline. Enfin concernant les 4 médicaments (furosémide, prazépam, spironolactone et zopiclone) mis en cause dans des interactions, 2 appartenaient à la sous-classe des diurétiques (code ATC : C03) et les 2 autres à celle des psycholeptiques (code ATC : N05).

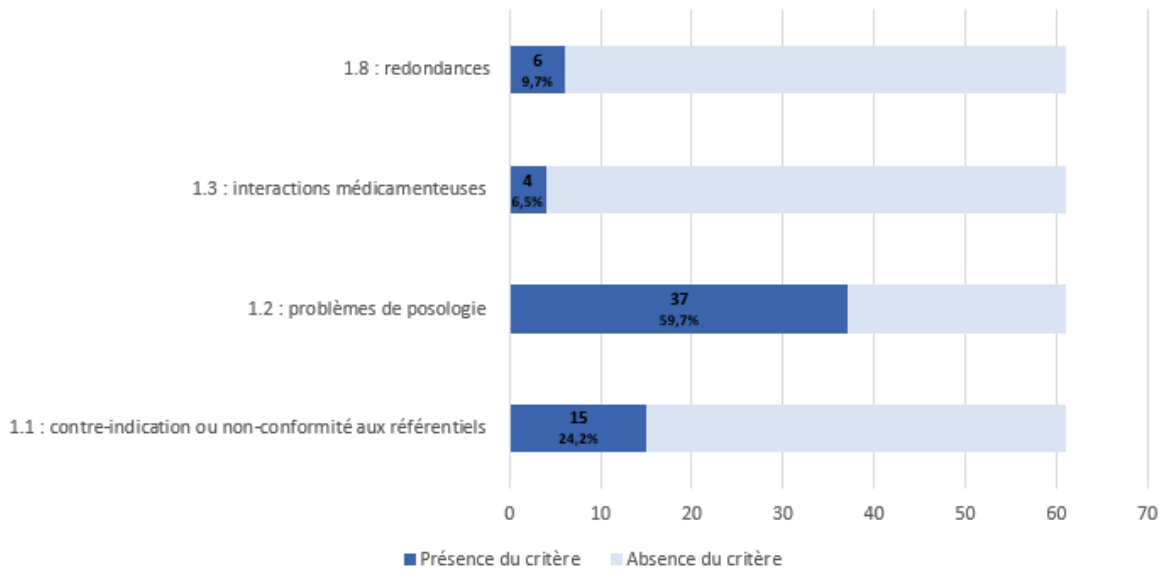


Figure 6. Description du nombre et de la typologie des problèmes détectés uniquement par la classification SFPC

Parmi les 15 médicaments contre-indiqués ou non-conformes aux référentiels retrouvés uniquement par la classification SFPC, il était possible de retrouver 8 vaccins (BOOSTRIXTETRA®, REPEVAX®, REVAXIS®, PRIORIX® et GARDASIL®) (53,3%), 3 cas impliquant la vitamine C (20,0%), 2 prescriptions d'éosine (13,3%), la bétaméthasone (n = 1 ; 6,7%) et les gouttes auriculaires à la lidocaïne et à la phénazone (OTIPAX®) (n = 1 ; 6,7%).

Interventions pharmaceutiques

Au cours des deux périodes d'étude, 26 interventions pharmaceutiques ont été réalisées dans les officines, par les pharmaciens (36%), les préparateurs en pharmacie (36%) et les étudiants (28%). Les problèmes relevés concernaient un médicament indisponible (n = 12 ; 46,2%), un problème de posologie (n = 7 ; 26,9%), une contre-indication aux référentiels (n = 6 ; 23,1%) et une prescription non conforme (n = 1 ; 3,9%). Les interventions réalisées reposaient principalement sur un changement de médicament et une adaptation de la posologie (Tableau V). 92,3% (n = 24) des interventions pharmaceutiques réalisées ont été acceptées par le prescripteur.

Tableau V. Fréquence et description des interventions pharmaceutiques (SFPC)

Interventions pharmaceutiques	Réalisées à l'officine *(N = 26)*	Qui auraient dû être réalisées *(N = 324)*
Adaptation posologique	6 (23,1%)	43 (13,3%)
Choix de la voie d'administration	-	-
Amélioration des méthodes de dispensation et d'administration	1 (3,9%)	38 (11,7%)
Suivi thérapeutique	-	5 (1,5%)
Ajout	-	50 (15,4%)
Changement de médicament	17 (65,4%)	120 (37,0%)
Refus de délivrer	2 (7,7%)	68 (21,0%)

Au total, 324 interventions pharmaceutiques auraient dû être réalisées par rapport aux problèmes identifiés. Elles concernaient principalement un changement de médicament, un arrêt de médicament et un ajout de médicament dont 94% concernait un ajout de soluté de réhydratation oral (Tableau V).

Discussion

L'étude ALPPIN montre que plus de quatre prescriptions pédiatriques sur dix sont considérées comme inadaptées à l'officine. Pour la plupart d'entre elles, le problème concernait une contre-indication ou une non-conformité aux référentiels. La prescription d'antibiotiques dans les infections ORL était la prescription inadaptée la plus fréquemment rencontrée. La classification SFPC a permis de détecter plus de problèmes que l'outil POPI.

Contrairement aux personnes âgées, les 0-18 ans sont moins polymédiqués avec 2,7 médicaments par jour alors que les 65-80 ans en consomment 3,9 par jour et les plus de 80 ans 4,4 par jour (24). La population pédiatrique utilise en majorité des traitements pendant de courte durée alors que les personnes âgées ont un traitement chronique (supérieur à 3 mois). Près de 20% des prescriptions analysées dans cette étude ne précisait pas la masse corporelle de l'enfant. L'étude de Castronovo *et al*, publiée en 2016, soulignait aussi l'absence du poids sur un grand nombre de prescriptions pédiatriques, avec un taux de 8,5% (49). La population pédiatrique présente une grande hétérogénéité d'âge comme retrouvée dans l'étude ALPPIN, devant conduire systématiquement à la mention de la masse corporelle de l'enfant sur les prescriptions car de nombreux médicaments sont prescrits en dose-poids (tels que le paracétamol ou l'amoxicilline en suspension buvable) et il est indispensable de vérifier la posologie en mg/kg pour d'autres (exemple du racécadotril) (50). Cette étude a également permis de constater la faible pénétration du dossier pharmaceutique en pédiatrie.

L'étude ALPPIN a permis de capter essentiellement des prescriptions émanant de médecins libéraux. Les spécialistes regroupaient des dermatologues, des endocrinologues, des neurologues, des ophtalmologues, des oto-rhino-laryngologues, des pneumologues, des stomatologues et des urgentistes. Cette mixité de prescripteurs est d'ailleurs une spécificité française, A. Bocquet *et al*, expliquait dans son travail publié en 2005, que les enfants étaient

suivis en majorité par les médecins généralistes car la densité de pédiatres était faible en France comparée aux Etats-Unis ou d'autres pays d'Europe (51).

Au cours de la période hivernale, les classes ATC (52) du système respiratoire (code ATC : R) et des anti-infectieux généraux à usage systémique (code ATC : J) étaient logiquement les plus représentées avec une recrudescence des infections ORL et respiratoires, de toux et des rhumes saisonniers. Entre 2000 et 2005, une étude européenne montrait que les trois classes les plus fréquemment utilisées en pédiatrie, par ordre décroissant, étaient celle des anti-infectieux généraux à usage systémique (code ATC : J), celle du système respiratoire (code ATC : R) et les médicaments dermatologiques (code ATC : D), quel que soit les classes d'âge (53). Ces résultats ne sont pas complètement retrouvés dans l'étude ALPPIN car l'utilisation des médicaments dermatologiques restait minoritaire (4,1%). À l'inverse, les médicaments du système nerveux (code ATC : N) avec le paracétamol en large tête, avaient la plus forte prévalence (23,9%) alors que cette classe n'est pas parmi les plus prescrites dans l'étude européenne. Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que les habitudes de prescription diffèrent selon les zones géographiques : au Pays-Bas (169 pour 1000 enfants-années), le paracétamol était très peu prescrit contrairement au Royaume-Uni (18 209 pour 1000 enfants-années), et à la France d'après les résultats de notre étude.

Prescriptions hors AMM

En pédiatrie, l'utilisation des médicaments hors AMM est fréquente. Une étude française, réalisée entre mars et juillet 2011, a montré que 37,6% des enfants avaient reçu au moins un médicament hors AMM (46). En 2017, une revue de la littérature internationale menée par H. Christine Allen *et al*, avait inclus 31 études pédiatriques dont 11 avaient été réalisées exclusivement en milieu ambulatoire (54). Elle estimait que le taux de prescription hors AMM variait entre 3,2% et 95,0%. Plus l'enfant avait un jeune âge, plus le risque de

prescription hors AMM était élevé. Pour chaque année de vie supplémentaire, ce risque diminuait de 3%. L'étude ALPPIN quant à elle présentait un taux de 6,1% de prescriptions médicamenteuses sans AMM. Les médicaments prescrits hors AMM concernaient parfois seulement une de leur forme galénique (la bétaméthasone en comprimés dispersibles *versus* les gouttes, l'éconazole sous forme de crème *versus* l'émulsion, le tramadol en gélules *versus* les gouttes). Il existe plusieurs explications à ce constat. Tout d'abord, certaines formes galéniques ne sont pas adaptées aux capacités physiologiques des enfants, notamment les formes solides à avaler telles que les comprimés et les gélules avant 6 ans. L'Agence européenne du médicament a d'ailleurs créé un tableau associant les formes galéniques et les voies d'administration à préférer en fonction de l'âge des enfants (7). Aussi, les industriels ne font pas d'étude pour toutes les formes galéniques d'une même substance active lorsqu'il y en a déjà une adaptée aux enfants sur le marché, pour des raisons économiques probables.

Analyse pharmaceutique et prescriptions inadaptées

L'OMS estime que 50% des prescriptions médicamenteuses sont inappropriées en population générale (55). L'étude ALPPIN a permis de montrer, pour la première fois, que 41,8% des prescriptions pédiatriques étaient inadaptées, c'est-à-dire comportait au moins un médicament inapproprié ou une omission de prescription.

Les outils utilisés (classification SFPC et guide POPI) sont complémentaires pour l'analyse pharmaceutique des prescriptions pédiatriques. L'outil SFPC a permis de détecter plus de problèmes médicamenteux car le guide POPI est considéré lui-même comme une référence selon la classification de la SFPC. De plus, POPI ne donne pas de notion d'AMM (56) ou de posologie (57) sauf pour la prescription d'amoxicilline (II-1) et la vitamine D (codes : CO-1 et CO-2). Par ailleurs, il n'y a pas de croisement de données pour obtenir des redondances

ou des interactions médicamenteuses. Les seules qui sont notifiées abordent l'association d'un antibiotique oral et local dans le cas d'une acné vulgaire (code : K) et lors d'un impétigo (code : O).

Les critères du guide POPI les plus retrouvés parmi les prescriptions inadaptées concernaient essentiellement les pathologies respiratoires et digestives. L'étude française de A. Berthe-Aucejo *et al*, réalisée de façon rétrospective entre 2014 et 2015, obtenait le même constat en milieu ambulatoire : 64,4% des médicaments inadaptés appartenaient à la sphère respiratoire et 32,2% à la sphère digestive (41).

Les interventions pharmaceutiques réalisées par les officines étaient révélatrices de la période d'étude. Que ce soit en février ou en mai 2019, de nombreux médicaments étaient en rupture fabricant ou en tension d'approvisionnement. C'était notamment le cas du ZYMAD® souvent remplacé par ADRIGYL®, de la prednisolone (SOLUPRED®) ou encore de la bétaméthasone (CELESTENE®) en gouttes qui était alors remplacée par la forme comprimé dispersible. Il était possible de constater que les interventions pharmaceutiques étaient bien acceptées par les prescripteurs et les patients (92,3%). Le taux obtenu est concordant avec l'étude DOPI-OFFI relevant un taux d'acceptation de 92% en 2015 (58). Concernant les interventions pharmaceutiques qui auraient dû être réalisées, il manquait très fréquemment un soluté de réhydratation orale ou de façon moindre, une chambre d'inhalation. Ces deux ajouts ne nécessitaient pas expressément une prescription médicale. Le pharmacien doit donc prendre tout son rôle dans ce genre d'intervention.

Pathologies ORL et respiratoires

La classification SFPC et le guide POPI ont permis de relever le plus fréquemment des prescriptions inadaptées concernant les antibiotiques. Dans les infections ORL, l'association amoxicilline-acide clavulanique voire même les céphalosporines de 3ème génération telles

que la céfixime ou la cefpodoxime (sans antécédent d'allergie) sont prescrites en première intention, à la place de l'amoxicilline seule recommandée par les sociétés savantes (59,60). Une étude japonaise Uda K. *et al*, qui s'est déroulée entre 2013 et 2016 chez des enfants de moins de 15 ans, a montré que les prescripteurs ne suivaient pas les recommandations nationales et internationales en matière d'antibiothérapie, à savoir une diminution du nombre de prescription et le recours à l'amoxicilline en première intention dans les infections à *Streptococcus sp* (61).

La première phase de l'étude (période hivernale) correspondait à la période d'épidémie grippale selon le réseau de surveillance Sentinelle (62) **(Annexe 7)**. Ceci a permis de capter douze prescriptions en rapport avec cette indication, dont celle de vitamine C qui est pourtant réservée à l'adulte, et cinq avec de l'oseltamivir (63). Cette substance active possède une AMM en pédiatrie dès la naissance, mais est rarement abordée dans les études puisqu'elle est prescrite de façon très périodique.

Pathologies digestives

La population pédiatrique est fréquemment touchée par les pathologies digestives (nausées, vomissements, diarrhées…). Le guide POPI consacre d'ailleurs deux catégories à cette indication. De plus, plusieurs médicaments de cette sphère ont subi des alertes sanitaires ces derniers mois. L'étude a mis en évidence un manque évident de prescription de soluté de réhydratation orale qui est le traitement de référence en première intention de toute gastro-entérite avant toute autre substance active en pédiatrie. Le guide POPI classifiait déjà la dompéridone (MOTILIUM®) comme médicament inapproprié chez l'enfant. L'ANSM a émis une recommandation en mai 2019, conduisant à une évolution de l'AMM de la dompéridone en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable (64). La dompéridone ne peut être utilisée actuellement qu'à partir de 12 ans et pour des enfants ayant une masse corporelle supérieure à 35 kg. Le même constat a été réalisé pour les prescriptions

d'antiseptiques intestinaux de type nifuroxazide (ERCEFURYL®). Le guide POPI le classait déjà comme inapproprié chez l'enfant. L'ANSM a modifié l'AMM en juillet 2019 (65). Dorénavant, le nifuroxazide est un médicament à prescription obligatoire (Liste 1) et est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Il existe deux autres modifications d'AMM ayant un impact en pédiatrie, qui n'apparaissaient pas dans le guide POPI. En juillet 2017, la trimébutine (DEBRIDAT®) (66) a vu ses indications changées et être contre-indiquée chez les enfants de moins 2 ans à cause d'effets indésirables neurologiques et cardiaques graves possibles. Enfin, en mars 2019, l'ANSM a modifié l'AMM des médicaments à base d'argile (SMECTA® et ses génériques) (67). Ils ne sont maintenant indiqués qu'à partir de 2 ans car il existe un risque de passage de plomb dans le sang avant cet âge. Par ailleurs, la sous-classe ATC des anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (code ATC : A07) présentait 8 cas relevant un problème de posologie. Ils étaient tous dus au racécadotril (TIORFAN®), qui était généralement surdosé. Pourtant cet antidiarrhéique est très fréquemment prescrit puisqu'il a fait preuve de son efficacité et sa sécurité (68). Par contre, sa dose devrait être systématiquement adaptée au poids de l'enfant. Pour rappel, la posologie maximale est de 1,5 mg/kg/prise répartis en 3 prises quotidiennes.

Vaccination

Depuis le 1er janvier 2018, onze vaccins sont obligatoires pour tous les nouveau-nés : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, hépatite B, méningocoque de sérogroupe C, pneumocoque, rougeole, oreillon et rubéole. Les recommandations du calendrier vaccinal sont actualisées de façon annuelle, la dernière publication date de mars 2019 (69). Les vaccins étaient très nombreux dans les 61 médicaments considérés inadaptés seulement par la SFPC. L'outil de référence reste le calendrier vaccinal précité. Un des problèmes récurrents était la prescription d'un vaccin

avec une dose incorrecte. À l'âge de 6 ans, l'enfant doit recevoir un rappel avec des doses entières (DTCaP) présentes dans INFANRIXTETRA® ou TETRAVAC®, ce qui n'est pas le cas de BOOSTRIXTETRA® ou REPEVAX® (dTcaP). La prescription de ces derniers était donc inadaptée à 6 ans. L'autre problème mis en évidence était les retards de vaccination telle que la prescription d'un vaccin ROR (PRIORIX®) après l'âge de 24 mois alors que les recommandations prévoient la première injection vers 12 mois et le rattrapage entre 16 et 18 mois. Les vaccins ne sont pas épargnés par le risque d'iatrogénie médicamenteuse et incite à la vigilance des professionnels de santé lors de la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments.

Fièvre et douleur

La distinction entre « fièvre », « douleur » et « fièvre-douleur » était à conserver pour l'analyse des prescriptions médicamenteuses. Le guide POPI et les groupes d'experts considèrent que le paracétamol et l'ibuprofène ne doivent pas être prescrits en alternance en cas de fièvre seule (70). Ceci constituait une prescription inadaptée, ce qui n'était pas le cas si ce traitement est donné en cas de douleur. Le paracétamol est une substance active très célèbre mais encore mal utilisée. Il était possible de compter plusieurs cas de redondance entre les formes suppositoires et la voie orale, pouvant conduire à des surdosages. La posologie du paracétamol est de 15 mg/kg/prise répartis en 4 prises maximum par jour (soit 60 mg/kg/jour). Une étude italienne a d'ailleurs montré que 24,1% des enfants recevaient une dose en paracétamol supérieure à 90 mg/kg/jour et que 74,0% des soignants (professionnels, parents ou autres aidants) traitaient trop tôt, c'est-à-dire à une température corporelle inférieure à 38,4°C (71). Elle concluait par l'importance du rappel des règles de bon usage aux soignants et de l'éducation thérapeutique en population générale.

Varicelle

Durant la seconde phase de l'étude (période printanière), la Haute-Savoie et la Savoie étaient en épidémie de varicelle **(Annexe 8)**. L'éosine est un colorant rouge asséchant. Elle était considérée comme inadaptée dans le traitement de la varicelle. Cet élément n'apparaissait pas dans le guide POPI. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) écrivait déjà en 1998 que l'utilisation de l'éosine dans les infections à virus varicelle-zona était déconseillée et qu'elle pouvait même se révéler dangereuse (72). Elle pourrait masquer ou provoquer des surinfections bactériennes des lésions. De plus, les sociétés savantes préconisent les antihistaminiques de première génération pour limiter le prurit varicelleux. Il était possible de constater pendant la première phase de l'étude ALPPIN que cette recommandation n'était pas suivie : 21 des 26 antihistaminiques prescrits dans cette indication étaient constitués de desloratadine, c'est-à-dire un antihistaminique de seconde génération.

Comparaison des outils

La fiche de la SFPC n'est pas un outil spécifique de la pédiatrie, au contraire de POPI. Elle codifie tous les problèmes thérapeutiques puis toutes les interventions pharmaceutiques qui en découlent, de façon exhaustive. L'outil POPI, quant à lui, permet une utilisation plus pratique puisqu'il cible les problèmes et les omissions les plus fréquemment rencontrés en pédiatrie. Ses items sont classés par grandes sphères thérapeutiques, ainsi les éléments clés de la prise en charge du patient peuvent être vérifiés rapidement. La principale différence est leur moment d'utilisation. La fiche de la SFPC survient quand l'erreur a déjà eu lieu alors que POPI se veut proactif afin d'éviter la survenue d'une prescription inadaptée. En somme, ces deux outils peuvent être utilisés en association.

Forces et limites

L'étude ALPPIN est l'une des premières études épidémiologiques de pharmacie clinique en population pédiatrique réalisée en France. Elle est basée sur deux outils (classification de la SFPC et guide POPI) publiés et reconnus par les sociétés savantes. Une des forces de cette étude repose sur les deux périodes d'étude, en raison de la diversité des pathologies pédiatriques rencontrées selon les saisons. L'ensemble des médicaments ont été classés selon la classification de l'OMS. Une catégorie (classe Z) a été créée afin de prendre en compte les médicaments non classés par l'OMS, comme le sérum physiologique pour le lavage de nez ou les probiotiques et les solutés de réhydratation orale qui sont des traitements de la gastro-entérite cités dans les recommandations de la Société Française de Pédiatrie (73).

L'étude ALPPIN présente plusieurs limites. La première d'entre elles est un biais de sélection, le nombre de refus de participation par les parents des patients à l'officine n'est pas connu.

La seconde faiblesse repose sur l'absence de données détaillées relatives au dossier médical du patient, pouvant limiter la pertinence de l'analyse des prescriptions. Ces informations auraient été utiles pour l'utilisation du guide POPI, notamment avec les critères en relation avec une bronchiolite (code : HI-1) ou avec une infection ORL (code : II-1).

La troisième limite est inhérente à toutes les études épidémiologiques, il s'agit de la présence de données manquantes.

Enfin, l'étude donne une vision des médicaments prescrits par le corps médical. Il serait intéressant de réaliser une étude prenant en compte les médicaments disponibles en libre accès dits *« Over the counter »* et ceux prescrits par les autres professionnels de santé (dentistes, infirmiers, ostéopathes…).

Conclusion

La prévalence des prescriptions pédiatriques inadaptées est importante. La formation et la sensibilisation des professionnels de santé doivent se développer, notamment autour du bon usage des médicaments en pédiatrie à chaque étape du parcours : la prescription médicale, la dispensation pharmaceutique et l'administration par les aidants.

Une étude permettant d'évaluer l'impact (clinique, économique et organisationnel) des interventions pharmaceutiques réalisées en officine sur les prescriptions pédiatriques devrait être menée.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathilde FRASSON-PEIGUET

TITRE :

PRESCRIPTIONS PEDIATRIQUES INADAPTEES A L'OFFICINE :
ETUDE OBSERVATIONNELLE DANS L'ARC ALPIN (ALPPIN)

CONCLUSION :

Les enfants représentent un quart la population mondiale. La pédiatrie se distingue par une grande diversité liée notamment à la vaste étendue d'âges et aux modifications physiopathologiques au cours de la croissance des enfants. Malgré ce statut particulier, les études d'efficacité et de sécurité des médicaments ciblent encore insuffisamment cette population spécifique. Les pratiques de prescription empiriques demeurent courantes et sont à l'origine d'iatrogénie médicamenteuse. Bien que le risque d'erreur médicamenteuse soit similaire à l'adulte, les conséquences cliniques délétères sont trois fois plus importantes chez l'enfant. De nombreux travaux sur les médicaments potentiellement inadaptés ont été réalisés en gériatrie mais très peu d'études se sont intéressées à la population pédiatrique. L'objectif de l'étude ALPPIN était d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques rencontrées à l'officine.

Une étude observationnelle a été menée dans les pharmacies d'officine de l'arc alpin (Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie). Les prescriptions médicamenteuses émanant d'un médecin, pour des enfants âgés de 0 à 18 ans, ont été recueillies au cours de deux périodes de 14 jours (périodes hivernale et estivale). Elles étaient définies comme inadaptées lorsqu'elles contenaient au moins un médicament inapproprié ou une omission de prescription selon la classification de la Société Française de Pharmacie clinique et l'outil POPI (Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée), outil spécifiquement élaboré pour la population pédiatrique.

Au cours des deux périodes d'étude, 41,8% (n = 234) des prescriptions pédiatriques étaient inadaptées. Le problème le plus fréquemment rencontré était une contre-indication ou une non-conformité aux référentiels (84,9%). Le paracétamol était la substance active la plus prescrite (20,3% ; n = 301) et a conduit dans 8,2% au caractère inadapté des prescriptions en raison de surdosage ou redondance pharmacologique. Les interventions pharmaceutiques réalisées à l'officine (n = 26) concernaient essentiellement des substitutions de médicament (65,4%). Elles étaient acceptées par les médecins dans 92,3% des cas.

L'étude ALPPIN montre un taux de prescriptions pédiatriques inadaptées élevé. La formation des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, ...) est primordiale pour sécuriser et optimiser les pratiques professionnelles autour du médicament en pédiatrie. Les impacts cliniques, économiques et organisationnels de ces pratiques professionnelles inadaptées doivent être encore évalués en population pédiatrique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 18/10/19

LE DOYEN | **LE DIRECTEUR DE THESE :**

Pour ampliation
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Michel SEVE | **Sébastien CHANOINE**

Bibliographie

(1) ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population

(2) Population âgée de 0 à 14 ans (% du total) | Data [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.0014.TO.ZS

(3) Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014 ;19(4) : 262-76.

(4) Star K, Edwards IR. Pharmacovigilance for children's sake. Drug Saf. févr 2014;37(2):91-8.

(5) L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie par E. Autret-Leca in Archives de la Pédiatrie Volume 13, n° 2 pages 181-185 (Février 2006)

(6) Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective par Winterfeld U, Heuzey M-FL, Acquaviva E, Mouren M-C, Brion F, Bourdon O. (19 août 2009) [Internet] [cité 15 août 2019]. Disponible sur : http://www.em-consulte.com/en/article/223988

(7) Formulations of choice for the paediatric population, page 22 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population

(8) Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. juin 2005;59(6):674-6.

(9) OMS | Médicaments pédiatriques - une priorité mondiale [Internet]. WHO. [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/fr/

(10) United States Congress - PEDIATRIC RESEARCH EQUITY ACT OF 2003 in Public law 108-155 - Dec. 3, 2003 [Internet]. 2005 [cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://www.congress.gov/108/plaws/publ155/PLAW-108publ155.pdf

(11) United States Food and Drug Administration - Guidance for Industry How to Comply with the Pediatric Research Equity Act [Internet]. 2005 [cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://www.fda.gov/media/71897/download

(12) Union PO of the E. Règlement (Ce) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (Cee) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (Ce) n o 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), CELEX1 [Internet]. 2007 [cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f02fd0de-82a9-42d8-9cd1-723176bb5ce0/language-fr

(13) Hébert G, Prot-Labarthe S, Tremblay M-E, Bussières J-F, Bourdon O. La pédiatrie, toujours exclue de l'innovation pharmaceutique ? Archives de Pédiatrie. 1 mars 2014;21(3):245-50

(14) Les médicaments pédiatriques par DI.COM Lisa C. (11/2016) [Internet] Ministère des Solidarités et de la Santé [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques

(15) Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0

(16) Qu'est-ce qu'un effet indésirable ? - Pharmacovigilance Ile de France [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/quest-ce-quun-effet-indesirable.html

(17) Inappropriate prescribing - mesh - ncbi [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=inappropriate+prescribing

(18) Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française par ML Laroche et al. (2009) in la Revue de Médecine Interne 30 [Internet] [cité 14 août 2019]. Disponible sur : http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/151314/laroche-prescriptions-medict-inappropriees-pa-laroche-rev-med-interne-2009.pdf/a71e41e3-6557-447b-9538-67ab4fbdb4b5

(19) Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. Br J Clin Pharmacol. avr 2004;57(4):513-21.

(20) Conort O., Bedouch P., Juste M., Augereau L., Charpiat B., Roubille R., Allenet B. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin, 2004. 23(3): p. 141-7.

(21) Vo TH. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool [PhD Thesis]: Université Grenoble Alpes; 2015.

(22) Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé : Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004 par P Michel, C Minodier, M Lathelize, C Moty-Monnereau / résumé par l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Dossier solidarité et santé n°17 (2010) [Internet] [cité 15 août 2019]. Disponible sur : http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/13389/1/article201017.pdf

(23) Etude et résultat N° 761 : Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité par la Direction de la Recherche, des Etudes,

de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) (Mai 2011) [Internet] [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er761.pdf

(24) Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé [personnes > 75 ans ou > 65 ans avec polypathologies] : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance par Pr S. Legrain (2005) [Internet] [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_ù51_580.pdf

(25) Guide de gestion médicamenteuse en unité de gériatrie, Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ) (Mars 2015) [Internet] [cité 14 août 2019]. Disponible sur : http://www.rqrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamenteuse.pdf

(26) Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med. 1991;151(9):1825–1832.

(27) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. avr 2012;60(4):616-31

(28) By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. nov 2015;63(11):2227-46.

(29) Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Aging. 2008;37:673-679

(30) Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 1 déc 2015;15(90):323-36.

(31) Medication errors and Adverse drug events in pediatric inpatients par Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. (25/04/2001) [Internet], Journal of the American Medical Association [cite 15 août 2019]. Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193775

(32) Medication errors in paediatric outpatients par Kaushal R., Goldmann D. et al. (1912/2010) [Internet] BMJ Quality & Security Volume 19, Issue 6 [cité 15 août 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702438

(33) Hubert P, Treluyer JM. [Medication errors among hospitalized children]. Arch Pediatr. juin 2005;12(6):915-7.

(34) Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. BMJ Qual Saf. oct 2014;23(10):830-7.

(35) Autret-Leca E, Marchand M-S, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra A-P. Pharmacovigilance en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. 1 août 2012;19(8):848-55.

(36) Neuspiel DR, Taylor MM. Reducing the risk of harm from medication errors in children. Health Service Insights. 1 janv 2013;6:HSI.S10454.

(37) Saint-Martin C, Kanagaratnam L, de Boissieu P, Azzouz B, Abou Taam M, Trenque T. Les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie : expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. Therapies. 1 oct 2016;71(5):467-73.

(38) Damien S, Patural H, Trombert-Paviot B, Beyens M-N. Effets indésirables médicamenteux chez l'enfant : 10ans de pharmacovigilance. Archives de Pédiatrie. 1 mai 2016;23(5):468-76.

(39) POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing par Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boulkedid R, Alberti C, Bourdon O., in PLOS ONE (30/06/2014) [Internet] [cité 14 août 2019]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24978045/

(40) Validation par consensus d'un outil de validation de prescriptions inappropriées en pédiatrie par Prot-Labarthe S, Weil T, Nguyen NPK, Berthe-Aucejo F, Angoulvant F, Boulkedid R, Alberti C, Bourdon O., ELSEVIER MASSON (21/02/2016) [Internet] [cité 14 août 2019]. Disponible sur : http://www.em-premium.com.gaelnomade-2.grenet.fr/article/1045046/resultatrecherche/18

(41) Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Bellettre X, Albaret P, Weil T, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (Popi) in the emergency unit and in the ambulatory setting. BMJ Open. 1 mars 2019 ; 9(3) : e019186.

(42) Tableaux des proportions par âge et par sexe de la population française au 1er Janvier 2019 par l'Institut National des Statistiques et des Etudes économiques (15/01/2019) [Internet] [cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474

(43) Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients par Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al.. (04/2003) [Internet] Pediatrics. avr 2003;111(4 Pt 1):722-9 [cité 13 août 2019].

(44) Calop J, Bontemps H, Grain F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. Paris : Collection Les Essentiels APHIF; 1999. 110 p.

(45) L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) par Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet] [[cité 13 août 2019]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis

(46) Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients in Paediatrics (Décembre

2014) [Internet] [cité 6 août 2019]. Disponible sur : http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/135/1/49.full.pdf

(47) WHOCC - Structure and principles [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur : https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

(48) Fiche d'intervention pharmaceutique officinale par groupe de travail SFPC (Février 2013 – Version 6) [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur : http://sfpc.eu/fr/pratiques-professionelles/interventions-pharmaceutiques.html

(49) Castronovo A, Gervais F, Mongaret C, Slimano F. Pharmacists' interventions on prescription problems in one French community pharmacy: A prospective pilot study. Annales Pharmaceutiques Françaises. 1 juill 2018;76(4):299-305

(50) Grant JJ, Adams MB, Decker K, McFarland S, Lee CKK. Evaluating the impact of a pediatric weight-based dosing procedure in outpatient pharmacy. J Am Pharm Assoc (2003). janv 2016;56(1):54-7.

(51) Bocquet A, Chalumeau M, Bollotte D, Escano G, Langue J, Virey B. Comparaison des prescriptions des pédiatres et des médecins généralistes : une étude en population en Franche-Comté sur la base de données de la caisse régionale d'assurance maladie. Archives de Pédiatrie. 1 déc 2005;12(12):1688-96.

(52) Vidal - classification anatomique, thérapeutique et chimique [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/classifications/atc/

(53) Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children : cohort study in three European countries. BMJ. 24 nov 2008 ; 337 : a2245.

(54) Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label medication use in children, more common than we think: a systematic review of the literature. J Okla State Med Assoc. oct 2018;111(8):776-83

(55) Promouvoir l'usage rationnel des médicaments : éléments principaux par l'Organisation Mondiale de la Santé (Septembre 2002) [Internet] [cité 18 oct 2018]. Disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4873f/s4873f.pdf

(56) Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

(57) Thériaque [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php

(58) Résultats de l'étude DOPI-OFFI : Interventions Pharmaceutiques en Officine réalisées avec le Dossier Pharmaceutique. P. Bedouch et équipe de recherche ThEMAS [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247655/1356231/version/1/file/Diaporama+Etude+DOPI-OFFI.pdf

(59) Ecn - pilly [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2018-disponible-en-librairie.html

(60) Antibioclic : Antibiothéraphie rationnelle en soins primaires [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://antibioclic.com/

(61) Uda K et al., Nationwide survey of indications for oral antimicrobial prescription for pediatric patients from 2013 to 2016 in Japan, J Infect Chemother, [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.03.004

(62) Réseau sentinelles > France > [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur : https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=table

(63) Tamiflu_07062017_avis_ct15861 [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2776116

(64) Dompéridone (Motilium® et génériques) : bénéfice/risque défavorable chez l'enfant de moins de 12 ans et rappel du bon usage - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Domperidone-Motilium-R-et-generiques-benefice-risque-defavorable-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-et-rappel-du-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(65) Nifuroxazide (ERCEFURYL® et ses génériques) : prescription médicale obligatoire (Liste I) et contre-indication chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nifuroxazide-ERCEFURYL-R-et-ses-generiques-prescription-medicale-obligatoire-Liste-I-et-contre-indication-chez-l-enfant-et-l-adolescent-de-moins-de-18-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(66) Trimébutine (Debricalm®, Debridat® et ses génériques) : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Trimebutine-Debricalm-R-Debridat-R-et-ses-generiques-modification-des-indications-et-contre-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-2-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(67) Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aigüe chez l'enfant - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-d-argile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aiguee-chez-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante

(68) Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. Arch Dis Child. Mars 2016;101(3):234-40.

(69) DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier vaccinal [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 août 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

(70) Prise en charge symptomatique de la fièvre du jeune enfant | société française de pédiatrie [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.sfpediatrie.com/recommandation/prise-en-charge-symptomatique-de-la-fi%C3%A8vre-du-jeune-enfant

(71) Lubrano R, Paoli S, Bonci M, Di Ruzza L, Cecchetti C, Falsaperla R, et al. Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective cross-sectional study. Ital J Pediatr. 26 févr 2016;42:20

(72) Société Pathologie Infectieuse Langue Française (SPILF). Prise en charge des infections à VZV. Méd Mal Infect. 1998 ; 28 : 1-8 (Mars 1998) santé [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/vzv98.pdf

(73) Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant : Recommandations d'experts. GFHGNP. Société Française de Pédiatrie [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : http://www.sfpediatrie.com/recommandation/diarrh%C3%A9e-aigu%C3%AB-du-nourrisson-et-de-l%E2%80%99enfant-recommandations-d%E2%80%99experts-gfhgnp

Annexe 1. Protocole de recherche

Version 1.0 du modèle de protocole MR004

PROTOCOLE DE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Prescriptions inappropriées en pédiatrie à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin

ALPPIN

Etude en population

Version N°1.0- Date: 08-FEV-2019

Organisme Responsable du traitement de données	CHU Grenoble Alpes Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CS 10217-38043 Grenoble cedex 9
Investigateur principal / Responsable du traitement de données	Dr. CHANOINE Sébastien Pharmacien MCU-PH SChanoine@chu-grenoble.fr
Organisme Responsable de la mise en œuvre de la recherche (si différent)	
Responsable scientifique ou de la mise en œuvre de la recherche (si différent)	

« Ce document est la propriété exclusive de son auteur. Il ne peut être copié, reproduit ou communiqué, totalement ou partiellement, sans son autorisation écrite ».

PRINCIPAUX INTERVENANTS

Professionnels intervenant dans la recherche	Pr. ALLENET Benoît Pôle Pharmacie, CHU GRENOBLE ALPES UFR Pharmacie, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES ballenet@chu-grenoble.fr Dr. BARDET Jean-Didier UFR Pharmacie, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES Jean-Didier.Bardet@univ-grenoble-alpes.fr Pr. BEDOUCH Pierrick Pôle Pharmacie, CHU GRENOBLE ALPES UFR Pharmacie, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES PBedouch@chu-grenoble.fr Dr. BELLET Béatrice MCU Associé – Pharmacien adjoint UFR Pharmacie, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES Beatrice.Bellet@univ-grenoble-alpes.fr
Chef de projet	FRASSON-PEIGUET Mathilde Etudiante 6ème année Pharmacie - Officine UNIVERSITE GRENOBLE ALPES mathilde.frasson-peiguet@etu.univ-grenoble-alpes.fr
Méthodologie et Gestion des données	Dr. CHANOINE Sébastien Pôle Pharmacie, CHU GRENOBLE ALPES UFR Pharmacie, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES SChanoine@chu-grenoble.fr FRASSON-PEIGUET Mathilde Etudiante 6ème année Pharmacie - Officine UNIVERSITE GRENOBLE ALPES mathilde.frasson-peiguet@etu.univ-grenoble-alpes.fr

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1.0	08.02.2019	Version finalisée du protocole pour conformité de la recherche à l'engagement MR004 du CHUGA

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM		Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	:	Attaché de Recherche Clinique
ATC	:	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
CHU	:	Centre Hospitalier et Universitaire
CLEO®	:	Echelle mesurant l'impact clinique, économique et organisationnel
CNIL	:	Commission Nationale Informatique et Liberté
CRF	:	Case Report Form = cahier d'observation
CSP	:	Code de la Santé Publique
DP	:	Dossier Pharmaceutique
DRCI	:	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
EIG	:	Evénement Indésirable Grave
EIM	:	Evénement Indésirable lié aux Médicaments
EMA	:	Agence Européenne du Médicament
ENEIS	:	Enquête National des Evénements Indésirables liés aux Soins
INSEE	:	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	:	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MeSH	:	Medical Subject Headings
MR	:	Méthodologie de référence
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie
SFPC	:	Société Française de Pharmacie Clinique

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

« Prescriptions inappropriées en pédiatrie à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin »
ALPPIN

Ce protocole a été lu et approuvé.
Les deux parties s'engagent à mener la recherche conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Responsable de la mise en œuvre de la recherche

Dr Sébastien CHANOINE

Pôle Pharmacie - CHU Grenoble Alpes

Université Grenoble Alpes

Date : 10/02/19.

Organisme responsable du traitement des données :

CHU Grenoble Alpes
Représenté par :
Mme Monique SORRENTINO
La Directrice Générale

Date : 11/02/2019
Par Délégation
Dr Camille DUCKI
Responsable des Opérations Cliniques

1. RESUME DE LA RECHERCHE 7
2. RATIONNEL DE L'ETUDE / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE 10
2.1. CONNAISSANCES ACTUELLES 10
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS 12
3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES DE JUGEMENTS 12
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL 12
3.2. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL 12
3.3. OBJECTIFS SECONDAIRES 12
3.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES 13
4. DESCRIPTION DE L'ETUDE 13
5. POPULATION ETUDIEE 13
5.1. CRITERES D'INCLUSION 13
5.2. CRITERES D'EXCLUSION 13
6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE. 13
6.1. DEROULEMENT DE L'ETUDE 13
6.2. MODE ET FAISABILITE DU RECUEIL DE DONNEES 14
6.3. MODALITES D'INFORMATION DES PATIENTS 14
7. VARIABLES RELEVEES - DONNEES RECUEILLIES 14
8. CONSIDERATIONS STATISTIQUES 15
8.1. NOMBRE DE SUJETS A INCLURE 15
8.2. ANALYSE DE DONNEES : GENERALITES 15
8.3. RESPONSABLES DE L'ANALYSE 15
8.4. DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES 15
8.5. ARCHIVAGE 15
8.6. CNIL 16
8.7. CONFIDENTIALITE DES DONNEES 16
9. ETHIQUE 16
9.1. INFORMATION DU PATIENT 16
10. AMENDEMENT ET MODIFICATION DU PROTOCOLE 17
11. CALENDRIER PREVISIONNEL 17
12. COMMUNICATION - REGLES DE PUBLICATION 17
13. LISTE DES ANNEXES AU PRESENT PROTOCOLE 17
14. BIBLIOGRAPHIE 17

1. RESUME DE LA RECHERCHE

INTITULE DE L'ETUDE	ALPPIN : Prescriptions inappropriées en pédiatrie à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin
ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	CHU GRENOBLE ALPES
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr CHANOINE Sébastien Pharmacien MCU-PH SChanoine@chu-grenoble.fr
ORGANISME RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE (SI DIFFERENT)	-
RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE (SI DIFFERENT)	-
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'iatrogénie médicamenteuse est à l'origine de nombreux événements indésirables. Touchant particulièrement les populations vulnérables (personnes âgées, enfants), les conséquences sont cliniques, économiques et organisationnels. Des outils d'aide à la prescription ont été développés en gériatrie, et plus récemment en pédiatrie (outil POPI). L'étude des prescriptions inappropriées a été largement étudiée chez le sujet âgé mais très peu chez l'enfant. Des études françaises sont donc nécessaires pour caractériser la prévalence et la typologie de ces prescriptions dans cette population. Ces études permettront de vérifier l'hypothèse de l'Agence Européenne du Médicament qui estime à plus de 50% le nombre de prescriptions inappropriées en pédiatrie. Les classes les plus touchées seraient les antibiotiques et les thérapeutiques des sphères digestives et ORL.
METHODOLOGIE	Etude observationnelle prospective en population
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer la qualité des prescriptions pédiatriques dans l'arc alpin
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Prévalence des prescriptions pédiatriques inadaptées
OBJECTIFS SECONDAIRES	○ Décrire les caractéristiques physiopathologiques et le type de prise en charge (hospitalière/ambulatoire, générale/spécialisée) des patients présentant une prescription inappropriée ○ Mesurer le taux de pénétration du dossier pharmaceutique (DP) auprès des patients pédiatriques

	○ Décrire les classes médicamenteuses impliquées dans les prescriptions inadaptées ○ Décrire les types d'erreurs rencontrées ○ Décrire les interventions pharmaceutiques réalisées en officine ○ Evaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	○ Caractéristiques des patients (sexe, âge, antécédents) et du médecin prescripteur (ambulatoire/hospitalier, général/spécialiste) ○ Taux de patients pédiatriques avec un DP ○ Nombre et typologie des médicaments impliqués selon la classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC) ○ Nombre et typologie des problèmes liés à la thérapeutique rencontrés selon la grille de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) ○ Nombre et typologie des interventions pharmaceutiques potentielles selon la grille de la SFPC ○ Score de l'échelle multidimensionnelle CLEO (Clinique, Economique et Organisationnelle) élaborée par la SFPC
CRITERES D'INCLUSION	Patient : ○ Entre 0 et 18 ans ○ Avec une prescription médicamenteuse ○ Se présentant pour une dispensation dans une officine de l'arc alpin (départements Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie)
CRITERES DE NON INCLUSION	○ Patient ayant 18 ans révolus ○ Patient présentant une prescription qui n'émane pas d'un médecin ○ Patient présentant une prescription contenant seulement des médecines complémentaires et alternatives
DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	L'étude fait partie des soins courants et ne nécessite pas de disposition particulière. Le recueil des données se déroulera sur deux périodes de deux semaines (janvier et mai) pour obtenir une représentativité des prescriptions pédiatriques exécutées en ville, en raison de la période hivernale responsable d'épidémies (grippe, bronchiolite, gastro-entérite). Chaque pharmacie d'officine participante inclura, chaque jour de chaque période (12 jours au total par période), 5 prescriptions pédiatriques répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. L'inclusion des prescriptions sera réalisée uniquement en cas de non opposition des personnes concernées (sujet et parents du sujet mineur).
NOMBRE DE SUJETS	Il s'agit d'une étude observationnelle dans les officines de l'arc alpin (Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie) sur une période totale de 1 mois, répartie sur deux périodes de deux semaines (janvier et mai) pour obtenir une représentativité des différentes

	typologies de prescriptions (ex : pathologies hivernales …). On estime que 1800 prescriptions seront incluses au total (taux de participation : 50%).
NOMBRE PREVU DE CENTRES	30 officines de l'arc alpin (Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie) intégrant un maître de stage.
CALENDRIER PREVISIONNEL DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 2 périodes de 2 semaines soit 1 mois Durée de participation d'un patient : inférieure à 5 minutes (soit le temps de lecture de la lettre d'information) Durée totale de la recherche : 9 mois
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	Les données anonymisées seront analysées après réalisation des procédures qualité usuelles de gel de base et validation préalable du plan d'analyse statistique définitif. Les statistiques descriptives utiliseront nombre et fréquence (avec intervalle de confiance à 95% si nécessaire) pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type pour les variables quantitatives.
JUSTIFICATION DU CARACTERE D'INTERET PUBLIC DE L'ETUDE	L'étude va permettre d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques dans l'arc alpin, large territoire alliant des zones urbaines, rurales et de montagne (Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie). Les résultats de cette étude permettront d'identifier des axes de travail pour améliorer la qualité des prescriptions pédiatriques.
Sources de données utilisées (choix multiples)	☐ Dossiers médicaux ☐ Enquête / Cohorte / Registre incluant des données du SNDS ☒ Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS ☐ PMSI national : ☐ MCO ☐ SSR ☐ HAD ☐ Psy ☐ RSA ☐ Fichier ANO ☐ FichComp ☐ MED ☐ Autres données

2. RATIONNEL DE L'ETUDE / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1. CONNAISSANCES ACTUELLES

Iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient, induite par l'administration ou l'absence d'administration d'un ou plusieurs médicaments[i]. Elle peut être due au médicament lui-même (effet indésirable) ou à une mauvaise utilisation (erreur médicamenteuse).

L'erreur médicamenteuse est un problème de santé publique sur lequel nos efforts doivent se concentrer. En effet, l'erreur médicamenteuse représente l'omission ou la réalisation d'un acte relatif à un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient[v]. Par définition, l'erreur médicamenteuse est non intentionnelle et évitable, donc sur laquelle il est possible d'agir. Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament (prescription, dispensation, administration, ou défaut de prise du médicament par le patient), mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions, soulignant l'importance des différents acteurs notamment du pharmacien à l'officine.

En France, l'enquête nationale des événements indésirables liés aux soins (ENEIS 2004 et 2009)[ii,iii,iv,v] a révélé que près de la moitié des événements indésirables serait évitable (51,2%). Lorsque l'événement indésirable lié aux soins entraîne une hospitalisation ou sa prolongation, une incapacité ou le décès du patient, il est alors considéré comme grave (EIG). Parmi les EIG, un tiers serait lié aux médicaments (EIM). Les EIM sont responsables de 50 000 à 100 000 hospitalisations par an en France, touchant particulièrement les populations vulnérables (enfants et personnes âgées). Les conséquences cliniques sont importantes pour le patient et l'impact économique est considérable.

Iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées

L'iatrogénie médicamenteuse a été étudiée, en premier lieu, chez les patients âgés (≥ 65 ans), catégorie la plus à risque d'erreur médicamenteuse[vi]. Ceci s'explique par la plus grande fragilité de cette population, liée au vieillissement physiologique, et par la polymédication, liée aux pathologies chroniques, fréquemment retrouvée dans cette population. Ainsi, plusieurs outils[vii] d'aide à la prescription ont été proposés pour limiter le risque d'erreurs : critères de Beers, *STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)*.

Les critères de Beers, créés en 1991, recensent 53 médicaments dont l'usage est potentiellement inapproprié chez les personnes âgées. Les thérapeutiques sont réparties en 3 classes : (1) à proscrire chez toutes les personnes âgées, (2) à éviter selon les comorbidités associées et (3) pouvant être utilisées avec précautions. Les critères *STOPP and START* représentent un outil plus pratique dans lequel les médicaments sont classés par système physiologique. Réactualisée en 2014, cette méthode est actuellement la plus utilisée dans cette population. La liste *START* établit les médicaments insuffisamment prescrits ou omis, et ayant un bénéfice pour la personne âgée qui en a l'indication thérapeutique (34 médicaments). La liste *STOPP* a pour but d'arrêter la prescription de médicaments inadaptés comme les benzodiazépines à longue demi-vie (80 médicaments). En 2009, ML Laroche *et al* adaptent à la pratique médicale française le principe de la liste de Beers[viii]. Cette version contient 34 critères dont 29 médicaments ou classes potentiellement

inappropriés et 5 situations cliniques particulières. Pour chaque item énoncé, une explication et une alternative thérapeutique sont proposées afin de justifier la « non-prescription » de la molécule.

Iatrogénie médicamenteuse dans la population pédiatrique

D'après l'INSEE[ix], 24,4% de la population française était âgée de moins de 19 ans au 1er janvier 2018, soit 16 405 749 personnes (contre 19,6% de plus de 65 ans).

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. D'un point de vue pharmacocinétique, la phase d'absorption est difficilement prévisible car la vitesse de vidange gastrique est réduite et le pH varie. Concernant la distribution, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable, le volume de distribution est augmenté, et la concentration en protéines plasmatiques est plus faible que chez l'adulte, donc la fraction libre de médicaments est plus élevée. Les enzymes mises en jeu dans la sulfoconjugaison et la glucuroconjugaison sont immatures. Enfin les fonctions rénales évoluent encore et sont considérées comme matures vers l'âge de deux ans. Ces étapes diffèrent selon s'il s'agit d'un nouveau-né, un nourrisson, un enfant ou un adolescent. En somme, l'ensemble de ces éléments expose l'enfant à un risque supérieur de surdosage en médicaments et donc d'iatrogénie médicamenteuse.

En France, de nombreuses prescriptions sont encore en-dehors de l'autorisation de mise sur le marché (hors AMM), le taux étant estimé entre 28% et 90%[x] au niveau hospitalier[xi,xii]. Cette pratique concerne plus de 68%[xiii] des psychotropes et 34% des antibiotiques[xiv,xv]. La ville n'est pas épargnée puisque 30 à 40% des prescriptions pédiatriques sont considérées hors AMM[xvi]. Toutes ces prescriptions hors AMM constituent une augmentation du risque d'erreur de prescription en raison de substances (principes actifs ou excipients) inappropriées, de dosages ou de formes galéniques inadaptés.

Le taux d'erreurs médicamenteuses est très variable en pédiatrie, allant de 6% à 57% des prescriptions selon les études[xvii,xviii,xix]. Ces erreurs conduisent à des conséquences jusqu'à trois fois graves que chez l'adulte, et potentiellement responsables d'événements indésirables[xx].

Ce contexte préoccupant s'explique par le peu d'études d'efficacité et de sécurité pharmacologiques réalisées dans la population pédiatrique en raison de considérations[xxi] :

- Ethiques : il est difficilement envisageable d'inclure un enfant, puisqu'il ne peut pas être considéré comme une personne pleinement responsable.
- Economiques : les industries pharmaceutiques préfèrent favoriser leurs investissements dans des recherches concernant des médicaments vendus en grand nombre, donc dans des maladies touchant de larges populations sans spécificité particulière.
- Techniques : les formes galéniques doivent être adaptées à l'âge de l'enfant (exemple : un comprimé ou une gélule ne peut être avalé qu'à partir de l'âge de 6-8 ans).

L'agence européenne du médicament (EMA) a créé un plan d'investigation pédiatrique, abordé dans le règlement européen CE n°1901/2006.

Outils de prévention des prescriptions inappropriées en pédiatrie

Suivant l'idée du modèle *STOPP-START* chez les personnes âgées, un projet français d'outil spécifique à la pédiatrie a récemment été développé : « POPI : Pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées »[xxii,xxiii].

Cet outil utilise une définition identique à celle utilisée pour le développement des outils en gériatrie. Il regroupe les omissions de traitement nécessaires à la prise en charge d'une pathologie ou les traitements :

- dont la balance bénéfices/risques est défavorable,
- prescrits sur de trop longues périodes,
- ayant un haut potentiel d'interactions médicamenteuses ou d'incompatibilités physico-chimiques voire même un risque d'interagir avec une maladie en cours chez le patient.

L'outil POPI a été validé en 2015 et est aujourd'hui en cours d'évaluation. Au total, 101 critères ont été retenus : 76 critères de prescriptions inappropriées et 25 d'omissions. Il constitue un outil pertinent pour l'analyse des prescriptions médicamenteuses en pédiatrie. À terme, l'objectif de cet outil est d'être utilisé en pratique clinique par les prescripteurs ainsi que des pharmaciens, à l'hôpital et en ville.

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Cette étude permettra de déterminer la qualité des prescriptions pédiatriques exécutées en ville sur un territoire français représentatif. Nous attendons, selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[xxiv] et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), 50% des prescriptions inadaptées chez les nourrissons – enfants (de 0 à 18 ans).

La caractérisation des erreurs de prescriptions (typologie, classes médicamenteuses, …) nous permettre d'identifier des axes de travail pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES DE JUGEMENTS

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer la qualité des prescriptions pédiatriques exécutées en ville dans l'arc alpin.

3.2. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Prévalence des prescriptions pédiatriques inadaptées.

Une prescription est définie comme inadaptée si elle présente au moins un médicament inapproprié à la pédiatrie ou si elle présente une omission de prescription médicamenteuse pour prendre en charge une pathologie pédiatrique selon l'outil POPI.

3.3. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire les caractéristiques physiopathologiques et le type de prise en charge (hospitalière/ambulatoire, générale/spécialisée) des patients présentant une prescription inadaptée
- Mesurer le taux de pénétration du dossier pharmaceutique (DP) auprès des patients pédiatriques
- Décrire les classes médicamenteuses impliquées dans les prescriptions inadaptées
- Décrire les types d'erreurs rencontrées
- Décrire les interventions pharmaceutiques réalisées en officine

- Evaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques

3.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Caractéristiques des patients (sexe, âge, antécédents) et du médecin prescripteur (ambulatoire/hospitalier, général/spécialiste)
- Taux de patients pédiatriques avec un DP
- Nombre et typologie des médicaments impliqués selon la classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC)
- Nombre et typologie des problèmes liés à la thérapeutique rencontrés selon la grille de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)
- Nombre et typologie des interventions pharmaceutiques potentielles selon la grille de la SFPC
- Score de l'échelle multidimensionnelle CLinique, Economique et Organisationnelle (CLEO) élaborée par la SFPC

4. DESCRIPTION DE L'ETUDE

- Etude n'impliquant pas la personne humaine
- Prospective
- Observationnelle
- En population
- Régionale

5. POPULATION ETUDIEE

5.1. CRITERES D'INCLUSION

Patient :
- entre 0 et 18 ans
- avec une prescription médicamenteuse
- se présentant pour une dispensation dans une officine de l'arc alpin (départements Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie)

5.2. CRITERES D'EXCLUSION

- Patient ayant 18 ans révolus
- Patient présentant une prescription qui n'émane pas d'un médecin
- Patient présentant une prescription contenant seulement des médecines complémentaires et alternatives

6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE.

6.1. DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude fait partie des soins courants et ne nécessite pas de disposition particulière.

Le recueil des données se déroulera sur deux périodes de deux semaines (janvier et mai) pour obtenir une représentativité des prescriptions pédiatriques exécutées en ville, en raison de la période hivernale responsable d'épidémies (grippe, bronchiolite, gastro-entérite).

Chaque pharmacie d'officine participante inclura, chaque jour de chaque période (12 jours au total par période), 5 prescriptions pédiatriques répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. L'inclusion des prescriptions sera réalisée uniquement en cas de non opposition des personnes concernées (sujet ou parents du sujet).

6.2. MODE ET FAISABILITE DU RECUEIL DE DONNEES

Le recueil des données sera réalisé par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie, au cours des dispensations officinales de prescriptions pédiatriques. Le pharmacien ou préparateur en pharmacie complètera le CRF à partir de la prescription médicamenteuse du sujet et de l'entretien avec celui-ci ou ses représentants (parents) pour obtenir les données complémentaires nécessaires à l'analyse de la prescription (pour rappel, il s'agit d'une étude de soins courants) (cf. paragraphe 7).

Le CRF repose sur un document EXCEL envoyé à chaque pharmacie d'officine. Pour chaque patient inclus, toutes les données collectées (cf. paragraphe 7) seront saisies dans le tableur. À la fin des deux périodes d'étude, le document sera transmis au responsable de l'analyse des données par messagerie sécurisée.

6.3. MODALITES D'INFORMATION DES PATIENTS

L'information des personnes concernées (sujet et un des parents du sujet) sera individuelle par le biais d'une note d'information remise par le dispensateur dans les pharmacies d'officine participantes. L'étude inclut des prescriptions pédiatriques et cette inclusion (non-opposition) n'a aucun impact sur la prise en charge du sujet. Les personnes concernées peuvent s'opposer à cette inclusion en le signalant au pharmacien de l'officine.

7. VARIABLES RELEVEES - DONNEES RECUEILLIES

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. Ces données doivent obligatoirement appartenir à la liste des données à caractère personnel défini lors de la délibération n° 2018-155 du 03.05.2018

La collecte des données cliniques reposera sur une base de données cliniques conforme aux données présentes dans les documents sources.

Les données collectées sont :

- Âge, sexe, poids si existant
- Nombre de médicaments prescrits
- Dénomination des médicaments, leur posologie, leur durée de ttt et les objectifs thérapeutiques auxquels ils répondent.
- Type de prescripteur (généraliste/spécialiste) et (ambulatoire/hospitalier). L'équipe s'interdit tout croisement de données visant ou pouvant conduire à l'identification des prescripteurs.
- Date de l'ordonnance, primo-délivrance ou renouvellement

8. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

8.1. NOMBRE DE SUJETS A INCLURE

Il s'agit d'une étude observationnelle en population qui a pour objectif d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques exécutées en ville. Elle se déroulera dans les 30 pharmacies d'officine accueillant des étudiants de Pharmacie de l'Université Grenoble Alpes, réparties dans les départements de la Drôme, Haute-Savoie, Isère et Savoie. Sur les deux périodes de 12 jours (soient un total de 24 jours de recueil), 5 prescriptions pédiatriques seront incluses par jour par officine, soit 3600 prescriptions.

8.2. ANALYSE DE DONNEES : GENERALITES

Les données anonymisées seront analysées après réalisation des procédures qualité usuelles de gel de base et validation préalable du plan d'analyse statistique définitif. L'analyse sera réalisée selon le *Consort statement for non pharmacological study* en utilisant le seuil alpha usuel de 0,05 le cas échéant.

Les statistiques descriptives utiliseront nombre et fréquence (avec intervalle de confiance à 95% si nécessaire) pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type pour les variables quantitatives.

Les données seront analysées avec le logiciel SAS 9.4 *statistical software* (SAS Institute, Cary, NC, USA).

8.3. RESPONSABLES DE L'ANALYSE

Noms et coordonnées des responsables de l'analyse

Dr. CHANOINE Sébastien *Pharmacien* *CHU GRENOBLE ALPES* *schanoine@chu-grenoble.fr*	FRASSON-PEIGUET Mathilde Etudiante 6ème année Pharmacie - Officine UNIVERSITE GRENOBLE ALPES mathilde.frasson-peiguet@etu.univ-grenoble-alpes.fr

8.4. DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES

Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, ne peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche que jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à la publication des résultats de la recherche.

Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

8.5. ARCHIVAGE

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux du Pôle Pharmacie du CHU GRENOBLE ALPES jusqu'à 20 ans après la dernière publication des résultats de la recherche.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Lettre d'information
- Base de données spécifique de la recherche

- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

8.6. CNIL

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Grenoble Alpes dans le respect de la loi 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.
Le traitement des données est mis en œuvre dans le cadre de l'article 9 du règlement UE 2016/679.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-004) ; en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 3 mai 2018.
Le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

8.7. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les médecins eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au responsable du traitement de données par les intervenants dans la recherche seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

L'anonymat des sujets sera assuré. Chaque prescription sera codée de la façon suivante : numéro de l'officine participante, accompagnée d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Il n'y aura pas de table de correspondance entre le numéro de la prescription et l'identité du sujet.

9. ETHIQUE

9.1. INFORMATION DU PATIENT

Pour rappel, l'information des personnes concernées (sujet et parents du sujet) sera individuelle par le biais d'une note d'information remise par le dispensateur dans les pharmacies d'officine participantes (cf. paragraphe 6.3).

En cas d'opposition des personnes concernées au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, le sujet ne sera pas inclus dans l'étude. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 2 mois.

10. AMENDEMENT ET MODIFICATION DU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est transmis au responsable du traitement des données afin d'obtenir sa validation.

11. CALENDRIER PREVISIONNEL

	10/18	11/18	12/18	01/19	02/19	03/19	04/19	05/19	06/19	07/19	08/19	09/19
Rédaction et validation du protocole												
Début du recueil des données				11/02								
Durée de la période de collecte des données				11/02 au 23/02				13/05 au 25/05				
Fin du recueil des données								25/05				
Date prévue du gel de base : 25 Mai 2019												
Durée prévue du Contrôle des données et analyse statistique												
Publication des résultats												

12. COMMUNICATION - REGLES DE PUBLICATION

Ce travail sera publié dans le cadre d'une thèse d'exercice de Pharmacie et de publications scientifiques. Les institutions partenaires sont l'Université Grenoble Alpes et le CHU Grenoble Alpes.

13. LISTE DES ANNEXES AU PRESENT PROTOCOLE

Annexe 1 : Lettre d'information des patients
Annexe 2 : CRF ou liste des données recueillies

14. BIBLIOGRAPHIE

[1] Calop J, Bontemps H, Grain F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. Paris: Collection Les Essentiels APHIF; 1999. 110 p.

[ii] Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé : Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004 par P Michel, C Minodier, M Lathelize, C Moty-Monnereau / résumé par l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Dossier solidarité et santé n°17 (2010) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/13389/1/article201017.pdf

[iii] Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé par la Haute Autorité de Santé (24/11/2015) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante

[iv] L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) par Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis

[v] Etude et résultat N° 761 : Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) (Mai 2011) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er761.pdf

[vi] Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé [personnes > 75 ans ou > 65 ans avec polypathologies] : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance par Pr S. Legrain (2005) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf

[vii] Guide de gestion médicamenteuse en unité de gériatrie, Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ) (Mars 2015) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : http://www.rqrv.com/fr/document/guide_gestion_medicamenteuse.pdf

[viii] Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française par ML Laroche et al. (2009) in la Revue de Médecine Interne 30 [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/151314/laroche-prescriptions-medict-inappropriees-pa-laroche-rev-med-interne-2009.pdf/a71e41e3-6557-447b-9538-67ab4fbdb4b5

[ix] Tableaux des proportions par âge et par sexe de la population française au 1er Janvier 2018 par l'Institut National des Statistiques et des Etudes économiques (16/01/2018) [Internet] [cité 20 sept 2018]. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474

[x] L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie par E. Autret-Leca in Archives de la Pédiatrie Volume 13, n° 2 pages 181-185 (Février 2006

[xi] Attitudes et expériences des médecins face à la prescription hors autorisation de mise sur le marché dans un hôpital pédiatrique français par JORET-DESCOURS P., BATAILLE J., BRION F., BOURDON O., HARTMANN J-F., PORT-LABARTHE S.(14/12/2015) [Internet] [cité 21 sept 2018]. Disponible sur : http://www.em-premium.com.gaelnomade-1.grenet.fr/article/1021408/resultatrecherche/1

[xii] Toujours trop de médicaments prescrits aux enfants hors AMM par Inserm - La science pour la santé. (16 janvier 2015) [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/toujours-trop-medicaments-prescrits-enfants-hors-amm

[xiv] Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective par Winterfeld U, Heuzey M-FL, Acquaviva E, Mouren M-C, Brion F, Bourdon O. (19 août 2009) [Internet] [cité 18 oct 2018]. Disponible sur : http://www.em-consulte.com/en/article/223988

[xv] Justification de la prescription hors-AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé par Berthod C, Kassaï B, Boussageon R, a E group, Adelaide L, Jacquet-lagrèze M, et al. (14 nov 2017) [Internet] [cité 18 oct 2018]. Disponible sur : http://www.em-consulte.com/en/article/1174313

[xvi] L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie par E. Autret-Leca in Archives de la Pédiatrie Volume 13, n° 2 pages 181-185 (Février 2006)

[xvii] Medication errors and Adverse drug events in pediatric inpatients par Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. (25/04/2001) [Internet], Journal of the American Medical Association [cité le 16/12/2018]. Disponible sur : https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193775

[xviii] Medication errors in paediatric outpatients par Kaushal R., Goldmann D. et al (1912/2010) [Internet] BMJ Quality & Security Volume 19, Issue 6 [cité le 16/12/2018]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702438

[xix] Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients : a retrospective cohort study par Sakuma M. (01/10/14) [Internet] BMJ Quality & Safety [cité le 16/12/2018]. Disponible sur : https://qualitysafety.bmj.com/content/23/10/830.short

[xx] Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients par Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al.. (04/2003) [Internet] Pediatrics. avr 2003;111(4 Pt 1):722-9 [cité le 16/12/2018].

[xxi] Les médicaments pédiatriques par DI.COM Lisa C. (11/2016) [Internet] Ministère des Solidarités et de la Santé [cité 21 sept 2018]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques

[xxii] POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing par Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boulkedid R, Bourdon O., in PLOS ONE (30/06/2014) [Internet] [cité 21 sept 2018]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/24978045/

[xxiii] Validation par consensus d'un outil de validation de prescriptions inappropriées en pédiatrie par Prot-Labarthe S, Weil T, Nguyen NPK, Berthe-Aucejo F, Angoulvant F, Boulkedid R, Alberti C, Bourdon O., ELSEVIER MASSON (21/02/2016) [Internet] [cité 21 sept 2018]. Disponible sur : http://www.em-premium.com.gaelnomade-2.grenet.fr/article/1045046/resultatrecherche/18

[xxiv] Proumouvoir l'usage rationnel des médicaments : éléments principaux par l'Organisation Mondiale de la Santé (Septembre 2002) [Internet] [cité 18 oct 2018]. Disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4873f/s4873f.pdf

Annexe 2. Fiche officinale d'interventions pharmaceutiques de la SFPC (48)

TAMPON :	Fiche Intervention Pharmaceutique	
	Démarche assurance qualité	Page 1/3

*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

Numéro d'enregistrement *	NOM	PRENOM

Date :	Code CIP du médicament	N° Facture :	Age : ans ou mois	Sexe :	poids Kg
				❒ M ❒ F	

1 - PROBLEME (1 choix) :

1.1 ❒ Contre-indication / Non conformité aux référentiels
1.2 ❒ Problème de posologie
1.3 ❒ Interaction médicamenteuse
- ❍A prendre en compte
- ❍Précaution d'emploi
- ❍Association déconseillée
- ❍Association contre-indiquée
- ❍Publiée

1.4 ❒ Effet indésirable
1.5 ❒ Oubli de prescription
1.6 ❒ Médicament ou dispositif non reçu par le patient
- ❍Indisponibilité
- ❍Inobservance
- ❍Incompatibilité physico-chimique

1.7 ❒ Prescription d'un médicament non justifié
1.8 ❒ Redondance
1.9 ❒ Prescription non conforme
- ❍Support ou prescripteur
- ❍Manque d'information, de clarté
- ❍Voie d'administration inappropriée

1.10 ❒ Pharmacodépendance
1.11 ❒ Monitorage à suivre

2 - PRESCRIPTEUR :

Nom Prénom :

2.1 ❒ Médecin généraliste
2.2 ❒ Médecin spécialiste
2.3 ❒ Médecin hospitalier
2.4 ❒ Sage-femme,
2.5 ❒ Dentiste,
2.6 ❒ Infirmier

3 - INTERVENTION (1 choix)

3.1 ❒ Adaptation posologique
3.2 ❒ Choix de la voie d'administration
3.3 ❒ Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration
3.4 ❒ Suivi thérapeutique
3.5 ❒ Ajout (prescription nouvelle)
3.6 ❒ Changement de médicament
3.7 ❒ Arrêt ou refus de délivrer

5 - ORDONNANCE :

5.1 ❒ Classée
5.2 ❒ Transmise au prescripteur

4 - DEVENIR DE L'INTERVENTION

4.1 ❒ Acceptée par le prescripteur
4.2 ❒ Non acceptée par le prescripteur sans motif
4.3 ❒ Non acceptée par le prescripteur avec motif
4.4 ❒ Refus de délivrance avec appel prescripteur
4.5 ❒ Refus de délivrance sans appel prescripteur
4.6 ❒ Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté)
4.7 ❒ Non acceptation par le patient

DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE préciser : **DCI**, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contexte de l'intervention

Problème

Intervention

Élabore par le groupe de travail SFPC officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". février 2013 et Copyright 2013. Version 6

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

PROBLEME LIE A		DESCRIPTION
1.1	**Contre-indication ou Non conformité aux référentiels.**	**- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :** Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant. **- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus ou hors AMM :** Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. Médicament prescrit en dehors de son AMM.
1.2	**Problème de posologie**	**- Sous dosage ou surdosage:** le médicament est utilisé à une dose trop faible ou trop élevée pour ce patient (dose par période de temps), non concordance avec le DP. **- La durée de traitement est anormalement raccourcie :** (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours). **- Le rythme d'administration est trop distant ou trop rapproché** (Ex : Haldol decanoas® prescrit tous les jours).
1.3	**Interaction médicamenteuse**	**Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament** et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante. **- D'après le Gtiam de l'ANSM :** Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. **- Interaction publiée mais non validée par le Gtiam de l'ANSM.** (préciser les références bibliographiques).
1.4	**Effet indésirable**	**Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.** Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.5	**Oubli de prescription**	**- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.** **- Un médicament n'a pas été renouvelé,** (présence dans le dossier pharmaceutique (DP), et le malade ne sait pas ce qui justifie l'absence de reconduction du traitement), **un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.** **- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.** **- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.**
1.6	**Traitement non reçu :** **• Indisponibilité** **• Inobservance** **• Incompatibilité physico-chimique**	**- Non disponibilité de la spécialité:** Arrêt de fabrication, suspension d'AMM, rupture de stock, pénurie **- Problème d'observance** **- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments *injectables, aérosol, gouttes buvables…*** : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration.
1.7	**Prescription d'un médicament non justifié**	**- Un médicament est prescrit sans indication justifiée** (ex : le patient nous interpelle) **- Ce médicament n'apparaît pas dans le DP ou historique du logiciel** (ex : l'équipe et le patient doutent que le médicament prescrit soit à dispenser.) **- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage** (Ex : antibiothérapie sur 15 jours pour une pathologie courante).
1.8	**Redondance**	**- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance** (Ex : Doliprane® et Ixprim®). **- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique *créant une redondance pharmacologique*** (Ex : Josir® et Xatral®).
1.9	**Prescription non conforme :** **• support ou prescripteur,** **• manque d'information, de clarté** **• Voie d'administration inappropriée**	**Le médicament choisi est correct mais :** **- le support d'ordonnance n'est pas conforme, le libellé est incomplet (absence de dosage…) ou incorrect, ou mauvaise lisibilité de l'ordonnance** **- le prescripteur est non habilité** (médicament de prescription restreinte) **- Plan de prise non optimal** (répartition horaire et moment). **- La méthode d'administration n'est pas adéquate** (reconstitution, dilution, manipulation, durée). **- Mauvais choix de galénique** (forme solution si difficulté à déglutir ou éviter le cp effervescent sous corticoïde ou forme non compatible avec la Nutrition entérale à domicile)
1.10	**Pharmacodépendance**	**Abus de médicament (laxatifs) ou addiction suspectée ou avérée (anxiolytiques) ou usage détourné.**
1.11	**Monitorage à suivre**	**Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant** pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (INR, Hémoglobine glyquée, clairance de la créatinine, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament…)

Élabore par le groupe de travail SFPC officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". février 2013 et Copyright 2013. Version 6

Tableau 2 description des interventions : ne choisir qu'une intervention.(une feuille par intervention)

INTERVENTION		DESCRIPTIF
3.1	**Adaptation posologique**	***- Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite*** en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. ***- Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses*** *avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.* ***- Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.***
3.2	**Choix de la voie d'administration plus adapté au patient**	***Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.*** si difficulté à déglutir choix d'une voie rectale ou locale …
3.3	**Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration**	***- Plan de prise :*** • Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. • Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout…). ***- Choix d'une ordonnance conforme à la réglementation, Précisions des modalités d'administration ou du libellé*** (dosage, posologie…) (Ex : cp de biphosphonate à prendre debout avec un grand verre d'eau…).
3.4	**Suivi thérapeutique**	***- Demande du dosage d'un médicament ou d'un suivi :*** INR, Hémoglobine glyquée, auto mesure tensionnelle, poids, clairance de la créatinine, ECG, mesure de concentration d'un médicament…), suivi clinique, suivi cinétique…
3.5	**Ajout (prescription nouvelle)**	***Ajout d'un médicament au traitement d'un patient ou d'un dispositif pour l'administration du traitement :*** Ex : chambre d'inhalation
3.6	**Changement de médicament /mise en place d'une alternative thérapeutique**	***Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :*** - Il peut s'agir d'une substitution générique - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé ou après accord du prescripteur. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
3.7	**Arrêt ou refus de délivrer**	***Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> remplacement du médicament avec accord médical ou le pharmacien refuse de délivrer (cause en 1 problème)***

Glossaire :

Gtiam : Groupe de travail des interactions médicamenteuses de l'ANSM
DP : dossier pharmaceutique
DMP : dossier médical partagé
Monitorage : suivi approprié ou suffisant pour son traitement, suivi biologique ou cinétique ou clinique
INR : international normalized ratio
ECG : électrocardiogramme
AMM : autorisation de mise sur le marché.
ANSM : agence nationale sécurité du médicament

Élabore par le groupe de travail SFPC officine et "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". février 2013 et Copyright 2013. Version 6

Annexe 3. Outil POPI développé par S. Labarthe *et al* (39)

PATHOLOGIES DIVERSES

A-FIEVRE ET DOULEUR

Prescriptions inappropriées

- **AI-1.** Prescription en 1e intention de deux antipyrétiques en alternance.
- **AI-2.** Prescription en 1e intention d'un médicament autre que du paracétamol (sauf en cas de migraine).
- **AI-3.** Paracétamol par voie rectale en 1e intention.
- **AI-4.** Association de deux AINS.
- **AI-5.** Ibuprofène en solution buvable en plus de 3 prises par jour en cas de pipette graduée à 10 mg/kg (autre que Advil®).
- **AI-6.** Opiacés dans le traitement de la crise migraineuse.

Omissions

- **A0-1.** Succion sucrée 2 minutes avant toute ponction veineuse chez le nouveau-né et nourrisson avant 4 mois.
- **A0-2.** Laxatif osmotique en cas de traitement par morphine prévu pour plus de 48 heures.

B-INFECTIONS URINAIRES

Prescriptions inappropriées

- **BI-1.** Nitrofurantoïne en prophylaxie.
- **BI-2.** Nitrofurantoïne en curatif avant 6 ans ou si autre antibiotique possible.
- **BI-3.** Antibioprophylaxie après un premier épisode sans complication (sauf en présence d'uropathie).
- **BI-4.** Antibioprophylaxie en cas de bactériurie asymptomatique (sauf en présence d'uropathie).

C-SUPPLEMENTATION VITAMINIQUE ET ANTIBIOPROPHYLAXIE

Prescriptions inappropriées

- **CI-1.** Apport de fluor avant 6 mois.

Omissions

- **CO-1.** Apport minimum de vitamine D :
  - Nourrisson allaité = 1 000 - 1 200 UI/j
  - Enfant < 18 mois (lait enrichi en vitamine D) = 600 - 800 UI/j
  - Enfant de 18 mois à 5 ans, et adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80 000 - 100 000 UI/j en hiver (possibilité de donner en une fois chez l'adolescent).
- **CO-2.** Antibioprophylaxie par phénoxyméthylpénicilline (Oracilline®) à partir de 2 mois et jusqu'à 5 ans chez l'enfant drépanocytaire SS (100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg puis 50 000 UI/kg/jour en 2 prises).

D-MOUSTIQUE

Prescriptions inappropriées

- **DI-1.** Répulsifs cutanés avant 6 mois, picaridine avant 24 mois.
- **DI-2.** Essence de citronnelle (huile essentielle).
- **DI-3.** Les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques.
- **DI-4.** Les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.

Omissions

- **DO-1.** DEET "30%" (max) avant 12 ans. "50%" (max) après 12 ans.
- **DO-2.** IR3535 "20%" (max) avant 24 mois. "35%" (max) après 24 mois.
- **DO-3.** Moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïdes et imprégnation des vêtements.

PATHOLOGIE DIGESTIVES

E-NAUSEES-VOMISSEMENTS / REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Prescriptions inappropriées

- **EI-1.** Métoclopramide.
- **EI-2.** Dompéridone.
- **EI-3.** Antisécrétoire gastrique pour un reflux simple, pleurs isolés du nourrisson, dyspepsie du grand enfant, malaise du nourrisson.
- **EI-4.** Association Inhibiteur de la pompe à proton avec des AINS pour une période courte, sans facteurs de risque.
- **EI-5.** Inhibiteur de la pompe à proton injectable donné per os (par sonde nasogastrique notamment).
- **EI-6.** Anti-histaminique H2 pour un traitement prolongé.
- **EI-7.** Erythromycine comme agent prokinétique.
- **EI-8.** Sétrons pour nausées-vomissements post-chimiothérapie retardés.

Omissions

- **EO-1.** Soluté de réhydratation orale en cas vomissement.

F-DIARRHEES

Prescriptions inappropriées	Omissions
FI-1. Lopéramide avant 3 ans. **FI-2.** Lopéramide en cas de diarrhée invasive. **FI-3.** Diosmectite (Smecta®) associé à un autre médicament simultanément. **FI-4.** *Saccharomyces boulardii* (Ultralevure®) en sachet ou si la gélule doit être ouverte, chez un patient portant un cathéter central ou en cas de déficit immunitaire. **FI-5.** Antiseptiques intestinaux.	**FO-1.** Soluté de réhydratation orale.

ORL-PNEUMOLOGIE

G-TOUX

Prescriptions inappropriées	Omissions
GI-1. Pholcodine. **GI-2.** Mucolytique, mucofluidifiant, hélicidine avant 2 ans. **GI-3.** Alimémazine (Théralène®), oxomémazine (Toplexil®), prométhazine (Phénergan®), et autres. **GI-4.** Suppositoires à base de terpènes.	**GO-1.** Proposer un rappel de coqueluche aux adultes susceptibles de devenir parents dans les mois/années à venir et à l'occasion d'une grossesse pour l'entourage familial du nourrisson (parents, fratrie, grands-parents, adulte en charge de la garde) si le dernier rappel date de plus de 10 ans.

H-BRONCHIOLITE DU NOURRISSON

Prescriptions inappropriées	Omissions
HI-1. Bêta-2 mimétiques, corticoïdes dans la prise en charge d'une première bronchiolite. **HI-2.** Anti-H1, antitussifs, mucolytiques, ribavirine dans la prise en charge d'une bronchiolite. **HI-3.** Antibiotiques en absence de facteurs indiquant une infection bactérienne (otite moyenne aiguë, fièvre parentale…).	**HO-1.** NaCl 0,9% pour désobstruction nasale (hors cas de nébulisation par NaCl 3%). **HO-2.** Palivizumab si né avant 35 semaines d'âge gestationnel et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, si moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois, si moins de 2 ans et atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentis-sement hémodynamique.

I-INFECTIONS ORL

Prescriptions inappropriées	Omissions
II-1. Antibiotique autre que l'amoxicilline en 1e intention en cas d'otite moyenne aiguë, angine à streptocoque A, sinusite (à dose efficace sur le pneumocoque soit 80-90 mg/kg et sur le streptocoque soit 50 mg/kg) en l'absence d'allergie. **II-2.** Traitement antibiotique d'une angine en l'absence de test de diagnostic rapide, et chez l'enfant de plus de 3 ans. **II-3.** Antibiotique en cas de rhinopharyngite, otite congestive, angine avant l'âge de 3 ans, otite moyenne aiguë peu symptomatique en 1e intention après l'âge de 2 ans, laryngite. **II-4.** Antibiothérapie en cas d'otite séromuqueuse sauf si dure depuis plus de 3 mois ou en cas d'hypoacousie. **II-5.** Corticothérapie en cas d'otite moyenne aiguë purulente, de rhinopharyngite ou d'angine à streptocoque. **II-6.** Décongestionnant nasal ou oral oxymétazoline (Aturgyl®), pseudoéphédrine (Sudafed®), naphazoline (Derinox®), éphé-drine (Rhinamide®), tuaminoheptane (Rhi-nofluimicil®), phényléphrine (Humoxal®). **II-7.** Anti-H1 sédatif atropinique (phéniramine, chlorphéniramine), camphre, menthol (dérivés terpéniques) en inhalation, pulvérisation, application ou suppositoires avant 30 mois. **II-8.** Ténoate d'éthanolamine (Rhinotrophyl®) et autres antiseptiques nasaux. **II-9.** Gouttes auriculaires en cas d'otite moyenne aiguë.	**IO-1.** Posologie en milligramme (mg) par prise d'amoxicilline ou de josamycine en cas de solution buvable. **IO-2.** Paracétamol en association au traitement antibiotique pour soulager la douleur (otite).

J-ASTHME

Prescriptions inappropriées	Omissions
JI-1. Kétotifène et autres anti-H1, cromoglycate de sodium. **JI-2.** Antitussifs.	**JO-1.** Chambre d'inhalation adaptée à l'âge. **JO-2.** Traitement de fond (corticoïdes inhalés) en cas d'asthme persistant.

DERMATOLOGIE

K-ACNE VULGARIS

Prescriptions inappropriées

KI-1. Minocycline.
KI-2. Isotrétinoïne associé à une cycline.
KI-3. Association d'antibiotique oral et local.
KI-4. Antibiothérapie orale ou locale en monothérapie.
KI-5. Cyprotérone + ethinylestradiol (Diane 35®) comme contraceptif pour l'usage de l'isotrétinoïne per os.
KI-6. Progestatif androgénique (lévonorgestrel, norgestrel, noréthistérone, lynestrénol, diénogest, implants, anneaux contraceptifs).

Omissions

KO-1. Contraception pour femme en âge de procréer en cas de traitement par isotrétinoïne, avec un carnet de suivi.
KO-2. Traitement local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde ou les deux) en cas d'antibiothérapie générale.

L-GALE

Omissions

LO-1. 2e dose d'ivermectine 2 semaines après la première.
LO-2. Décontamination du linge et traitement familial.

M-POUX

Prescriptions inappropriées

MI-1. Aérosol chez les nourrissons/enfants asthmatiques ou ayant des antécédents de dyspnées asthmatiformes.

N-TEIGNES

Prescriptions inappropriées

NI-1. Autre traitement que griséofulvine en cas d'infection par *Microsporum*.

Omissions

NO-1. Traitement local en association avec le traitement oral.
NO-2. Griséofulvine pendant un repas gras.

O-IMPETIGO

Prescriptions inappropriées

OI-1. Association traitement antibiotique oral et local.
OI-2. Moins de deux applications locales par jour pour les antibiotiques topiques.
OI-3. Autre antibiotique local que la mupirocine en 1e intention (sauf en cas d'allergie).

P-HERPES CUTANEO-MUQUEUX / VARICELLE

Prescriptions inappropriées

PI-1. Topique contenant des corticoïdes.
PI-2. Aciclovir topique avant 6 ans.

Omissions

PO-1. Paracétamol au cours d'une poussée herpétique.
PO-2. Aciclovir per os lors d'une gingivostomatite herpétique en primo-infection.

Q-DERMATITE ATOPIQUE

Prescriptions inappropriées

QI-1. Dermocorticoïde à activité très forte (clobétasol propionate 0,05% Dermoval®, bétaméthasone dipropionate Diprosone®) sur le visage, les plis et le siège du nourrisson et du jeune enfant.
Plus d'une application par jour d'un dermocorticoïde sauf en cas de lésions très lichénifiées.
QI-2. Anti-histaminique local et systémique dans le traitement de la poussée.
QI-3. Tacrolimus topique 0,03% avant 2 ans.
Tacrolimus topique 0,1% avant 16 ans.
QI-4. Corticoïdes oraux dans le traitement de la poussée.

NEUROPSCHYATRIE

R-EPILEPSIE

Prescriptions inappropriées

RI-1. Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine, vigabatrin en cas de myoclonies épileptiques.
RI-2. Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine, vigabatrin en cas d'épilepsie comportant des absences (épilepsies absence de l'enfant et épilepsie absence de l'adolescent en particulier).
RI-3. Lévétiracétam, oxcarbamazépine en mL ou en mg sans écrire systématiquement XX mg soit Y mL.

S-DEPRESSION

Prescriptions inappropriées

SI-1. Autre antidépresseur ISRS que la fluoxétine en 1e intention (en cas de pharmacothérapie).
SI-2. Antidépresseurs tricycliques en cas de dépression.

T-ENURESIE NOCTURNE

Prescriptions inappropriées

TI-1. Desmopressine par voie endonasale.
Desmopressine en cas de symptômes diurnes.
TI-2. Anticholinergiques en monothérapie en l'absence de symptômes diurnes.
TI-3. Tricycliques associés à des médicaments anticholinergiques.
TI-4. Tricycliques en 1e intention.

U-ANOREXIE	
Prescriptions inappropriées	
UI-1. Cyproheptadine (Périactine®), clonidine	
V-TROUBLE-DEFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE	
Prescriptions inappropriées	Omissions
VI-1. Traitement médicamenteux avant 6 ans (avant l'école) sauf cas sévère.	**VO-1.** Courbe taille-poids en cas de traitement par méthylphénidate.
VI-2. Antipsychotiques en cas de TDAH pur.	
VI-3. Méthylphénidate à libération prolongée en deux prises par jour, au lieu d'une seule prise.	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; anti-H1 : anti-histaminique H1 ; VRS : virus respiratoire syncytial ; IR3535 : *ethyl-butyl-acetyl-amino-propianate* ; DEET : diéthyl-toluamide ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; TDAH : trouble déficit de l'attention hyperactivité.

Annexe 4. Tableau des classes médicamenteuses prescrites pendant la période hivernale

Classe médicamenteuse (selon la classification ATC)	N	(%)	Médicaments les plus fréquents (N)
R - Système respiratoire	**241**	**(24,57)**	
Préparations pour le nez (R01)	85	(8,66)	Pivalate de tixocortol (48)
Préparations pour la gorge (R02)	10	(1,02)	
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies nasales (R03)	35	(3,57)	
Médicaments du rhume et la toux (R05)	57	(5,81)	
Antihistaminiques à usage systémique (R06)	54	(5,50)	Desloratadine (26), oxomémazine (19)
N - Système nerveux	**228**	**(23,24)**	
Anesthésiques (N01)	17	(1,73)	
Analgésiques (N02)	199	(20,29)	Paracétamol (194)
Antiépileptiques (N03)	6	(0,61)	
Psycholeptiques (N05)	3	(0,31)	
Psychoanaleptiques (N06)	3	(0,31)	
J - Anti-infectieux généraux à usage systémique	**152**	**(15,49)**	
Antibactériens à usage systémique (J01)	92	(9,38)	Amoxicilline (41), cefpodoxime (19)
Antiviraux à usage systémique (J05)	6	(0,61)	
Vaccins (J07)	54	(5,50)	
A - Voies digestives et métabolisme	**116**	**(11,82)**	
Préparations stomatologiques (A01)	7	(0,71)	
Médicaments des troubles de l'acidité (A02)	4	(0,41)	
Médicaments des désordres fonctionnels GI (A03)	13	(1,33)	
Antiémétiques et antinauséeux (A04)	13	(1,33)	
Médicaments de la constipation (A06)	9	(0,92)	
Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)	31	(3,16)	Racécadotril (20)
Médicaments du diabète (A10)	3	(0,31)	
Vitamines (A11)	34	(3,47)	Cholécalciférol (31)
Suppléments minéraux (A12)	2	(0,20)	
H - Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	**52**	**(5,30)**	
Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues (H01)	4	(0,41)	
Corticoïdes à usage systémique (H02)	46	(4,69)	Prednisolone (25), Bétaméthasone (21)
Médicaments de la thyroïde (H03)	1	(0,10)	
Hormones pancréatiques (H04)	1	(0,10)	
M - Muscle et squelette	**47**	**(4,79)**	
Antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01)	46	(4,69)	Ibuprofène (43)
Topiques pour douleurs articulaire et musculaire (M02)	1	(0,10)	
S - Organes sensoriels	**45**	**(4,59)**	
Médicaments ophtalmologiques (S01)	26	(2,65)	
Médicaments otologiques (S02)	19	(1,94)	
D - Médicaments dermatologiques	**36**	**(3,67)**	
Antifongiques à usage dermatologique (D01)	7	(0,71)	
Emollients et protecteurs (D02)	4	(0,41)	
Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique (D06)	3	(0,31)	
Corticoïdes, préparations dermatologiques (D07)	7	(0,71)	
Antiseptiques et désinfectants (D08)	11	(1,12)	
Préparations antiacnéiques (D10)	4	(0,41)	
P - Antiparasitaires, insecticides	**6**	**(0,61)**	

B - Sang et organes hématopoïétiques	**2**	**(0,20)**
C - Système cardiovasculaire	**2**	**(0,20)**
V - Divers	**2**	**(0,20)**
Z - Autres (Non classés ATC)	**52**	**(5,30)**

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique, GI : Gastro-intestinaux

Annexe 5. Tableau des classes médicamenteuses prescrites pendant la période printanière

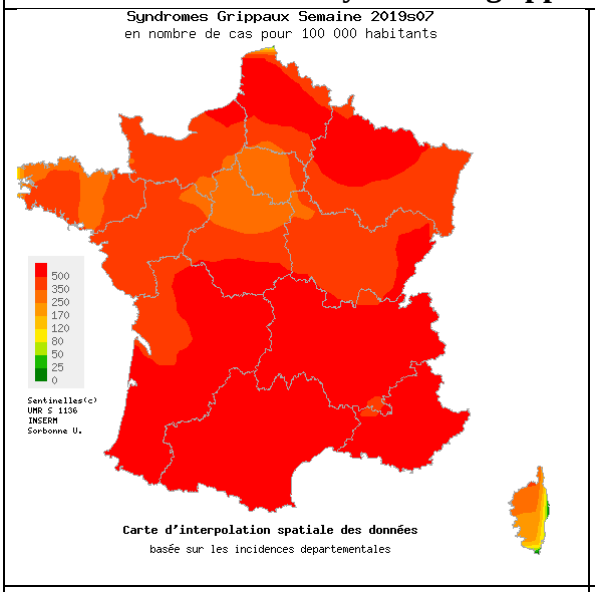
Classe médicamenteuse (selon la classification ATC)	N	(%)	Médicaments les plus fréquents (N)
N - Système nerveux	**127**	**(25,20)**	
Anesthésiques (N01)	13	(2,58)	Lidocaïne-Prilocaïne (13)
Analgésiques (N02)	107	(21,23)	Paracétamol (107)
Antiépileptiques (N03)	3	(0,60)	
Psycholeptiques (N05)	2	(0,40)	
Psychoanaleptiques (N06)	2	(0,40)	
R - Système respiratoire	**99**	**(16,64)**	
Préparations pour le nez (R01)	29	(5,75)	
Préparations pour la gorge (R02)	6	(1,19)	
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies nasales (R03)	21	(4,19)	Salbutamol (11)
Médicaments du rhume et la toux (R05)	17	(3,37)	
Antihistaminiques à usage systémique (R06)	26	(5,19)	Desloratadine (17)
A - Voies digestives et métabolisme	**83**	**(16,47)**	
Préparations stomatologiques (A01)	3	(0,60)	
Médicaments des troubles de l'acidité (A02)	4	(0,79)	
Médicaments des désordres fonctionnels GI (A03)	19	(3,77)	Phloroglucinol (14)
Antiémétiques et antinauséeux (A04)	6	(1,19)	
Médicaments de la constipation (A06)	7	(1,39)	
Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)	18	(3,57)	
Vitamines (A11)	26	(5,16)	Cholécalciférol (26)
J - Anti-infectieux généraux à usage systémique	**79**	**(15,67)**	
Antibactériens à usage systémique (J01)	48	(9,52)	Amoxicilline (28)
Antimycosiques à usage systémique (J02)	1	(0,20)	
Vaccins (J07)	30	(5,95)	Hexavalent (9)
D - Médicaments dermatologiques	**25**	**(4,96)**	
Antifongiques à usage dermatologique (D01)	6	(1,19)	
Emollients et protecteurs (D02)	4	(0,79)	
Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique (D06)	3	(0,60)	
Corticoïdes, préparations dermatologiques (D07)	5	(0,99)	
Antiseptiques et désinfectants (D08)	6	(1,19)	
Autres préparations dermatologiques (D11)	1	(0,20)	
S - Organes sensoriels	**24**	**(4,76)**	
Médicaments ophtalmologiques (S01)	18	(3,57)	
Médicaments otologiques (S02)	6	(1,19)	
H - Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	**20**	**(3,97)**	
Corticoïdes à usage systémique (H02)	19	(3,77)	Bétaméthasone (17)
Médicaments de la thyroïde (H03)	1	(0,20)	
M - Muscle et squelette	**12**	**(2,38)**	
Antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01)	11	(2,18)	Ibuprofène (10)
Topiques pour douleurs articulaire et musculaire (M02)	1	'0,20)	
B - Sang et organes hématopoïétiques	**3**	**(0,60)**	
P - Antiparasitaires, insecticides	**3**	**(0,60)**	
C - Système cardiovasculaire	**2**	**(0,40)**	
L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	**1**	**(0,20)**	
V - Divers	**1**	**(0,20)**	
Z - Autres (Non classés ATC)	**25**	**(4,96)**	

Annexe 6. Tableau des classes médicamenteuses impliquées dans les prescriptions inadaptées selon la classification SFPC

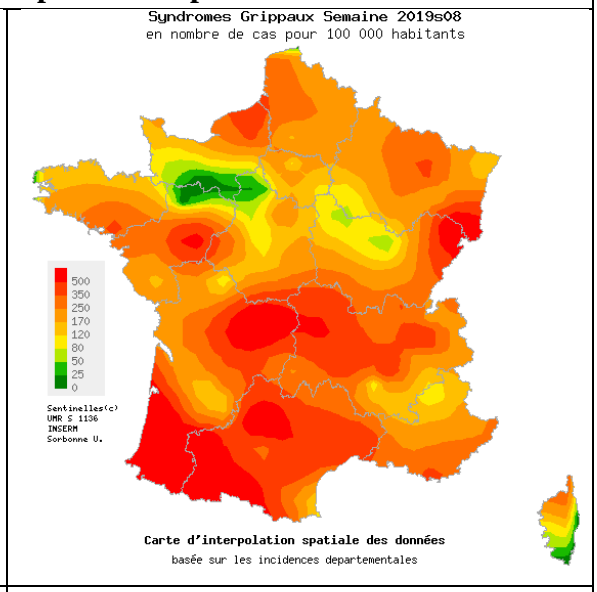
Classe médicamenteuse (selon la classification ATC)	N	(%)
1. J - Anti-infectieux généraux à usage systémique	**16**	
Vaccins (J07)	8	(13,11)
Antibactériens à usage systémique (J01)	7	(11,48)
Antiviraux à usage systémique (J05)	1	(1,64)
2. A - Voies digestives et métabolisme	**15**	
Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)	8	(13,11)
Médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03)	3	(4,92)
Vitamines (A11)	3	(4,92)
Médicaments de la constipation (A06)	1	(1,64)
3. N - Système nerveux	**13**	
Analgésiques (N02)	10	(16,39)
Psycholeptiques (N05)	3	(4,92)
4. H - Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	**7**	
Corticoïdes à usage systémique (H02)	7	(11,48)
5. R - Système respiratoire	**3**	
Préparations pour la gorge (R02)	1	(1,64)
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies nasales (R03)	1	(1,64)
Médicaments du rhume et la toux (R05)	1	(1,64)
6. C - Système cardiovasculaire	**2**	
Diurétiques (C03)	2	(3,28)
6. D - Médicaments dermatologiques	**2**	
Antiseptiques et désinfectants (D08)	2	(3,28)
8. M - Muscle et squelette	**1**	
Antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01)	1	(1,64)
8. S - Organes sensoriels	**1**	
Médicaments otologiques (S02)	1	(1,64)
8. Z – Autres (Non classés ATC)	**1**	**(1,64)**

Annexe 7. Cartes d'activité des syndromes grippaux du réseau Sentinelles (61)

Carte d'activité des syndromes grippaux pendant la période hivernale d'étude

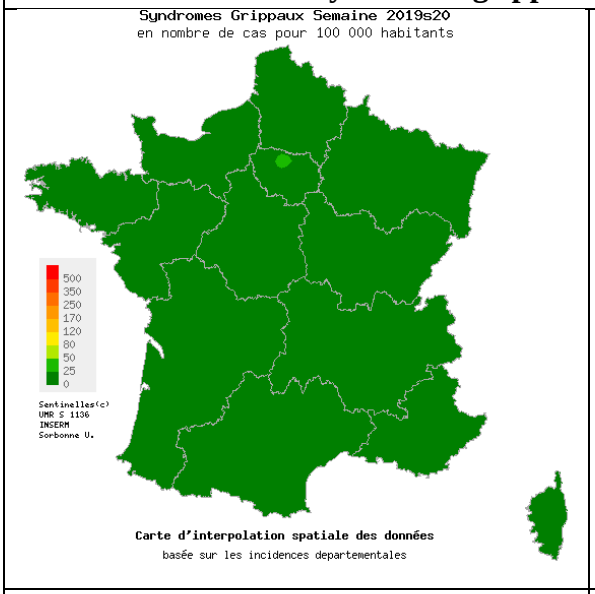


Semaine du 11 au 17 Février 2019 - 07

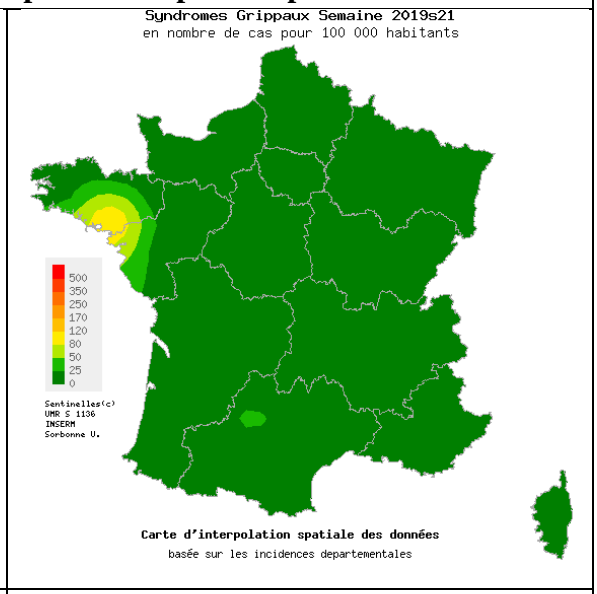


Semaine du 18 au 24 Février 2019 - 08

Carte d'activité des syndromes grippaux pendant la période printanière d'étude



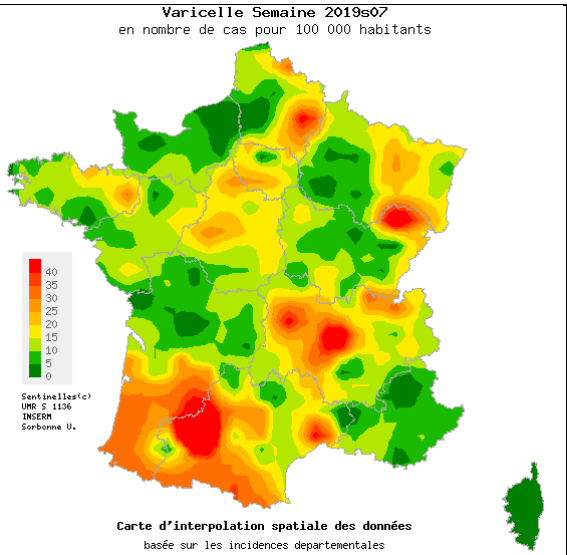
Semaine du 13 au 19 Mai 2019 - 20



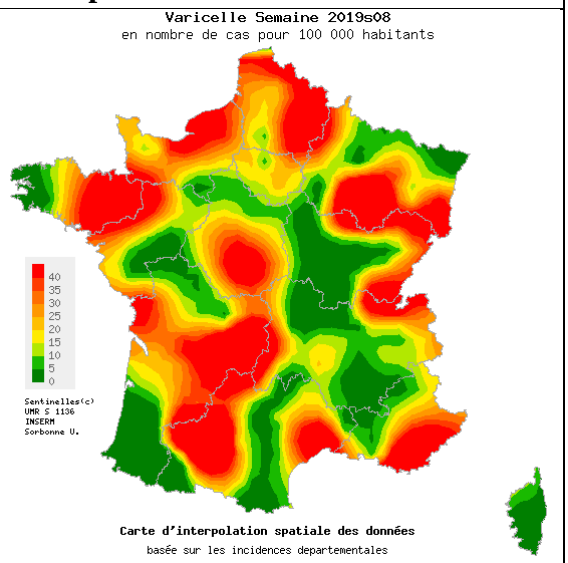
Semaine du 20 au 26 Mai 2019 - 21

Annexe 8. Cartes d'activité de la varicelle du réseau Sentinelles (61)

Carte d'activité de la varicelle pendant la période hivernale d'étude

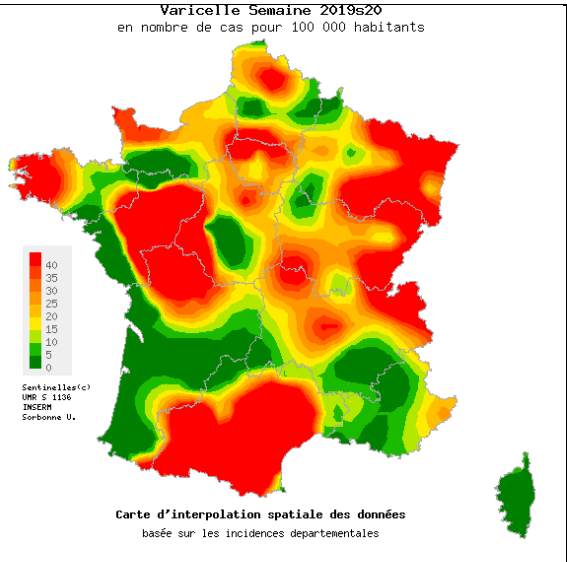


Semaine du 11 au 17 Février 2019 - 07

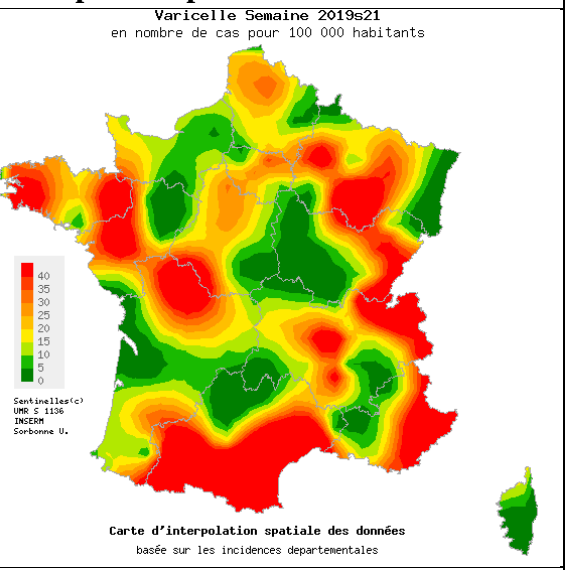


Semaine du 18 au 24 Février 2019 - 08

Carte d'activité de la varicelle pendant la période printanière d'étude

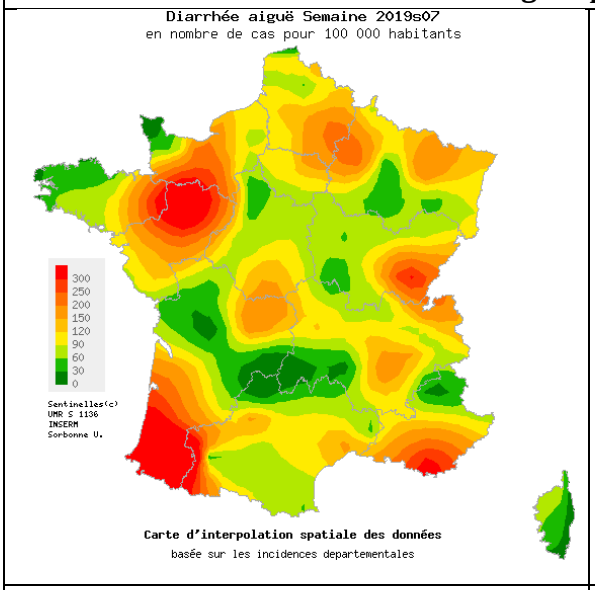
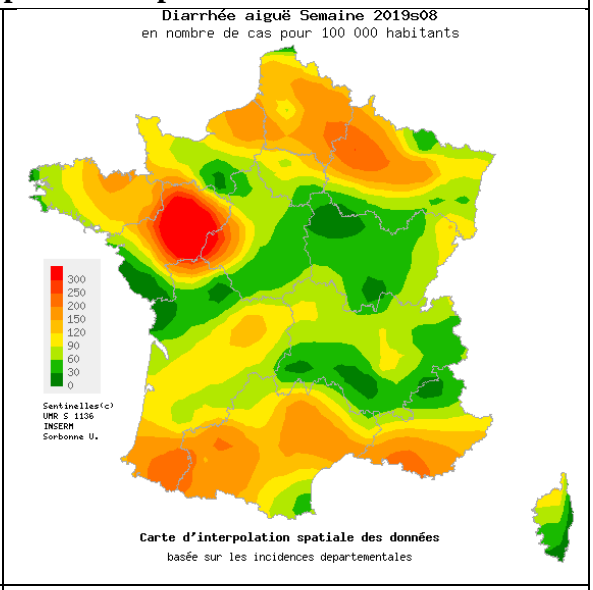


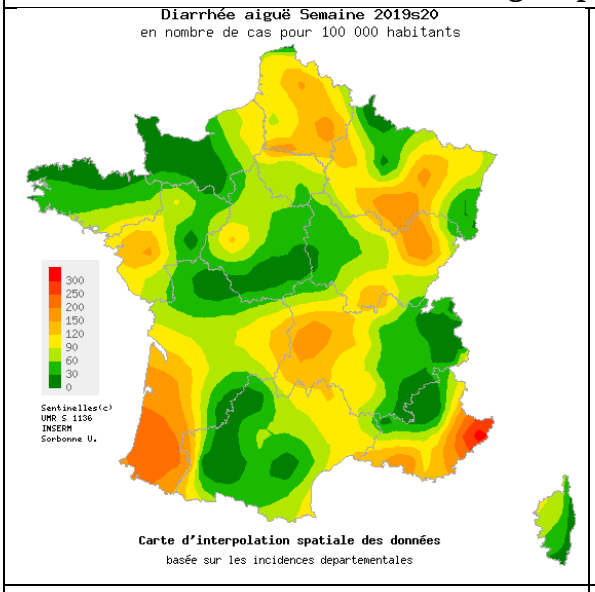
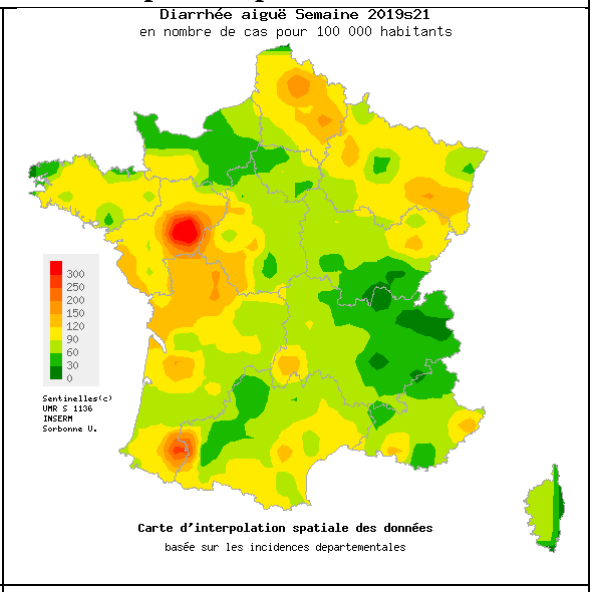
Semaine du 13 au 19 Mai 2019 - 20



Semaine du 20 au 26 Mai 2019 - 21

Annexe 9. Cartes d'activité des diarrhées aiguës du réseau Sentinelles (61)

Carte d'activité des diarrhées aiguës pendant la période hivernale d'étude	
	
Semaine du 11 au 17 Février 2019 - 07	Semaine du 18 au 24 Février 2019 - 08

Carte d'activité des diarrhées aiguës pendant la période printanière d'étude	
	
Semaine du 13 au 19 Mai 2019 - 20	Semaine du 20 au 26 Mai 2019 - 21

Serment de Galien

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Mathilde FRASSON-PEIGUET

PRESCRIPTIONS PEDIATRIQUES INADAPTEES A L'OFFICINE :

ETUDE OBSERVATIONNELLE DANS L'ARC ALPIN (ALPPIN)

RÉSUMÉ

L'iatrogénie médicamenteuse peut conduire à la survenue d'événements indésirables aux conséquences importantes. Elle concerne particulièrement les populations dites vulnérables, notamment les personnes aux âges extrêmes. De nombreux travaux sur les médicaments potentiellement inappropriés ont été réalisés en gériatrie. Au contraire, il existe un manque d'études en pédiatrie. L'étude avait pour objectif d'évaluer la qualité des prescriptions pédiatriques rencontrées à l'officine. Les prescriptions médicamenteuses des patients âgés de 0 à 18 ans ont été recueillies dans des officines de l'arc alpin, au cours de 2 périodes. Une analyse pharmaceutique des prescriptions a été réalisée à partir de la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique et du guide POPI (Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée), outil spécifiquement élaboré pour la population pédiatrique. Les prescriptions étaient considérées comme inadaptées lorsqu'au moins un médicament était inapproprié ou omis. Au total, 560 prescriptions ont été recueillies durant l'étude ; 41,8% des prescriptions possédaient au moins un médicament inadapté. Le problème le plus fréquemment rencontré était une contre-indication ou une non-conformité aux référentiels (84,9%). La prescription inadaptée la plus retrouvée concernait l'amoxicilline dans les infections ORL (14,0%). La substitution de médicament était l'intervention pharmaceutique devant être la plus réalisée (37,0%). Cette étude montre la prévalence importante des prescriptions pédiatriques inadaptées. La formation des professionnels de santé est primordiale pour sécuriser et optimiser les pratiques autour du médicament en pédiatrie.

MOTS CLÉS : Prescriptions inadaptées, pharmacie clinique, interventions pharmaceutiques, pédiatrie

FILIÈRE : Pharmacie – Section Officine