



HAL
open science

Pharmacie clinique en pédiatrie : prescriptions inappropriées

Aurore Berthe-Aucejo

► **To cite this version:**

Aurore Berthe-Aucejo. Pharmacie clinique en pédiatrie : prescriptions inappropriées. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5248 . tel-04580908

HAL Id: tel-04580908

<https://theses.hal.science/tel-04580908>

Submitted on 21 May 2024

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.

Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique ED 393

Laboratoire : Épidémiologie Clinique et Évaluation Économique appliquées aux Populations

Vulnérables UMR 1123 ECEVE

Pharmacie clinique en pédiatrie : prescriptions inappropriées

Par Aurore Berthe-Aucejo

Thèse de doctorat en recherche sur les services de santé

Dirigée par Pr. Sonia Prot-Labarthe

Présentée et soutenue publiquement le 19 novembre 2021

Devant un jury composé de :

Pr. Valérie SAUTOU	PU-PH	Université Clermont Auvergne	Rapporteuse
Pr. Vincent GAJDOS	PU-PH	Université Paris Saclay	Rapporteur
Dr. Marie-Camille CHAUMAIS	MCU-PH	Université Paris Saclay	Examinatrice
Pr. Olivier BOURDON	PU-PH	Université de Paris	Examinateur
Pr. François ANGOULVANT	PU-PH	Université de Paris	Examinateur
Pr. Sonia PROT-LABARTHE	PU-PH	Université de Nantes	Directrice



Titre : Pharmacie clinique en pédiatrie : prescriptions inappropriées.

Résumé : Le contexte de la prescription médicamenteuse chez l'enfant est complexe : évolution physiologique et métabolique, prescription hors et sans AMM, formes galéniques non adaptées. Les enfants sont exposés à un risque iatrogène plus important que l'adulte. Un outil de détection des prescriptions inappropriées (POPI : Pédiatrie - Omissions et Prescriptions Inappropriées) a été développé en pédiatrie. Nous avons évalué rétrospectivement la prévalence des prescriptions inappropriées (PI) en ville et à l'hôpital. Le taux de prévalence des PI et des omissions de prescriptions (OP) étaient respectivement de 2,9% et 2,3% aux urgences pédiatriques et 12,3% et 6,1% en ville. L'étude de reproductibilité a permis de constater un excellent accord inter-juge entre les médecins dans la détection des PI et entre les pharmaciens dans la détection des OP. Les PI et les OP avaient une bonne concordance entre les différents professionnels de santé. Enfin, nous avons pu adapter notre outil pour une utilisation internationale en utilisant une méthode Delphi. Sur les 105 critères évalués, 80 critères ont obtenu plus de 75% d'accord après le premier tour, 16 items ont été modifiés et 25 ont été supprimés. L'outil POPI international final est composé de 73 items de PI et d'OP. Les principales raisons de modification ou de suppression étaient des différences entre les recommandations des différents pays et l'indisponibilité du médicament. Ces différents travaux ont permis d'évaluer la prévalence des PI en pédiatrie, de montrer que l'outil est utilisable par différents professionnels. La facilité d'utilisation de l'outil a été approuvée par la majorité des utilisateurs qui étaient prêts à l'utiliser dans leur pratique quotidienne. L'outil doit donc permettre d'aider les professionnels de santé à détecter les PI/OP et d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants.

Mots clés : prescription inappropriée, omission, pharmacie clinique, pédiatrie, iatrogénie, bon usage du médicament

Title : Clinical pharmacy in paediatrics : inappropriate prescriptions.

Abstract : The context of drug prescription in children is complex : physiological evolution and metabolic changes, off-label prescription, unsuitable dosage forms. Children are at greater iatrogenic risk than adults. A tool for detecting inappropriate prescriptions in paediatrics (POPI : Paediatric - Omission Prescriptions and Inappropriate prescriptions) has been developed. We retrospectively evaluated the prevalence of inappropriate prescriptions (IP) in community setting and in hospital. The prevalence of IP and omitted prescriptions (OP) were respectively 2.9% and 2.3% in emergency department and 12.3% and 6.1% in community setting. The reproducibility study showed excellent inter-judge agreement between doctors in the detection of IP and between pharmacists in the detection of OP. The IP and OP had a good agreement between the different healthcare professionals. Finally, we proposed an adaptation of our tool for use in worldwide. Of the 105 criteria evaluated, 80 criteria obtained more than 75% agreement after the first round, 16 items were modified and 25 were deleted. The final international POPI tool is composed of 73 IP and OP. The main reasons for modification or deletion were differences between the recommendations of the different countries and the unavailability of the drug. This work has allowed us to assess the prevalence of IP in paediatrics and to show that the tool is usable by different professionals. The ease of use of the tool was approved by the majority of users and they were ready to use it in their daily practice. This tool can help healthcare professionals to detect IP/OP and improve the medication management of children.

Keywords : inappropriate prescription, omissions, clinical pharmacy, paediatric, iatrogenic risk, drug safe use

Remerciements

Je remercie ma directrice de thèse, le Professeur Sonia Prot-Labarthe de m'avoir encadrée sur ce projet. Je te remercie pour tes précieux conseils et ta bonne humeur. Merci pour ton optimisme à toute épreuve, tu as toujours le mot qu'il faut au bon moment. Merci pour ton soutien tout au long de ces trois années de thèse mais également depuis que nous nous sommes rencontrées. J'ai toujours pris plaisir à échanger et travailler avec toi.

Je remercie le Professeur Sautou et le Professeur Gajdos d'avoir accepté de juger cette thèse et d'en être rapporteurs. Vos commentaires sont précieux. Je remercie le Professeur Olivier Bourdon d'avoir accepté d'examiner ce travail. Merci de m'avoir accompagnée depuis le début de ma carrière professionnelle et pour ton enseignement.

Je remercie le Docteur Marie-Camille Chaumais d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie le Professeur François Angoulvant d'avoir accepté de faire de mon jury de thèse. Merci pour tes précieux conseils dans la rédaction des articles et surtout quand les relecteurs étaient un peu tatillons.

Un grand merci à Céline de m'avoir aidée dans ce projet de recherche. Ce fût un véritable plaisir de t'avoir rencontrée et d'avoir travaillé avec toi. Merci à toute l'équipe de Robert Debré avec qui j'ai partagé tant de moments, des plus durs aux plus joyeux. Mention spéciale à Christelle, mon binôme de choc ! Un soutien professionnel et personnel. Tu es devenue une véritable amie !

Je remercie le Professeur Françoise Brion de m'avoir soutenue depuis le début de mon internat de pharmacie, de m'avoir apporté de nombreux conseils et surtout de m'avoir donné envie de faire de la pharmacie clinique.

Je remercie mes parents de m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets. C'est promis, j'arrête d'être étudiante après !

Un grand merci à mon mari, Mathieu, de m'avoir soutenue dans ce pari un peu fou. Merci d'avoir été là dans les moments de doute. Merci pour l'aide que tu m'as apportée dans ce long périple surtout dans la dernière ligne droite.

Merci à mes deux adorables amours, Gabrielle et Agathe. Elles ont su se montrer compréhensives quand j'avais besoin de donner un coup de cravache à ce travail de thèse, même si cela n'a pas été toujours facile pour elles.

Liste des publications au cours de la thèse

Articles publiés dans des revues internationales à comité de lecture

A. Berthe-Aucejo, H.P.K Nguyen, F. Angoulvant, X. Belletre, P. Albaret, T. Weil, R. Boulkedid, O. Bourdon, S. Prot-Labarthe. Potentially inappropriate prescriptions and omissions in pediatrics : detection by POPI in the emergency unit and in the ambulatory setting. POPI (Pediatrics : Omission of Prescription and Inappropriate prescription). *BMJ Open*. 2019 ;9 : e019186. doi : 10.1136/bmjopen-2017-019186

A. Berthe-Aucejo, H.P.K Nguyen, F. Angoulvant, R. Boulkedid, X. Belletre, T. Weil, C. Alberti, O. Bourdon, S. Prot-Labarthe. POPI - (Pediatrics : Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions) criteria amongst physicians and pharmacists : interrater reliability. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019 Jun ;41(3) :734-740. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00819-1>

L. Sadozai, S. Sable, E. Le Roux, P. Coste, C. Guillot, P. Boizeau, **A. Berthe-Aucejo**, F. Angoulvant, M. Lorrot, O. Bourdon, S. Prot-Labarthe. International consensus validation of the POPI tool (Pediatrics : Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) to identify inappropriate prescribing in pediatrics. *PLoS One*. 2020 Oct 5 ;15(10) :e0240105. doi : 10.1371/journal.pone.0240105. PMID : 33017423 ; PMCID : PMC7535059

Abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP : Autorisation d'Accès Précoce
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APES : Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec
ARS : Agence Régionale de Santé
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CME : Commission Médicale d'Établissement
CYP : Cytochrome
ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition
FDA : Food and Drug Association
GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques
HAS : Haute Autorité de Santé
ICH : International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IPET : Improved Prescribing in the Elderly Tool
ISMP : Institute for Safe Medication Practice
KIDs : Key potentially Inappropriate Drugs
LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription
LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation
MAI : Medication Appropriation Index
M3G : Morphine-3-Glucuronide
M6G : Morphine-6-Glucuronide
NPPG : Neonatal and Paediatric Pharmacists Group
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OP : Omission de Prescription
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PMI : Prescription Médicamenteuse Inappropriée
PI : Prescription Inappropriée
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
PIPc : Potentially Inappropriate Prescribing in children
POPI : Pédiatrie - Omissions et Prescriptions Inappropriées
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
PUMA : Paediatric Use Marketing Authorisation
RCPCH : Royal College of Paediatric and Child Health

SFP : Société Française de Pédiatrie

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SRO : Soluté de Réhydratation Orale

STOPP/START : Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment

TNF : Tumor Necrosis Factor

Table des matières

1	Introduction	19
1.1	Pédiatrie	19
1.1.1	Spécificités de la pédiatrie	19
1.1.1.1	Qu'est-ce que la pédiatrie?	19
1.1.1.2	Définition de l'enfant	20
1.1.2	Pharmacocinétique	21
1.1.2.1	Absorption	21
1.1.2.2	Métabolisme	23
1.1.2.3	Distribution	26
1.1.2.4	Élimination	28
1.2	Autorisation de Mise sur le Marché en pédiatrie	29
1.2.1	Manque d'autorisation de mise sur le marché pédiatrique	29
1.2.2	Incitations au développement des médicaments en pédiatrie	32
1.3	iatrogénie en pédiatrie	34
1.3.1	iatrogénie liée à l'utilisation hors AMM/sans AMM	35
1.3.2	iatrogénie liée à l'utilisation d'une forme ou d'un dosage non adaptés à l'usage pédiatrique	38
1.3.3	iatrogénie liée à l'administration	41
1.4	Pharmacie clinique en pédiatrie	43
1.4.1	Définition et évolution de la pharmacie clinique	43
1.4.2	Pharmacie clinique en pédiatrie	44
1.4.2.1	Type d'interventions	44
1.4.2.2	Impact de la pharmacie clinique	45
1.4.2.3	Formations	47
1.5	Prescriptions Inappropriées (PI) et Omissions de Prescription (OP)	47

1.5.1	Définition/épidémiologie	47
1.5.2	Outils de détection des PI et OP en gériatrie	48
1.5.3	Outils en pédiatrie	49
1.5.3.1	POPI : Premier outil (POPI 1, POPI 2)	49
1.5.3.2	Indicateurs et/ou outils	50
1.6	Positionnement et objectifs de la thèse	53
2	POPI 3 – Évaluation de la prévalence des prescriptions inappropriées en pédiatrie en milieu hospitalier et en ville	57
2.1	Résumé	57
2.2	Article publié dans BMJ Open [169]	59
3	POPI 4 – Évaluation de la concordance inter-évaluateur entre professionnels de santé	75
3.1	Résumé	75
3.2	Article publié dans IJCP [170]	77
4	POPI 7 – Validation d’une version internationale de POPI	87
4.1	Résumé	87
4.2	Article publié dans PLoS One [171]	88
5	Discussion	101
5.1	Prévalence des prescriptions inappropriées en pédiatrie	102
5.2	Satisfaction des utilisateurs	104
5.3	Un outil de pratique clinique	105
5.4	Comparaison et adaptation de l’outil POPI	108
5.5	Limites de l’outil POPI	109
5.6	Perspectives de travail sur l’outil POPI	112
6	Conclusion	115
	Annexes	116
A	Outil POPI – Pédiatrie : Omissions et Prescriptions Inappropriées [158]	117
B	Indicateurs en milieu ambulatoire en Grande-Bretagne [159]	121

C Indicateurs en milieu hospitalier en Grande-Bretagne [160]	125
D Outil PIPc – Potentially Inappropriate Prescribing in children [163]	131
E Outil KIDs – Key potentially Inappropriate Drugs [164]	135
F Outil NeoCheck [165]	141
Bibliographie	148

Liste des tableaux

1	Définition des étapes de la vie d'un enfant [8, 9]	21
2	Adaptation de la posologie des aminosides en fonction de l'âge gestationnel [38]	28
3	Recommandations sur l'utilisation de médicaments contenant des excipients à effets notoires chez l'enfant [92]	39
4	Outils d'identification des prescriptions inappropriées et/ou d'omission de prescriptions en pédiatrie	52
5	Prévalence des prescriptions inappropriées et des omissions de prescriptions en milieu communautaire selon différentes études [169, 172, 173]	103
6	Différences entre les outils de détection des prescriptions inappropriées et des omissions de prescriptions en pédiatrie	108

Table des figures

1	Développement des facteurs physiologiques influençant la pharmacocinétique des médicaments chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [10]	21
2	Évolution de l'activité des cytochromes en fonction de l'âge de l'enfant [10]	24
3	Évolution de la demi-vie du diazépam au cours de la vie [39-41]	29
4	Situations de prescriptions des médicaments selon l'autorisation de mise sur le marché [54]	31
5	Évolution de la proportion d'essais cliniques pédiatriques en Europe entre 2006 et 2015 [57]	33
6	Impacts de la pharmacie clinique en pédiatrie	46
7	Extrait de l'outil PIPc [163]	51
8	Extrait de l'outil KIDs [164]	51
9	Extrait de l'outil NeoCheck [165]	52
10	Exemples de prescriptions inappropriées et d'omissions de prescriptions dans le cadre de pathologies digestives	53
11	Différentes étapes de l'élaboration, la validation et l'évaluation de l'impact de l'outil POPI	54
12	Thématiques de la discussion	101
13	Satisfaction des utilisateurs de l'outil POPI ($n = 11$)	105
14	Copie d'écran de l'outil MedStopper [©]	110
15	Copies d'écran de l'application POPI en cours de développement	111

Chapitre 1

Introduction

1.1 Pédiatrie

1.1.1 Spécificités de la pédiatrie

1.1.1.1 Qu'est-ce que la pédiatrie ?

Le nom « pédiatrie » vient du grec : « pais » signifiant l'enfant et de « iatros » faisant référence au médecin. « Pédiatrie » signifie donc « médecine des enfants ».

La spécialité « pédiatrie », telle que nous la connaissons, s'est construite au fil du temps. Initialement, la place de l'enfant était très peu évoquée dans les différents traités de médecine et concernaient la grossesse, le développement du fœtus (Hippocrate, Platon, Aristote) ou encore l'éducation des enfants. Les documents relevant du traitement d'une maladie de l'enfant étaient rares [1]. Quelques traités portant sur les maladies de l'enfant ont été rédigés au Moyen-âge en Italie.

C'est en Angleterre que l'idée de la spécificité de la médecine chez l'enfant a été évoquée au sein d'un traité portant sur les maladies aiguës de l'enfant en 1698 par le Docteur Walter Harris dans lequel il définit la population pédiatrique : « *Or, j'entends ici le terme d'enfant, non seulement avec Galien dans un sens très étroit, comme n'ayant qu'un mois, deux mois, ou au plus trois mois après sa naissance, mais dans un sens un peu plus étendu, ...j'étends l'enfance jusqu'à l'âge de quatre ans. J'étends après cela la puéricité jusqu'à un âge plus avancé, je veux dire jusqu'à quatorze ans* » [2].

En parallèle, la pédiatrie française était plutôt centrée sur la naissance, les soins aux nourrissons et, particulièrement, sur l'alimentation et l'éducation [1]. Ce sont Rilliet et Barthez, dans leur « *Traité clinique et pratique des maladies de l'enfant* » qui pointent un retard de la France dans

ce domaine [3]. Il a fallu attendre le début du XX^e siècle pour que la spécialité « pédiatrie » voit le jour grâce aux académiciens Grancher, Hutinel et Marfan avec comme sujet principal la vaccination et les maladies infectieuses. Elle va se diversifier tout au long de ce siècle par l'intermédiaire du Professeur Robert Debré avec la déclinaison de la pédiatrie selon les différents organes [1].

La pédiatrie est une discipline complexe. Elle concerne la prise en charge des pathologies infantiles mais également le suivi du développement psychomoteur et physiologique de l'enfant. Elle comprend également des actions de prévention, de dépistage de certaines maladies et de protection de l'enfant [4]. Le pédiatre est le médecin spécialiste de cette population. Les médecins généralistes sont également amenés à prendre en charge des enfants et le seront de plus en plus, vu la diminution du nombre de pédiatres sur le territoire français. La prise en charge d'un enfant fait intervenir plusieurs professionnels de santé (médecin, pharmacien, sage-femme, etc.) en fonction des pathologies identifiées mais également des professionnels paramédicaux (infirmières, orthophonistes, etc.) et non médicaux (assistante sociale, etc.). Cette pluridisciplinarité nécessite une coordination entre tous ces professionnels et une formation aux spécificités de la pédiatrie [5].

1.1.1.2 Définition de l'enfant

Tout au long de sa vie, l'enfant évolue d'un point de vue psychologique mais également physiologique. Cette notion a été introduite au cours du XVIII^e siècle par le suédois Rosen von Rosenstein dans son *Traité des maladies des enfants* [6].

Selon son âge, l'enfant est dénommé : nouveau-né, nourrissons, enfant, adolescent [7]. Cependant, selon les sources bibliographiques, les bornes d'âges peuvent s'avérer différentes. Ainsi, dans la pharmacopée française, la catégorie « nourrisson » comprend les enfants de 1 mois à 30 mois alors que l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) l'a définie de 28 jours à 23 mois [8, 9] (cf. Tableau 1). Il est donc important de vérifier la définition de chaque catégorie d'âge lors de la consultation d'un document relatif à la pédiatrie.

La diversité des patients pédiatriques ne touche pas que l'âge mais également le poids. C'est en raison de cette diversité que les posologies pédiatriques sont ramenées au poids (mg/kg) voire à la surface corporelle qui tient compte de la taille et du poids de l'enfant.

Tableau 1 – Définition des étapes de la vie d'un enfant [8, 9]

	Pharmacopée Française	ICH*
Nouveau-né	0 à 1 mois	0 à 27 jours
Nourrisson	1 à 30 mois	28 jours à 23 mois
Enfant	30 mois à 15 ans	2 à 11 ans
Adolescent	Non précisé	12 à 16-18 ans

* ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use*

1.1.2 Pharmacocinétique

L'enfant n'est pas « un adulte miniature ». Le métabolisme est spécifique à chaque stade ou âge et nécessitent d'adapter les posologies. La maturité organique et métabolique change tout au long de sa vie et a lieu principalement lors des deux premières années de vie de l'enfant [10, 11]. Le parcours des médicaments au sein de l'organisme est dépendant de leur pharmacocinétique (cf. Figure 1). Il est donc important de connaître les spécificités de l'enfant afin de prévenir leurs effets indésirables.

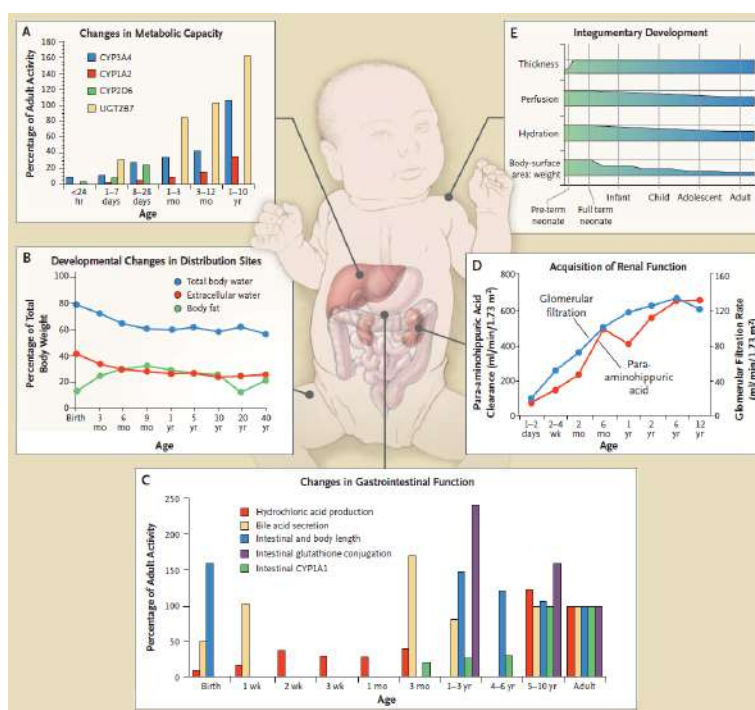


Figure 1 – Développement des facteurs physiologiques influençant la pharmacocinétique des médicaments chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [10]

1.1.2.1 Absorption

L'absorption des médicaments est influencée par plusieurs facteurs : le pH gastrique, la vidange gastrique, la motilité intestinale, la fonction biliaire. Ces différents facteurs vont évoluer au cours du développement de l'enfant.

Le pH gastrique va s'acidifier au cours des deux premières années de vie. Or, ce pH influe sur la solubilité de certains médicaments. L'absorption des médicaments instables en milieu acide, tels la benzylpénicilline, risque d'être augmentée. La biodisponibilité des médicaments de types acides faibles (phénobarbital, phénytoïne) est diminuée [12]. Ces données sont difficilement interprétables dans la pratique quotidienne. Les posologies suggérées dans les ouvrages de références en pédiatrie tiennent compte des données disponibles chez l'enfant, et notamment des données d'absorption. La maturité de la fonction biliaire est différente selon la prématurité de l'enfant. La vitesse de synthèse des sels biliaires est réduite, entraînant donc une quantité moindre de ces sels dans l'organisme. Ils sont nécessaires à l'absorption des médicaments liposolubles tels que les vitamines D et E qui sont diminuées chez les prématurés. Une supplémentation en vitamine D est également nécessaire chez l'enfant. Il est intéressant de noter que les posologies (dose par administration et fréquence d'administration) dépendent de l'âge de l'enfant et/ou des apports alimentaires en vitamine D [13] :

1. Nourrisson allaité : 1 000 à 1 200 UI/j ;
2. Nourrisson jusqu'à 18 mois alimenté :
 - avec lait enrichi en vitamine D : 600 à 800 UI/j ;
 - avec lait non enrichi en vitamine D : 1 000 à 1 200 UI/j ;
3. Enfant de 18 mois jusqu'à 5 ans : une dose de 80 000 à 100 000 UI en novembre et en février ;
4. Adolescents : une dose de 80 000 à 100 000 UI en novembre et en février.

La vitamine D n'est pas un médicament anodin et nécessite une prescription médicale. Des hypercalcémies sévères ont été décrites chez des nourrissons avec une néphrocalcinose entraînant une hospitalisation. Ces cas étaient liés à l'administration de vitamine D via des compléments alimentaires dans lesquels la concentration en vitamine D était élevée [14]. La Société Française de Pédiatrie (SFP) a alerté les professionnels de santé afin de les sensibiliser au risque toxique de la vitamine D, à l'automédication et aux achats de ces produits sur Internet.

Un autre exemple concerne l'absorption cutanée. Le rapport surface/poids du nouveau-né est plus élevé que celui de l'adulte. Par conséquent, pour une application d'un médicament sur une même surface donnée, l'absorption du médicament ou des excipients sera plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte. Le risque engendré est leur passage systémique, pouvant entraîner une toxicité. Pour illustrer ce propos, nous pouvons citer les patchs Lidocaïne/Prilocaine (Emla®) utilisés pour anesthésier la peau de l'enfant avant un acte douloureux (vaccination, biopsie, etc.). Dans

l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), il est indiqué que chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois, la surface maximale d'application est de 10 cm² (= 1 patch) [15]. Le risque pour ce médicament d'une absorption trop importante est la survenue d'une méthémoglobinémie [16].

Que retenir ?

Administration cutanée

- Éviter l'application prolongée des médicaments utilisés en topique et/ou limiter la surface de pose
 - ⇒ Lidocaïne/Prilocaine (Emla[®]) : chez le nouveau-né et nourrisson de moins de 3 mois, ne pas dépasser une surface maximale de 10 cm² (= 1 patch) en raison du risque de méthémoglobinémie

Administration orale

- Il n'existe pas de règles d'adaptation posologique pour les médicaments impactés par le pH. Les ouvrages de références en pédiatrie indiquent des posologies qui tiennent notamment compte de ces différences d'absorption.
- Penser à la supplémentation en vitamines à la naissance et tout particulièrement pour la vitamine D :
 - Nourrisson allaité : 1 000 à 1 200 UI/j
 - Enfant de moins de 18 mois :
 - Recevant du lait enrichi en vitamine D : 600 à 800 UI/j
 - Recevant du lait non enrichi en vitamine D : 1 000 à 1 200 UI/j
 - Enfant de 18 mois à 5 ans et adolescent de 10 ans à 18 ans : deux doses de charge trimestrielle de 80 000 à 100 000 UI/j en hiver
 - Attention particulière sur la vitamine D et compléments alimentaires :
 - La vitamine D est un médicament sur prescription médicale
 - Ne pas acheter sur Internet des compléments alimentaires à base de Vitamine D dont les concentrations et les excipients associés sont incertains
 - Risque d'hypercalcémie en cas d'erreur d'administration

1.1.2.2 Métabolisme

Le métabolisme est également variable chez les enfants et va évoluer au cours du temps. Ceci concerne les enzymes métaboliques ou certains transporteurs. L'activité des cytochromes se met en place progressivement (Figure 2).

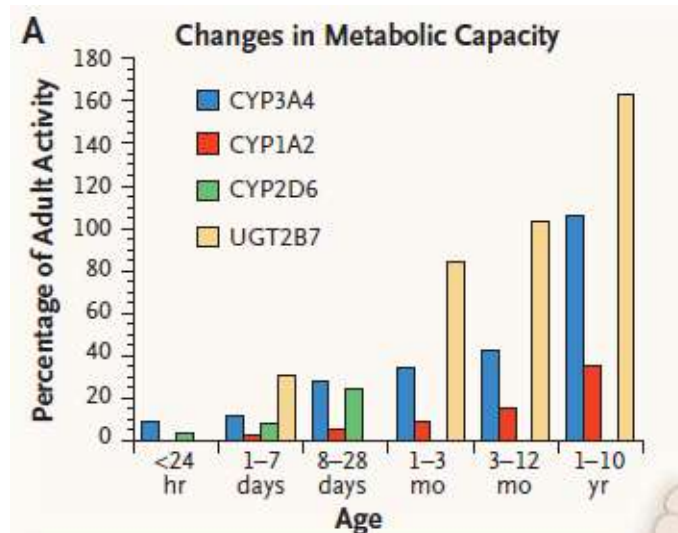


Figure 2 – Évolution de l'activité des cytochromes en fonction de l'âge de l'enfant [10]

Pour certains médicaments, la métabolisation par un cytochrome est l'étape qui rend le médicament actif (clopidogrel). Dans ce cas, la quantité de médicament actif disponible après métabolisation est plus faible si le cytochrome n'est pas encore pleinement fonctionnel. A l'opposé, la métabolisation est le plus souvent le mécanisme d'élimination du médicament. La demi-vie de ces médicaments est alors allongée par rapport à celle de l'adulte tant que le cytochrome n'est pas encore pleinement actif. La phénytoïne, utilisée dans la prise en charge d'un état de mal épileptique, est métabolisée par les cytochromes CYP2C9 et CYP2C19, dont l'activité se met en place progressivement. La demi-vie est de 75h chez le prématuré et de 20h chez le nouveau-né. Il existe donc un risque majeur de surdosage chez le prématuré, si l'on ne tient pas compte de ces paramètres. Un autre exemple est celui de la caféine. Deux études ont montré que les nouveau-nés de mères ayant eu une consommation importante de café pendant leur grossesse, avaient un petit poids à la naissance [17, 18]. La caféine est métabolisée par le CYP1A2. Or, l'activité de ce cytochrome ne débute qu'à partir du premier jour de vie. Lors de la grossesse, le fœtus n'est pas capable de le métaboliser et donc de l'éliminer. Il est recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes de limiter leur consommation en café à 3 tasses par jour (environ 300 mg/j de caféine) [19].

La codéine est un médicament métabolisé par le CYP2D6 en morphine puis glucurono-conjugué en morphine-6-glucuronide (M6G) et morphine-3-glucuronide (M3G). Le M6G est un métabolite plus actif que la morphine et le M3G. Chez le nouveau-né, cette enzyme est immature. Il existe un polymorphisme génétique sur le CYP2D6. Certains patients sont métaboliseurs rapides de ce cytochrome entraînant une transformation plus rapide de la codéine en M6G, responsable d'une toxicité. Des cas de dépression respiratoire ont été notifiés aux États-Unis chez des en-

fants traités par de la codéine dans le cadre de la prise en charge de la douleur post-chirurgicale notamment après une amygdalectomie. Le rapport bénéfice risque a été réévalué entraînant une contre-indication de la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans [20-22]. La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations pour la prise en charge de la douleur chez l'enfant [23]. Le traitement de première intention reste le paracétamol pour les douleurs faibles à modérées. La prise en charge des douleurs modérées à intenses repose sur l'ibuprofène. Une autre alternative à la codéine est le tramadol. Ce médicament présente deux inconvénients. L'AMM n'est qu'à partir de 3 ans et plusieurs cas de dépression respiratoire ont été décrits [24, 25]. Le tramadol est métabolisé d'une part, par le CYP3A4 en métabolite inactif et d'autre part, par le cytochrome CYP2D6 pour être transformé en métabolite actif. Il existe donc le même risque de toxicité liée au polymorphisme du cytochrome CYP2D6 [26]. Le choix entre l'ibuprofène et le tramadol se réalise selon les risques de saignements ou de dépression respiratoire. La fiche Mémo de la HAS reprend le choix privilégié des différentes molécules en fonction de la situation clinique [23]. En cas d'échec des traitements ou en cas de douleur intense, la morphine est privilégiée mais elle reste difficilement prescrite en raison du risque de détournement. De plus, il n'existe pas de forme galénique et de dosage adaptés à l'enfant. L'Oramorph[®] a l'AMM à partir de 6 mois [27]. La présentation actuelle est un flacon compte-goutte, mais la vitesse d'écoulement des gouttes et leur concentration le rendent difficile à utiliser en pratique chez les plus jeunes. Des formes buvables unidoses existent également mais à partir d'une dose de 10 mg.

Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine d'après la fiche mémo HAS [23]

- Contre-indication de la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans
- Douleur faible à modérée : paracétamol
- Douleur modérée à intense : ibuprofène
- Douleur intense ou en cas d'inefficacité du paracétamol ou de l'ibuprofène : tramadol
 - AMM à partir de 3 ans
 - Métabolisation notamment par le CYPD6
 - Risque de dépression respiratoire
- Se référer à la fiche mémo HAS en fonction des différentes situations cliniques à l'hôpital et au domicile
- Douleur intense : morphine
 - Manque des formes per os adaptées aux jeunes enfants
 - Risque de dépression respiratoire
 - Crainte de détournement

Autres points d'intérêt

- Conseiller aux femmes enceintes de limiter leur consommation en caféine à 3 tasses maximum par jour
- Faire un suivi par la réalisation de dosage si cela est possible (ex : phénobarbital en néonatalogie)

1.1.2.3 Distribution

La composition en eau dans le corps va évoluer et se stabiliser vers l'âge de 1 à 2 ans (60%). Chez le prématuré, la proportion en eau est estimée entre 80 et 90%. Chez le nouveau-né, l'eau représente 70% de son corps [28]. Le volume de distribution des molécules hydrophiles va donc diminuer entre le prématuré et le nouveau-né. Les médicaments lipophiles sont moins affectés en raison d'une plus faible proportion du tissu adipeux [29].

Concernant la liaison aux protéines plasmatiques, les enfants ont une concentration en ces protéines beaucoup plus faibles que chez l'adulte. Il est important de rappeler que la liaison aux protéines dans le sang comme l'albumine permet le transport de nombreux médicaments ou substances endogènes. Une faible présence de ces protéines ou une forte compétition avec ces composants, tels la bilirubine, entraînent une augmentation en concentration de ces médicaments ou des

hyperbilirubinémies. L'impact peut être important en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite tels certains antiépileptiques (phénytoïne) ou encore certains anticancéreux [30-32]. C'est également le cas de la ceftriaxone qui peut déplacer la bilirubine de l'albumine et entraîner des encéphalopathies bilirubiniques chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme et à risque de développer des hyperbilirubinémies. Chez les nouveau-nés non à risque, la ceftriaxone peut être utilisée en évaluant le rapport bénéfice risque et en l'administrant sur une heure [33]. Dans ce cas, un suivi clinique et biologique doit être réalisé. Le sulfaméthoxazole/triméthoprim (Bactrim®) est également un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques. Il est contre-indiqué chez le nouveau-né de moins de 1 mois. Néanmoins, il existe des recommandations pour la prise en charge des infections urinaires par ceftriaxone ou sulfaméthoxazole/triméthoprim. Le traitement des infections urinaires hautes et basses de l'enfant hospitalisé de moins de 3 mois repose sur l'association d'une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime) et d'un aminoside. Dans les antibiotiques recommandés dans la prise en charge des infections urinaires basses, le sulfaméthoxazole/triméthoprim en fait partie [34].

L'utilisation de la ceftriaxone pose également un problème de compatibilité avec les apports en calcium. Des notifications de cristaux issus d'une interaction entre le calcium et la ceftriaxone chez le nouveau-né et le prématuré (dépôt au niveau vasculaire, rénal, pulmonaire) ont été rapportées, même lorsque ces médicaments étaient administrés par des voies d'abord différentes. Les facteurs de risque identifiés sont le faible volume sanguin et une demi-vie plus élevée de la ceftriaxone chez le nouveau-né que chez l'adulte [35]. Par conséquent, l'administration de calcium et de ceftriaxone est contre-indiquée chez le nouveau-né de moins de 28 jours. En revanche, chez les nourrissons de plus de 28 jours, l'administration de calcium et de ceftriaxone est possible mais de manière séquentielle en rinçant bien la tubulure avec un soluté ne contenant pas de calcium. L'administration simultanée reste contre-indiquée quel que soit l'âge [36]. Tous les apports calciques intraveineux (solutés de perfusion, de dilution, de reconstitution, nutrition parentérale), doivent être considérés.

- Prudence en cas d'utilisation de médicaments fortement liés à l'albumine chez le prématuré et le nouveau-né (ex : ceftriaxone, sulfaméthoxazole/triméthoprimine)
- Peser la balance bénéfice/risque de la ceftriaxone chez les nouveau-nés et prématuré, envisager si possible un autre antibiotique
- Ceftriaxone et Calcium
 - **Nouveau-né (< 28 jours)**
 - Pas d'administration de ceftriaxone et de calcium en parentérale même de façon séquentielle
 - Penser à tous les types d'apports calciques administrés par voie parentérales : nutrition parentérale, solutés de perfusion, de dilution, de reconstitution
 - **Nourrisson (> 28 jours)**
 - Administration de ceftriaxone et de calcium possible mais de façon séquentielle
 - Rinçage entre les deux administrations de la tubulure avec un soluté compatible

1.1.2.4 Élimination

L'élimination des médicaments dépend de différents paramètres : la filtration glomérulaire, la sécrétion ou la réabsorption tubulaire. La filtration glomérulaire augmente rapidement dès les premières semaines après la naissance et atteint les valeurs adultes vers 5 à 6 mois [37]. Par conséquent, les médicaments éliminés par la filtration glomérulaire doivent être ajustés en termes de posologie et de fréquence d'administration. C'est le cas des aminosides dont l'espacement entre les doses va se réduire progressivement [38] (cf. Tableau 2). Cependant, avec l'évolution du poids du nouveau-né à la naissance, les recommandations en termes de posologie unitaire peuvent être difficilement applicables et à risque d'erreur.

Tableau 2 – Adaptation de la posologie des aminosides en fonction de l'âge gestationnel [38]

Âge post-conceptionnel (semaines)	≥ 37	34-36	30-33	< 30
Gentamicine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections ($4 \times T_{1/2\beta}^*$)	24h	24-36h	36h	48h
Tobramycine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections ($4 \times T_{1/2\beta}^*$)	24-36h	36h	48-60h	72h
Amikacine	27,5 mg/kg	30 mg/kg	32,5 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections ($4 \times T_{1/2\beta}^*$)	24-36h	36h	48h	60h

* $T_{1/2\beta}$ peut être calculée : $T_{1/2\beta} (h) = 21,832 \times \text{âge gestationnel (semaines)}$

L'élimination du diazépam a une évolution atypique. En effet, après une diminution de la demi-vie au cours des deux premières années de vie, elle va augmenter jusqu'à un âge avancé (cf. Figure 3) [39-41].

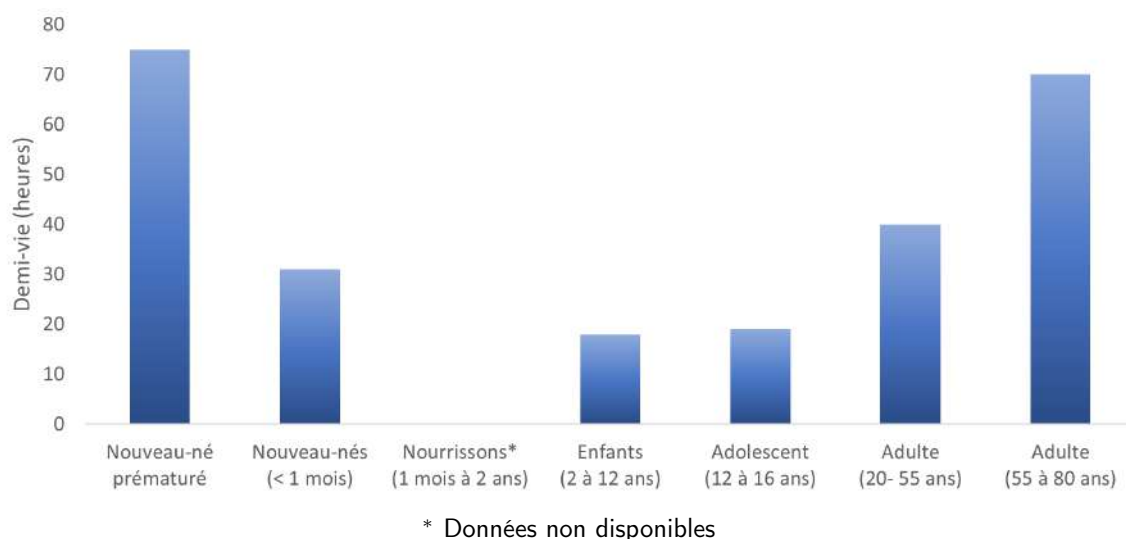


Figure 3 – Évolution de la demi-vie du diazépam au cours de la vie [39-41]

L'évaluation de la fonction rénale chez l'enfant se fait à partir de la clairance dite de Schwartz. Elle prenait initialement en compte la taille, et l'âge de l'enfant. Une nouvelle formule a été proposée en raison de modification des méthodes de dosage de la créatininémie. Elle est plus simple et ne prend plus en compte l'âge de l'enfant [42].

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 0,416 \times \frac{\text{taille (cm)}}{\text{créatininémie (mg/dL)}} \quad (1.1)$$

$$\text{ou Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 36,5 \times \frac{\text{taille (cm)}}{\text{créatininémie (\mu mol/L)}}$$

Que retenir ?

Pour adapter une posologie

- Tenir compte de l'âge gestationnel du nouveau-né
- Évaluer la fonction rénale à partir de la formule de Schwartz simplifiée - cf. Eq. (1.1)
- Réaliser lorsque cela est possible des dosages sériques des médicaments éliminés par voie rénale et adapter la posologie

1.2 Autorisation de Mise sur le Marché en pédiatrie

1.2.1 Manque d'autorisation de mise sur le marché pédiatrique

L'utilisation d'un médicament est dite « hors AMM » (« off-label use ») lorsque le médicament sous AMM est utilisé en dehors des conditions de l'AMM (âge, poids, indication, etc.). L'utilisation

sans « AMM » (« unlicensed ») concerne des médicaments ne possédant pas d'AMM dans le pays concerné. Il s'agit des préparations magistrales, hospitalières ou encore les médicaments soumis à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou équivalent dans les autres pays.

De nombreux médicaments sont utilisés hors AMM, en raison du peu d'études cliniques menées en pédiatrie [43]. Selon une étude européenne réalisée auprès de cinq centres hospitaliers, près de la moitié des médicaments utilisés en pédiatrie à l'hôpital étaient prescrits sans ou hors AMM [44]. En France, environ un tiers des prescriptions sont hors AMM [45, 46]. Une revue de la littérature a montré des taux d'utilisation hors AMM en pédiatrie allant d'environ 3% à 95% en ville et à l'hôpital [45]. Ces taux étaient variables selon les pays (3% en Italie ou en Allemagne à 95% au Brésil). Les taux de prescriptions de médicaments hors AMM en ville sont moins importants et sont compris entre 0,3% et 35% [44, 47].

L'utilisation hors AMM ou sans AMM est principalement retrouvée chez les nouveau-nés et les enfants entre 2 et 5 ans [48]. L'équipe italienne de Pratico *et al.* a montré que la moitié des utilisations hors AMM concernait des nouveau-nés [49]. L'importance de la prescription hors AMM est davantage marquée au sein des unités de soins intensives néonatales. Au moins 99,5% de ces patients avaient au moins une prescription hors AMM. Les prescriptions hors AMM sont également importantes chez les enfants présentant des pathologies complexes ou en soins intensifs [44].

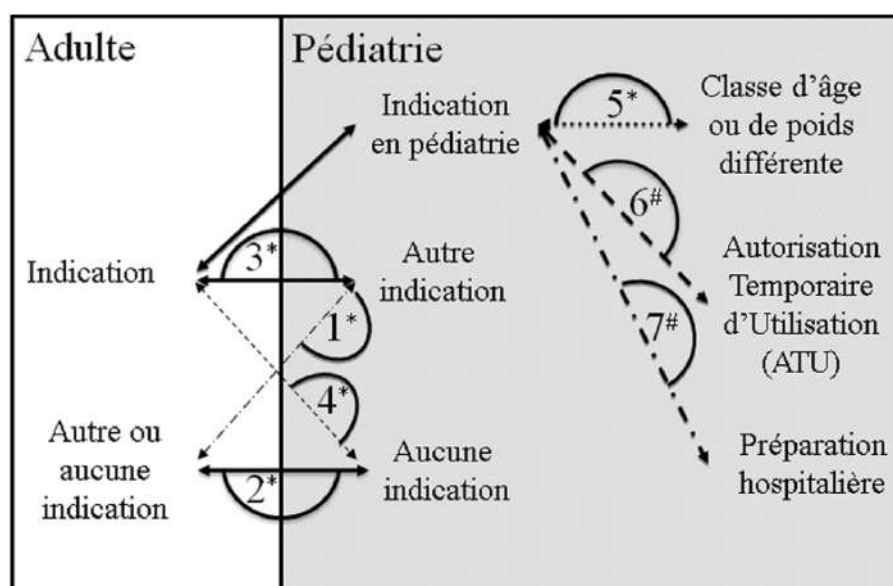
La prescription hors AMM est corrélée à un non-respect de la monographie du médicament [50-52] :

- Prescription en dehors de l'âge ou du poids de l'AMM ;
- Prescription d'une posologie ne correspondant pas à celle de l'AMM ;
- Indication hors AMM ;
- Voie différente de l'AMM ;
- Forme galénique différente de l'AMM (préparation magistrale, hospitalière) ;
- Utilisation dans une situation la contre-indiquant.

Les principales raisons de l'utilisation hors AMM ou sans AMM concernent l'utilisation du médicament en dehors de l'âge de l'AMM, une posologie non recommandée et en troisième position une prescription en dehors de l'indication [48, 53].

Différents cas de prescriptions de médicament selon l'AMM ont été décrits de la façon suivante (cf. Figure 4) [54] :

- Médicament hors AMM chez l'adulte et l'enfant, et indiqué dans une autre indication pédiatrique (1*) (ex : inhibiteur de la pompe à protons dans l'ulcère de stress) ;
- Médicament hors AMM chez l'adulte et l'enfant et non indiqué dans une autre indication pédiatrique (2*) (ex : méthylphénidate dans la sédation chez un patient non hyperactif) ;
- Médicament ayant une AMM chez l'adulte mais autre indication en pédiatrie (3*) (ex : rituximab dans le syndrome néphrotique) ;
- Médicament ayant une AMM chez l'adulte mais sans indication en pédiatrie (4*) (certolizumab dans la maladie de Crohn en pédiatrie en hors AMM) ;
- Médicament ayant une AMM chez l'adulte et chez l'enfant mais :
 - Âge ou poids différents de l'AMM (5*) (ex : fluoxétine dans la dépression de l'enfant de moins de 8 ans) ;
 - Autorisation Temporaire d'utilisation ou ATU (6#) (ex : propranolol solution buvable dans les cardiomyopathies hypertrophiques). Depuis le 1^{er} juillet 2021, les ATU nominatives et de cohorte sont respectivement devenues Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) et Autorisation d'Accès Précoce (AAP) [55] ;
 - Préparation hospitalière (7#) (ex : énalapril dans l'hypertension artérielle).



* prescription hors AMM, # prescription sans AMM

Figure 4 – Situations de prescriptions des médicaments selon l'autorisation de mise sur le marché [54]

1.2.2 Incitations au développement des médicaments en pédiatrie

Afin de pallier ce manque d'AMM et de limiter les conséquences liées à ces utilisations, l'Agence Européenne du médicament a émis un règlement (n°1901/2006), entré en vigueur en 2007 [56].

Ce règlement pédiatrique a plusieurs objectifs :

- Faciliter le développement des études pédiatriques et l'accès aux médicaments ;
- Assurer une recherche de qualité et d'évaluation ;
- Améliorer les informations relatives à l'usage des médicaments chez l'enfant.

Les laboratoires qui souhaitent déposer un dossier d'AMM pour un médicament ou modifier une AMM doivent obligatoirement déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). C'est le cas également pour les demandes de mise sur le marché d'une nouvelle forme galénique. Ce plan doit présenter les méthodes d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament pour tous les âges concernés par l'AMM, sans oublier la formulation galénique adaptée à l'enfant. Pour les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et à destination uniquement de l'adulte, il est prévu la possibilité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA). En plus de la validation de l'indication pédiatrique, le laboratoire doit proposer un dosage, une forme galénique et une administration compatible avec l'âge de l'enfant [56]. En contrepartie de ces mesures, le laboratoire bénéficie d'avantages en termes d'extension de brevet pour toute nouvelle demande ou modification d'AMM (6 mois), d'exclusivité du marché pour la forme pédiatrique (10 ans) et de protection des données pour les médicaments dont le brevet est expiré (8 ans).

Après 10 ans de mise en place de ces incitations financières, un bilan a été réalisé [57]. Entre 2008 et 2015, 238 nouvelles indications en pédiatrie ont été validées pour des médicaments déjà existants, 97 nouveaux médicaments avec une indication pédiatrie ont vu le jour. Enfin, 39 nouvelles formes galéniques adaptées à l'enfant ont été approuvées. Le nombre d'essais cliniques pédiatriques a également augmenté (cf. Figure 5).

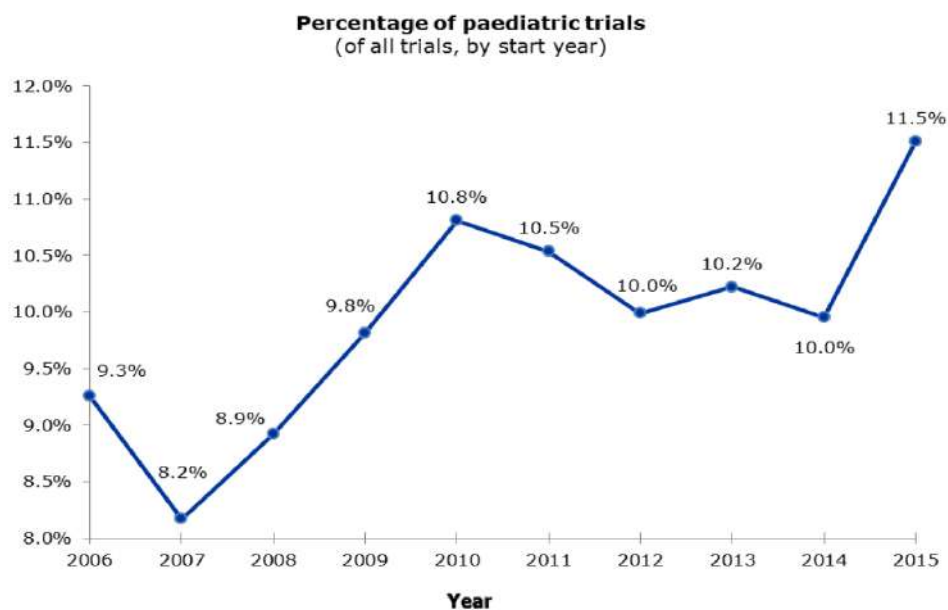


Figure 5 – Évolution de la proportion d’essais cliniques pédiatriques en Europe entre 2006 et 2015 [57]

Sur la même période, 849 PIP ont été déposés. Fin 2016, 131 étaient finalisés. Les spécialités les plus représentées ayant un PIP achevé étaient la rhumatologie (anti-TNF dans l’arthrite juvénile), les maladies infectieuses (antirétroviraux, antifongiques, ...), les maladies cardiovasculaires et les vaccins. Sur les 849 PIP déposés, 40% concernaient un développement d’une forme adaptée à l’enfant et 10% incluaient une demande de dispositif d’administration spécifique. Le développement de nouvelles indications pédiatriques dans l’hypertension artérielle pulmonaire est un bon exemple. Le bosentan avait une AMM depuis 2002 dans l’hypertension artérielle pulmonaire pour les plus de 12 ans. Le laboratoire a réalisé des études cliniques lui permettant d’obtenir une AMM à partir de 2 ans avec une forme galénique adaptée à l’enfant (comprimés dispersibles 32 mg quadri-sécable). Autre exemple, le sildénafil n’était pas autorisé chez l’enfant de moins de 18 ans. Une extension d’indication pour les enfants à partir d’un an, a été obtenue, associée à l’élaboration d’une suspension buvable. L’indication est à partir d’un an en raison de la présence de benzoate de sodium qui entre en compétition avec la bilirubine et entraîne un risque d’hyperbilirubinémie. Certains PIP ont été déposés en vue d’une soumission pour l’obtention d’un PUMA ($n = 46$). Parmi eux, 22 l’ont obtenu. Les autres étaient en cours d’évaluation ou de rédaction. A noter que parmi eux, 13 concernaient le développement d’une forme adaptée à l’enfant. Il est intéressant de citer deux exemples de PUMA avec une autorisation de mise sur le marché :

- 2011 : midazolam oromuqueux (Buccolam®) dans le traitement de la crise d’épilepsie ;
- 2014 : propranolol solution buvable (Hemangirol®) dans le traitement de l’hémangiome infantile.

- La prescription hors AMM et sans AMM représente entre un tiers et la moitié des prescriptions hospitalières pédiatriques en Europe.
- Au niveau international (ville ou hôpital), la prescription hors AMM est variable (95% au Brésil et 3% en Italie ou en Allemagne)
- La prescription hors AMM en ville semble moindre (0,3-35%)
- Deux classes d'âge particulièrement concernées : nouveau-nés et enfants entre 2 et 5 ans

Dispositifs d'incitation européens pour le développement de médicaments pédiatriques

- Plan d'Investigation Pédiatrique
 - Obligatoire lors de tout dépôt de dossier d'AMM
 - Description des études prévues ou en cours sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament
 - Développement d'une forme pharmaceutique adaptée à l'enfant
 - Incitation : 6 mois d'extension de brevet
- Paediatric Use Marketing Authorisation
 - Pour les anciens médicaments
 - Dépôt d'une AMM pédiatrique avec un dosage, une forme galénique et une d'administration compatible avec l'âge de l'enfant
 - Incitations : Protection des données de 8 ans et exclusivité du marché (10 ans) pour la forme pédiatrique
- Effets positifs sur la mise à disposition de médicaments à destination de la population depuis la mise en place de ces incitations

1.3 Iatrogénie en pédiatrie

La population pédiatrique est la plus exposée aux erreurs médicamenteuses. Elles sont trois fois plus importantes dans cette population que chez l'adulte [58]. Différentes études ont été menées afin d'analyser les erreurs concernant les médicaments administrés à l'enfant en milieu hospitalier et en ville. Le taux d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie varie entre 6% et 57% des prescriptions [58-60]. Une revue de la littérature a permis d'identifier le taux de survenue d'erreurs à chacune des étapes du circuit du médicament : prescription (3-37%), dispensation (5-58%), administration (72-85%) et transcription (12-21%) [61]. En 2011, Kaushal et son équipe se sont intéressés aux erreurs médicamenteuses ayant lieu en ville [59]. Dans leur étude, les erreurs sont majoritairement en lien avec la prescription. En revanche, une autre étude basée sur les données du centre antipoison irlandais a montré que la majorité des erreurs étaient liées à l'étape d'ad-

ministration et concernaient majoritairement des médicaments ne nécessitant pas d'ordonnance [62]. Les erreurs médicamenteuses se produisant en ville sont liées aux parents ou à l'entourage qui administrent le ou les médicaments [63]. Les erreurs principalement retrouvées étaient des erreurs de doses, de doubles doses ou encore des erreurs de médicaments [62, 63].

Ces erreurs peuvent être responsables d'événements indésirables et entraînent des conséquences jusqu'à trois fois plus graves que chez l'adulte [58, 64]. Une revue de la littérature a estimé une incidence d'événements indésirables liés à un médicament entre 0,4% et 10,3% [65]. L'incidence pouvait monter jusqu'à 16,8% en hospitalisation. Les médicaments les plus retrouvés étaient les antiépileptiques et les anti-infectieux. Une cohorte prospective réalisée sur plus de 600 admissions hospitalières, a estimé un taux d'événements indésirables liés à un médicament à 17,7%. Les médicaments en cause étaient les opiacés et les médicaments anesthésiques. Ils ont évalué qu'un enfant ayant une prescription d'un anesthésique général avait six fois plus de risques de développer un événement indésirable lié à un médicament qu'un enfant n'ayant pas de prescription d'anesthésique général [66]. En ville, ces événements concernaient les anti-infectieux et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS). Un centre de pharmacovigilance français a analysé, entre 1986 et 2012, 1 688 rapports en lien avec un événement indésirable médicamenteux ayant eu lieu en néonatalogie. Parmi ces dossiers, 59% étaient considérés comme sérieux. Il s'agissait dans la majorité des cas d'une erreur au moment de l'administration du médicament (1 notification sur 5)[67].

L'étude de Conn a bien résumé les erreurs médicamenteuses en pédiatrie en décrivant six causes : spécificités de la population pédiatrique, erreur liée à l'individualisation des doses (ex : posologie dépassant la dose adulte) ou au calcul de dose, prescription hors AMM, formulation non adaptée, manque de communication ou d'explication des traitements auprès des parents et/ou l'enfant et le manque d'expérience en pédiatrie [68].

Nous développerons les erreurs médicamenteuses liées à une prescription hors AMM/sans AMM, à l'utilisation d'une forme galénique non adaptée à la pédiatrie, puis nous aborderons le risque d'iatrogénie lié à l'étape d'administration du médicament.

1.3.1 Iatrogénie liée à l'utilisation hors AMM/sans AMM

Les études sont contradictoires sur le lien de survenue d'un effet indésirable lors de l'utilisation d'un médicament hors AMM/sans AMM. Par exemple, certaines études rapportent que la survenue d'un événement indésirable est plus fréquente avec les médicaments utilisés hors AMM/sans AMM

[49, 69]. Pour les médicaments hors AMM, les évènements indésirables seraient environ 3,4 fois plus fréquents que ceux observés dans le cadre d'une AMM [70]. À l'opposé, d'autres études n'ont pas montré de lien entre l'apparition d'effets indésirables médicamenteux et l'utilisation hors AMM [71, 72]. Le système Eudravigilance (réseau européen de traitement des données et le système de gestion pour la notification et l'évaluation des effets indésirables suspectés des médicaments) a enregistré entre décembre 2001 et mars 2004, 820 effets indésirables graves chez l'enfant en lien avec un médicament utilisé hors AMM dont 130 ont été fatals [73]. Enfin, une étude en cours (protocole EMERI) va évaluer la probabilité de développer un effet indésirable suite à la prescription avec un médicament ayant une AMM en pédiatrie et celle suite à la prescription d'un médicament sans AMM chez les enfants hospitalisés [74].

Les praticiens sont donc amenés à prescrire des médicaments pour lesquels aucune AMM n'a été validée et à utiliser des spécialités réservées à l'adulte [75]. La prescription chez l'enfant est donc souvent empirique et est basée sur une extrapolation des indications et des posologies de l'adulte [76]. Les pharmaciens hospitaliers et de ville qui doivent analyser l'ordonnance sont également confrontés à ces absences de données. Or, ils ont besoin d'avoir accès à des données bibliographiques afin de dispenser en toute sécurité les médicaments prescrits [77]. Le professionnel de santé peut faire appel à sources bibliographiques telles que le Paediatric & Neonatal Dosage Handbook qui regroupe de nombreuses données pédiatriques internationales [78]. Une autre base de données, Micromedex[®], est disponible (IBM Watson Health). Tous ces documents sont payants d'un prix variable selon les abonnements en ligne et partagés [41, 78]. Il existe, cependant, des sources d'information gratuites, réalisées par des établissements hospitaliers tel que le Centre Hospitalier Universitaire de Sainte Justine, les Hôpitaux Universitaires de Genève ou encore des bases de données pédiatriques néerlandaise (Kinderformularium) et suisse (SwissPedDose) [79-83]. D'autre part, un calculateur de données posologiques spécifiques au patient, PEDeDose, a été développé par PEDeus, une filiale de l'Hôpital universitaire de Zürich [84]. L'équipe de Bartelink *et al.* a proposé des recommandations afin d'adapter les posologies des médicaments en tenant compte du développement de l'enfant et des caractéristiques des médicaments [12].

La Société Française de Pédiatrie propose des recommandations sur plusieurs pathologies de l'enfant. Elles sont émises par ses différents groupes de travail tel le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) ou le Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP) [85-87]. « Pas à pas en pédiatrie » publie en ligne des arbres décisionnels qui ont été présentés lors des différents congrès de la SFP [88].

En pratique

- S'assurer qu'il n'existe pas une alternative avec une AMM
- Utiliser les sources bibliographiques synthétisant les données publiées à l'international
 - Bases de données pédiatriques payantes
 - *Paediatric & Neonatal Dosage Handbook*
(<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/lexicomp/content-sets-and-tools>)
 - *Micromedex* (<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>)
 - Bases de données pédiatriques gratuites

Kinderformularium (Pays-Bas)

<https://www.kinderformularium.nl/>



SwissPedDose (Suisse)

<https://db.swisspeddose.ch/fr/search/>



- Recommandations pratiques

Centre hospitalier de Sainte Justine

<https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique>



Hôpitaux Universitaires de Genève

<https://pharmacie.hug.ch/infos-medicaments/recommandations-d-utilisation>



- Outil d'aide à la prescription

PEDeDose

<https://www.pededose.ch/fr>



1.3.2 Introgénie liée à l'utilisation d'une forme ou d'un dosage non adaptés à l'usage pédiatrique

L'absence de forme galénique ou encore de dosage adaptés à l'usage pédiatrique entraîne l'utilisation de formes adultes pouvant être à risque (ex : présence d'excipients à effets notoires) ou encore des manipulations à risque par les parents pour l'obtention de la dose (écrasement des comprimés, ouverture de gélules etc.) [72, 89].

Pour beaucoup de spécialités, les dosages sont inadaptés et peuvent être sources d'erreurs de posologies. Certains excipients sont déconseillés ou contre-indiqués chez l'enfant tels que les dérivés alcooliques [72, 89, 90]. Il est important d'en tenir compte lors de l'utilisation d'une forme adulte.

Cependant, certaines spécialités à usage pédiatrique peuvent contenir des excipients à effets notoires pouvant entraîner une contre-indication ou une surveillance particulière pour une classe d'âge spécifique. Par exemple, l'acide ursodésoxycholique (Ursofalk®) utilisé dans les maladies hépatobiliaires n'est pas recommandé chez le nourrisson de moins de 1 mois en raison de la présence d'acide benzoïque pouvant entraîner une augmentation de la bilirubinémie [91].

Des recommandations sur la prise en compte des excipients à effets notoires ont été proposées par le Neonatal and Paediatric Pharmacists Group (NPPG) et le Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) (cf. Tableau 3) [92].

Tableau 3 – Recommandations sur l'utilisation de médicaments contenant des excipients à effets notoires chez l'enfant [92]

Excipient	Examples of Potential Effects	Recommendation	
		Age	Max. daily dose ^{1,2}
Propylene Glycol <i>(see also notes below).</i>	CNS depression, especially in neonates and young children. Hyperosmolality, metabolic acidosis and renal impairment ^{1,2} .	≤ 28 days (or 44 weeks post-menstrual age)	1mg/kg
		1 month – 4 years	50mg/kg
		5 – 17 years	500mg/kg
Ethanol <i>(see also notes below).</i>	Drowsiness, behavioural changes, impaired concentration, ataxia. Hypothermia and hypoglycaemia, especially in children ^{3,4} .	Ethanol Intake per dose of medicine	Recommendation ⁴
		<15mg/kg/dose	Will not have noticeable effects; product safe to use.
		15 – 75mg/kg/dose	Unlikely to affect adults and adolescents. Effects in children unlikely to be noticeable, though more likely in younger children. Consider alternative licensed products to minimise exposure; use of an unlicensed product not justified.
		> 75mg/kg/dose	Likely to affect children. Use an alternative licensed product to minimise exposure where available; or an unlicensed product if no suitable licensed alternative.
Sorbitol	Osmotic diarrhoea, gastrointestinal discomfort. Reduction in absorption of other medicines administered orally concurrently ⁵ .	Daily intake exceeding 140mg/kg/day is more likely to cause gastrointestinal symptoms ⁵ . Sorbitol is metabolised to fructose and is, therefore, unsuitable for patients with hereditary fructose intolerance ⁵ .	
Sucrose	Dental caries ⁶ .	Hydrolysed in the intestine to fructose and glucose; avoid in hereditary fructose intolerance ⁶ . Short-term exposure via medicines (e.g. a 7-day antibiotic course) unlikely to be problematic in most cases. For long-term therapy sugar-free preparations are preferred. In diabetic patients, ingestion of amounts under 5g per dose of medicine unlikely to affect blood sugar control significantly ⁷ .	
Aspartame and saccharin	Generally considered safe, but avoid aspartame in phenylketonuria (PKU) ⁸ .	Acceptable intakes for the general population are 40mg/kg/day ⁸ for aspartame and 5mg/kg/day ⁹ for saccharin.	
	<i>Notes: 1) the limit for saccharin is extrapolated from the food industry as no pharmaceutical recommendations are available; 2) the stated limit for aspartame does not apply under 12 weeks of age – no recommendation can be made for this age group⁹.</i>		
Parabens (methyl-, ethyl- and propyl-hydroxybenzoates)	Hypersensitivity reactions and hyperbilirubinaemia in neonates (most common with IV use). Oestrogenic and reproductive effects with propyl-hydroxybenzoates ¹⁰ .	Acceptable daily combined intake for methyl- and ethyl-hydroxybenzoates is 10mg/kg/day ¹¹ . Maximum acceptable daily propyl-hydroxybenzoate intake is 2mg/kg/day ¹¹ .	
Benzoic Acid / Benzoates	Displacement of bilirubin from albumin, leading to hyperbilirubinaemia, particularly in neonates ¹² .	Acceptable daily intake up to 5mg/kg for children over 4 weeks of age ¹³ . No recommendations have been found for neonates: though extreme caution advised, especially in known unconjugated hyperbilirubinaemia.	
Azo Dyes	Currently no Acceptable Daily Intakes (ADIs) or thresholds are stipulated for azo dyes (colourings) in medicines, however, ADIs are specified when used as food additives ¹⁴ . Allergic reactions to azo dyes can occur irrespective of the levels and so medicines containing azo dyes should be avoided in those with known allergies to these colourants. Examples include: Tartrazine (E 102); Sunset yellow FCF (E 110); Azorubine, carmoisine (E 122); Amarant (E 123); Ponceau 4R, cochineal Red A (E 124); Brilliant black BN, black PN (E 151).		

Notes: 1) in choosing a product, consider the cumulative daily excipient intake for all medicines taken by the patient; 2) both ethanol and propylene glycol are substrates of alcohol dehydrogenase, and so there is the potential for accumulation when both are ingested concurrently or repeatedly, especially in young children with low or immature metabolic capacity.

Il est communément admis qu'un enfant est capable d'avaler une forme orale solide (gélule, comprimés) à partir de 6 ans. En l'absence de formes adaptées à l'enfant, un déconditionnement ou une préparation peuvent également être nécessaires pour les enfants ne pouvant avaler les comprimés. Par conséquent, les parents sont amenés à écraser des comprimés ou à ouvrir des gélules voire à faire des dilutions. Ces manipulations réalisées la plupart du temps par les parents, sont à risque à la fois pour l'enfant mais également pour l'entourage [93]. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, il existe un risque de surdosage ou sous-dosage. Pour l'entourage, le risque est d'être exposé indirectement à des médicaments cancérogènes ou immunosuppresseurs par l'aérosolisation de particules qui peuvent être inhalées. Afin de limiter le risque associé à ces manipulations, certains médicaments adaptés à l'enfant existant à l'étranger peuvent être prescrits dans le cadre d'une AAC délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour un patient donné et pour une indication validée. Le référentiel des AAC comprend des formes adaptées à l'enfant tel que le crizotinib 25 mg/ml Nourrissons et enfants, solution buvable ou encore l'Epanutin[®] (phénytoïne) 30mg/5ml suspension buvable etc.) [94]. Dans le cas où aucun médicament sous AAC/AAP n'existe, le pharmacien peut être amené à déconditionner et à réaliser des préparations magistrales ou hospitalières pour deux raisons : proposer une forme adaptée à l'enfant (solution buvable, gélule ouvrable) ou un dosage adapté au poids de l'enfant.

Que retenir ?

Il existe un risque d'utiliser des formes ou des dosages non adaptés à la pédiatrie

- Utilisation d'une forme adulte contenant des excipients à effets notoires chez l'enfant
- ⇒ Recommandations sur l'utilisation de médicaments contenant des excipients à effets notoires (NPPG et RCPCH)



- Manipulations à risque par les parents pour l'obtention de la dose (écrasement des comprimés, ouverture de gélules)
 - ⇨ Lors de la prescription
 - S'assurer qu'il n'existe pas de forme adaptée disponible sur le marché
 - Dans le cas contraire, se renseigner si une forme pédiatrique est accessible via le système des AAC/AAP
 - En dernier recours, solliciter le pharmacien afin de faire réaliser une préparation magistrale ou hospitalière

1.3.3 Introgénie liée à l'administration

Il existe différents types d'erreurs au moment de l'administration : erreur de dose administrée, moment d'administration, technique d'administration, oubli d'administration. En ville, les erreurs concernent des problèmes liés à la techniques d'administration, à la compréhension des notices, à la confusion entre les unités de mesures, ou encore des erreurs de préparation de la dose à administrer [59, 95, 96]. Le rapport de l'Association Américaine des Centres Antipoison de 2019 a estimé que la moitié des erreurs médicamenteuses concernait des enfants de moins de 5 ans [97]. Les erreurs les plus fréquentes étaient des erreurs d'administration (dose en double, mauvais médicament, erreur de dose, confusion entre les unités de mesure, erreurs de préparation de dose à administrer). En France, entre 2005 et 2013, 109 cas d'erreurs d'administration ont été rapportés dans le cadre d'administration de solutions buvables et 102 cas (94%) concernaient la population pédiatrique. Sur les 109 cas d'erreurs liées à la manipulation des dispositifs d'administration, 73% des cas concernaient l'utilisation d'un dispositif inapproprié [98, 99]. Dans ce cadre, l'ANSM a réalisé une campagne de sensibilisation des professionnels de santé et des parents dans l'optique de limiter ce type d'erreur [100].

Les formes orales liquides sont les formes les plus adaptées à l'enfant. Néanmoins, leur administration peut se compliquer du fait de l'éventail des dispositifs d'administration. Ces dispositifs ont révélé des problèmes d'administration associés à des risques d'erreurs non négligeables. Chaque système comporte ses risques, ses avantages et ses inconvénients. Le risque d'erreur de la préparation de la prise avec une cuillère-mesure est douze fois plus élevé qu'avec la pipette dose-poids [101]. Les systèmes d'administration en dose-poids sont plus faciles d'utilisation pour les parents. Les mesures de la pipette sont fonction du poids de l'enfant. En revanche, ils permettent difficilement l'adaptation à des posologies particulières. Il est important de tenir compte des pré-

sentations des spécialités et des dispositifs associés. Environ 25% des prescriptions ne sont pas en adéquation avec la spécialité dispensée en pharmacie en terme d'unités de volume [102]. Plus de cinquante cas de confusion liée aux unités de volume (cuillère domestique-mL) ont été rapportés par l'Institute for Safe Medication Practice (ISMP). Par exemple, lorsque la prescription du ritonavir s'effectue en mg mais la seringue orale est graduée en mL [103]. Près de 8 500 cas de confusion d'unités de volume (tous types) ont été décrits par l'association américaine des centres antipoisons [104].

L'erreur la plus fréquente en pédiatrie est l'erreur de facteur 10. L'erreur peut intervenir au moment de la prescription lors du calcul de dose à partir du poids ou encore lors du calcul permettant l'administration du médicament [105]. Des erreurs de calculs, de lecture ou encore un mauvais positionnement ou oubli d'une virgule sont à l'origine de ce type d'erreur. Un exemple d'erreur de lecture est celui du paracétamol. Des cas de surdosage de paracétamol par voie injectable ont été notifiés chez des enfants âgés de 1 jour à 1 an (22 cas dont 9 en France). Des confusions entre les mg et les mL sont à l'origine de ces cas entraînant l'administration de 10 fois la dose prescrite [106, 107].

Que retenir ?

L'erreur de facteur 10 est la plus fréquente (mauvaise lecture, mauvaise position de la virgule, etc.)

Le risque d'erreur de la préparation de la prise avec une cuillère-mesure est plus élevé qu'avec une pipette dose-poids

Lors de la prescription

- Préciser le poids de l'enfant
- Préciser la dose en mg et la correspondance en mL
- Éviter les décimales et choisir des arrondis adaptés

Lors de la dispensation

- Évaluer la compréhension par les aidants de la méthode de reconstitution le cas échéant et de l'utilisation du dispositif d'administration

Lors de l'administration par un soignant

- Vérifier le calcul et sa cohérence

1.4 Pharmacie clinique en pédiatrie

1.4.1 Définition et évolution de la pharmacie clinique

Le mot « clinique » vient du grec et signifie « lit », il s'agit donc de la pharmacie au lit du malade. La définition de la pharmacie clinique date de 1962 et nous vient de Charles Walton. Il l'a définie comme « *une utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients* ». La pharmacie clinique a ses origines aux États-Unis dans les années 60. Les médecins ont souhaité travailler avec des professionnels de santé leur permettant de vérifier :

- que la stratégie thérapeutique était adaptée à la physiopathologie du patient ;
- que le traitement présentait un rapport bénéfice/risque favorable au patient ;
- que le traitement était le plus efficient [108].

Depuis plusieurs années, la pharmacie clinique évolue et s'intègre progressivement dans les hôpitaux français. Elle a tout d'abord été intégrée par la mise en place de la cinquième année hospitalo-universitaire avec un stage obligatoire dans un service clinique. Le développement de la pharmacie clinique s'est accélérée, notamment par le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) publié en 2011 dans lequel il a été souligné qu'il y a des « *bénéfices à attendre du développement de la pharmacie clinique, en particulier de l'analyse pharmaceutique et de la présence de l'équipe pharmaceutique dans les unités de soins* », mais également par l'arrêté du 6 avril 2011 impliquant le pharmacien dans la maîtrise de l'iatrogénie et du bon usage du médicament [109, 110].

C'est seulement en 2016 que la pharmacie clinique a été introduite réglementairement en tant que mission obligatoire des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) afin d'assurer la pertinence et l'efficacité de l'utilisation des médicaments [111, 112]. Cette discipline est centrée sur le patient et a pour but d'optimiser sa prise en charge thérapeutique tout au long du parcours de soin en collaboration avec les professionnels de santé du patient et les aidants.

Puis en 2021, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit la pharmacie clinique comme « *une discipline de sante centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien, ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique, exerce en collaboration avec*

les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » [113].

Elle permet donc de replacer le patient au cœur de sa prise en charge avec une coordination entre professionnels de santé au sein de l'hôpital mais également entre la ville et l'hôpital.

De plus en plus d'études sont publiées pour évaluer l'impact de la pharmacie clinique. Une équipe de recherche menée par Jean-François Bussières propose une plateforme regroupant les publications décrivant et/ou évaluant les rôles et les impacts de l'activité pharmaceutique (Impact pharmacie) [114]. Une équipe du CHU de Montpellier a également réalisé une revue systématique récente de la littérature concernant les activités de pharmacie clinique en pédiatrie à l'hôpital [115].

1.4.2 Pharmacie clinique en pédiatrie

1.4.2.1 Type d'interventions

Les activités d'un pharmacien clinicien en pédiatrie sont diverses et ont été décrites dans deux revues systémiques de la littérature [115, 116]. Les principales interventions identifiées étaient l'organisation de séances de formation auprès des professionnels de santé et l'analyse pharmaceutique. En effet, cette dernière activité fait partie du cœur du métier de pharmacien, en tant qu'expert du médicament. L'analyse de la prescription permet de détecter des erreurs de posologie, d'interaction médicamenteuse, d'incompatibilité physico-chimique, etc. [117-119]. Certaines études ont mis en avant d'autres interventions telles que l'intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de soins avec le suivi des prescriptions et la participation aux visites. Ces activités permettent des échanges à la fois avec les équipes paramédicales (calcul de dose, modalités d'administration, ...) et médicales afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse (suivi des recommandations, bonnes pratiques, ...). Le pharmacien intervient également dans tout le processus de la sécurisation du circuit du médicament [116]. D'autres interventions reposent sur la participation à l'éducation thérapeutique du patient [120, 121]. Des activités de conciliation médicamenteuse ont également été rapportées dans la littérature et permettent d'agir sur des erreurs liées à la transmission d'informations aux différentes étapes de transition (admission, transfert, sortie) et, ainsi, limiter le risque d'iatrogénie [115]. Le pharmacien a également un rôle dans la déclaration des effets indésirables et de formation auprès des différentes équipes de l'établissement [115, 122].

Les activités de pharmacie clinique ne sont pas spécifiques à la pédiatrie. Les points de différences avec l'adulte reposent sur la population à laquelle le pharmacien s'adresse. Dans le cadre d'inter-

vention de type éducation thérapeutique, il sera important de prendre en compte l'âge de l'enfant. Le pharmacien doit échanger différemment s'il s'adresse aux parents et/ou à un enfant ou encore à un adolescent. Concernant les autres activités en lien avec la prise en charge médicamenteuse, il sera nécessaire de prendre en compte les particularités de l'enfant que nous avons évoquées dans les paragraphes précédents.

1.4.2.2 Impact de la pharmacie clinique

Les impacts de ces interventions pharmaceutiques concernent différents domaines. Ils peuvent être d'ordre clinique en particulier sur les erreurs médicamenteuses, sur l'observance, sur la mortalité ou d'ordre économique.

L'intervention d'un pharmacien permet de diminuer les erreurs médicamenteuses. Les posologies incorrectes sont les raisons les plus fréquentes entraînant l'intervention du pharmacien (surdosage dont 10 fois la dose) [116, 123]. Les interventions principales sont des propositions de changements de traitement principalement en lien avec une prescription hors AMM ou encore de formes galéniques non adaptées à l'enfant. Le changement d'antibiothérapie est également un domaine où le pharmacien intervient. Il a été montré que l'intégration d'un pharmacien clinicien dans un service et/ou sa participation aux visites permet de réduire d'un cinquième à un tiers la fréquence des erreurs médicamenteuses [123]. La présence d'un pharmacien clinicien aux urgences pédiatriques a permis de réduire le nombre de médicaments urgents (antibiothérapie) et non urgents non administrés [124]. Une réduction significative de la mortalité ou encore une augmentation de la couverture vaccinale pneumococcique des enfants recevant des biothérapies a été observée dans les services intégrant un pharmacien clinicien [125, 126].

Les interventions des pharmaciens ont également un impact sur le suivi de certains marqueurs biologiques/cliniques (pression artérielle, hormones thyroïdiennes, . . .) reflétant le bon suivi d'un traitement par le patient [123]. L'étude DIADEMA a évalué l'impact du pharmacien sur le contrôle de la glycémie chez l'adolescent diabétique. L'intervention du pharmacien consistait en une visite mensuelle pouvant être complétée par un appel téléphonique supplémentaire si besoin. Au cours de cette visite, il réalisait un plan de soins pharmaceutique afin de résoudre les différents problèmes rencontrés (ajustement de dose, régime alimentaire, hypoglycémie, etc.) et en assurait le suivi. L'étude a montré une différence significative de l'hémoglobine glyquée en faveur du groupe intervention à 3 mois et à 6 mois [121].

L'impact du pharmacien est également économique soit par l'intermédiaire d'une réduction des coûts soit par une diminution des durées d'hospitalisation. Il a été identifié deux types de réduc-

tion des coûts : coûts totaux de médicaments consommés par le service [123, 127] ou coûts liés aux erreurs médicamenteuses [123]. Deux revues de la littérature ont montré une diminution de la durée d'hospitalisation suite à l'intervention d'un pharmacien [123, 125]. Cet impact a été décrit chez les enfants avec des maladies cardiovasculaires, gastroentériques, nécessitant une chirurgie hépatique ou recevant une antibiothérapie.

La qualité de vie des enfants est également améliorée par les interventions du pharmacien. Il s'agit principalement d'étude dans lequel le pharmacien a des actions de type éducation thérapeutique, conseil auprès du patient [123]. Dans l'étude DIADEMA évoqué ci-dessus, le score de bien-être à 3 mois et 6 mois a été significativement amélioré passant de 52,8% à 59,2% à 3 mois et 63,3% à 6 mois [121].

Les activités pharmaceutiques reposant sur des actions envers les enfants ou leurs parents sont perçues de manière satisfaisante. Une étude française portant sur une activité d'éducation thérapeutique sur les antibiotiques aux urgences pédiatriques a montré une satisfaction plus importante concernant les informations reçues sur les antibiotiques ou la gestion de la fièvre [120].

L'ensemble de ces impacts sont résumés en Figure 6.

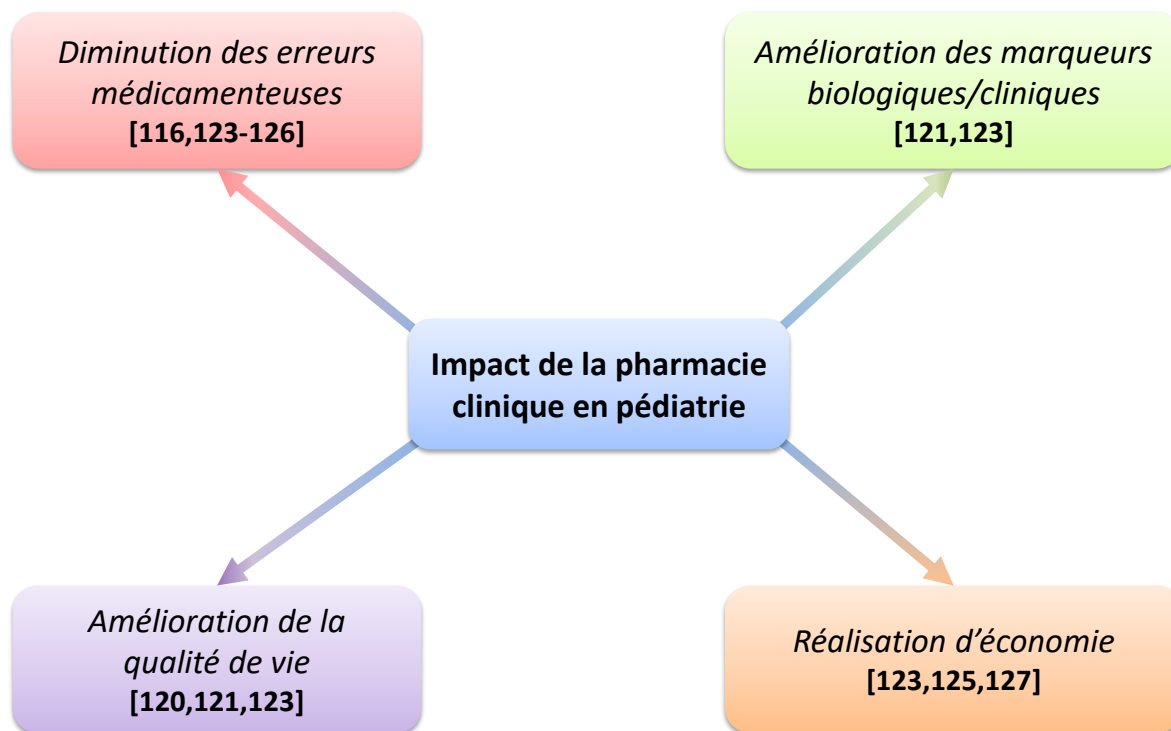


Figure 6 – Impacts de la pharmacie clinique en pédiatrie

1.4.2.3 Formations

Pour réaliser des interventions pharmaceutiques pertinentes, le pharmacien doit avoir une bonne connaissance des particularités de la pédiatrie mais également des spécificités de certaines pathologies. Une formation sur les urgences pédiatriques, à destination des pharmaciens, a été élaborée à Denver en 2008. Les différents points abordés dans cette formation étaient les médicaments utilisés dans les traumatismes et dans un contexte de réanimation ainsi que leur lieu de rangement au sein du service. Elle a permis d'augmenter les compétences du pharmacien mais également leur confiance dans leurs interventions [128]. Différentes sociétés savantes mettent également à disposition des documents permettant d'aider le pharmacien dans ses différentes activités (liste non exhaustive) :

- Association des Pharmaciens des Établissements de Santé (APES) au Québec (exemple : foire aux questions sur certains médicaments utilisés aux Soins Intensifs [129]) ;
- Neonatal and Paediatric Pharmacists Group [130]. Cette association de pharmaciens propose différents documents sur l'organisation des soins en intégrant le pharmacien clinicien en pédiatrie [131]. Elle met également à disposition des e-learning à destination de tous professionnels de santé qui s'intéressent à la pédiatrie [132]. D'autres documents d'aide à la prise en charge médicamenteuse spécifiques à la pédiatrie sont associés et disponibles en ligne [133].

1.5 Prescriptions Inappropriées (PI) et Omissions de Prescription (OP)

1.5.1 Définition/épidémiologie

La Prescription Médicamenteuse Inappropriée (PMI) est associée à une augmentation de l'iatrogénie et du recours aux services de santé (hospitalisation, consultation) en raison de la survenue des événements indésirables. Les populations fragiles telles les personnes âgées, polymédicamentées etc.. sont les plus à risque. Parmi les événements indésirables graves détectés en 2009, 43% avait causé une hospitalisation [134]. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 50% des médicaments sont prescrits et utilisés de manière inappropriée [135]. La prescription inappropriée (PI) est définie comme une absence d'indication démontrée, ayant un risque élevé d'effets indésirables, et ayant un rapport cout-efficacité et/ou bénéfice-risque défavorable [136]. L'omission de

prescription (OP) est l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité [137].

1.5.2 Outils de détection des PI et OP en gériatrie

La révision régulière des prescriptions permet de limiter cette iatrogénie en identifiant ces PI. Chez les personnes âgées, en raison de leur contexte physiopathologique particulier et de la polymédication, de nombreux outils de détection ont été développés et validés afin de détecter les PMI tel que : Les critères de Beers (Nord-Américaine), IPET (Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool - Canada), MAI (Medication Appropriate Index), Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française, STOPP/START (Screening Tool of Older Person's prescriptions/Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment) [138-143]. Selon les études, l'outil a permis de détecter entre 35% et 51% de PI [144-146]. Un tiers était responsable d'un événement médicamenteux indésirable [144]. Il a également été démontré un lien entre la présence de PI et la survenue d'événements indésirables chez les personnes âgées [147]. Différents liens ont été mis en évidence avec les PI et les OP dans la population gériatrique tels que les admissions dues à une PI et un historique de chute ou encore un lien entre les admissions liées à des OP et une fracture ostéoporotique ou une fibrillation auriculaire [146, 148]. Une méta-analyse récente suggère également une association entre les PI et les passages aux urgences, les événements indésirables ou les hospitalisations [149]. Une autre équipe a montré que plus de la moitié des patients âgés hospitalisés pour une pathologie aiguë présentait une ou plusieurs OP. Les omissions les plus fréquentes concernaient l'absence de statine chez des patients ayant des maladies athérosclérotiques ou encore l'absence de prescription de warfarine dans la fibrillation auriculaire chronique [148]. L'outil STOPP/START a montré son rôle dans la prévention des effets indésirables associés à une PI. Une réduction de 35% des effets indésirables a été observée [150]. Il a également été montré une amélioration de la qualité de la prescription avec une diminution des PI et/ou OP [146, 150, 151].

Parmi ces outils, seul l'outil STOPP/START permet l'identification des omissions de prescriptions. Cet outil a montré une excellence concordance inter-juge entre les spécialistes de six centres européens étudiés [152]. De plus, cette concordance est également retrouvée entre les pharmaciens hospitaliers et de ville [153]. Comme tout outil, il doit évoluer et s'adapter au cours du temps. Une seconde version a été publiée en 2015 [143, 154, 155].

1.5.3 Outils en pédiatrie

1.5.3.1 POPI : Premier outil (POPI 1, POPI 2)

Les enfants sont une population à risque du fait de leur physiologie et du faible nombre de médicaments qui leur sont destinés. Nous avons abordé précédemment les erreurs médicamenteuses chez l'enfant. Elles touchent toutes les étapes du circuit du médicament, de la prescription jusqu'à l'administration du médicament. Les événements indésirables liés aux médicaments ne sont pas négligeables et sont responsables de comorbidités et d'hospitalisations.

C'est dans ce contexte qu'un premier outil de détection de PMI spécifique à la pédiatrie a été développé et baptisé POPI (Pédiatrie : Omissions et Prescriptions Inappropriées - cf. Annexe A). Cette élaboration s'est déroulée en deux étapes. La première a été d'en présenter l'idée avec un appel à participation au projet d'envergure. Une liste de PI ($n = 5$) et d'OP ($n = 4$) concernant uniquement le système digestif y était présentée ainsi que la volonté de réaliser des items similaires pour les pathologies les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant [156]. La seconde étape avait pour objectif de développer cet outil pour d'autres pathologies (douleur et fièvre, pathologies digestives, pathologies pulmonaires et Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL), pathologies dermatologiques, pathologies pédopsychiatriques et neurologiques). Ces critères ont été validés à l'aide d'une méthode Delphi en deux tours. Quatorze professionnels exerçant en pédiatrie (pédiatres, pharmaciens) y ont participé. Les critères inclus dans le questionnaire initial ont été sélectionnés après une recherche dans la littérature (preuves scientifiques, pondération des publications selon leur date de publication et des recommandations nationales). Les sources ont été les instances nationales ou les sociétés savantes françaises (AFSSAPS, ANSM, HAS, SFP), états-uniennes (American Academy of Pediatrics, National Guideline Clearing House) et anglaises (National Institute for Health and Clinical Evidence, Cochrane Library). Pour les sources pharmaceutiques, les présentations commerciales disponibles et les interactions médicamenteuses, les bases de données utilisées ont été Thériaque[®], Micromedex[®], le Lexi-Comp's Pediatric & Neonatal Dosage Handbook et La revue Prescrire. L'outil POPI initial comprend 104 critères. Trois items ont été retirés en raison de la publication de nouvelles réglementations. Dans sa forme actuelle, POPI contient donc 101 critères (76 PI et 25 OP) et constituent la version finale de l'outil POPI [157, 158]. L'outil est détaillé dans l'Annexe A. Les études publiées dans le cadre de cette thèse représentent les étapes suivantes de validation de l'outil POPI.

1.5.3.2 Indicateurs et/ou outils

Indicateurs

Différentes équipes ont développé en parallèle des indicateurs afin d'améliorer les prescriptions en pédiatrie.

Des indicateurs adaptés à la ville ont été développés en Grande-Bretagne à partir des recommandations anglaises et écossaises [159]. Les indicateurs ont été répartis en 3 classes : pathologies communes en ambulatoire (otite, gastro-entérite, énurésie, ...), pathologies chroniques (asthme, diabète, etc.), protection et développement de l'enfant (cf. Annexe B). Ces indicateurs ne font pas appel à des prescriptions inappropriées mais plutôt à un suivi. Il est intéressant de noter que le critère en lien avec l'utilisation d'un Soluté de Réhydratation Orale (SRO) est commun à ces indicateurs et à POPI.

Des indicateurs hospitaliers ont également été publiés [160]. Seuls ont été inclus les indicateurs ayant un lien avec une erreur de prescription en pédiatrie ou spécifique aux hôpitaux pédiatriques (cf. Annexe C). La méthode Delphi a ensuite été utilisée pour valider ces indicateurs. Après le deuxième tour, 41 indicateurs à haut risque ont été définis comprenant 34 médicaments ou classes médicamenteuses. Ces indicateurs peuvent être en lien avec des posologies incorrectes et/ou avec des données biologiques telles qu'une altération de débit de filtration glomérulaire. Des interactions médicamenteuses (macrolides et immunosuppresseurs), des contre-indications (bétabloquant dans l'asthme) dans le cadre d'un contexte clinique ont également été retenues. Ces indicateurs sont plutôt adaptés au milieu hospitalier. Néanmoins, certains peuvent être utilisés en ville lors de la sortie des patients pour les traitements hors AMM chez l'enfant et donc peu connus en ville (ex : baclofène).

Outils

Une adaptation de l'outil POPI a été proposée par une équipe anglaise que nous aborderons ultérieurement [161, 162]. D'autres outils ont également été publiés :

— *Outil PIPc : Potentially Inappropriate Prescribing in children* [163]

Cet outil a pour objectif la détection des PI et des OP en ville. Il a été validé par la méthode Delphi. Il ne comprend que 12 indicateurs. Ces indicateurs peuvent être utilisés sans contexte clinique, d'où la population ciblée. En effet, le pharmacien n'a pas toujours accès au contexte ou aux données biologiques de l'enfant. L'autre avantage est qu'il peut être utilisé pour réaliser des études sur les PI à partir des bases de données de

remboursement par exemple. Aucune étude de reproductibilité n'a été publiée. Un extrait de PIPc est présenté ci-dessous (Figure 7). L'outil complet est disponible en Annexe D.

Table 3 Accepted indicators	
<i>Respiratory system</i>	
1	Intranasal beclometasone should not be prescribed to children under 6 years.
2	Carbocisteine should not be prescribed to children
3	An inhaled short-acting β -2 agonist should be prescribed to all children who are prescribed two or more inhaled corticosteroids for presumed asthma
4	An inhaled short-acting β -2 agonist should be prescribed to children under 5 years who are also taking a leukotriene receptor antagonist for presumed asthma.

Figure 7 – Extrait de l'outil PIPc [163]

— KIDs : Key potentially Inappropriate Drugs [164]

Cet outil américain présente une liste de 67 médicaments et 10 excipients « à éviter » ou « à utiliser avec précaution ». Cette liste a été réalisée d'après une revue de la littérature, l'opinion d'experts, les communications de la Food Drug Administration (FDA) et la base de données Lexicomp. L'outil est basé sur la prescription d'un médicament/classe thérapeutique à ne pas prescrire (ou éviter) et précise le risque potentiel d'une telle prescription. La liste ne nécessite pas de données cliniques pour l'utiliser. Cet outil introduit la notion d'excipient à effets notoires. En revanche, cela demande aux professionnels de santé de vérifier la composition de chaque spécialité. Un extrait de KIDs est présenté ci-dessous (Figure 8). L'outil complet est disponible en Annexe E.

Table 1. The KIDs List				
Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Atazanavir ⁶¹	Kernicterus	Caution in neonates unless pharmacogenetic testing is used	Weak	Very low
Benzocaine ⁵²⁻⁵⁷	Methemoglobinemia	Avoid in infants for teething or pharyngitis	Strong	High
Camphor ⁵⁸⁻⁶⁰	Seizures	Caution in children	Weak	Low
Carbinoxamine ⁶¹	Death	Avoid in <1 year	Strong	Low
Ceftriaxone ^{62,63}	Kernicterus	Caution in neonates	Weak	Very low

Figure 8 – Extrait de l'outil KIDs [164]

— NeoCheck [165]

NeoCheck est un outil suisse de détection des PI et OP en néonatalogie. Il a été validé par 21 experts et comprend 141 items répartis en 11 thèmes (généralités, cardiologie, hématologie, pneumologie, néphrologie, gastroentérologie, neurologie, douleur, infectiologie,




endocrinologie, pharmacologie). Cet outil propose des critères qui sont en lien avec des éléments pharmacocinétiques que nous avons décrits précédemment : notion d'excipients à effets notoires, ne pas utiliser la ceftriaxone ou encore la sulfaméthoxazole/triméthoprime. Une description de chaque critère et une aide à la prescription sont proposées. Cet outil est disponible en ligne (<https://neocheck.ch/>). À ce jour, les seules publications disponibles sont deux communications affichées aux 22èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière [166, 167]. Un extrait de NeoCheck est présenté ci-dessous (Figure 9). L'outil complet est disponible en Annexe F.

INFECTIOLOGY		48
Meningitis		48
82	Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.	48
83	Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.	48
84	Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.	49
Sepsis		50
85	Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery).	51
86	Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.	51
87	Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.	52
88	Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases	52
89	Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.	53
90	Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.	53

Figure 9 – Extrait de l'outil NeoCheck [165]

Ces outils sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 – Outils d'identification des prescriptions inappropriées et/ou d'omission de prescriptions en pédiatrie

Outils	Critères	Domaine d'utilisation	Liens
PIPc [163]	12 indicateurs (PI et OP)	Ville	
KIDs [164]	67 médicaments ou classes thérapeutiques et 10 excipients (à éviter, à utiliser avec précaution)	Ville/hôpital	
NeoCheck [165]	141 critères répartis en 11 thèmes (PI et OP)	Néonatalogie	

KIDs : Key potentially Inappropriate Drugs, OP : Omission de Prescription, PI : Prescription Inappropriée, PIPc : Potentially Inappropriate Prescribing in children

1.6 Positionnement et objectifs de la thèse

Au cours de cette introduction, nous avons pu mettre en évidence des caractéristiques pharmacocinétiques particulières et évolutives au cours de la vie de l'enfant. Elles ont un impact non négligeable sur le métabolisme des médicaments. Nous avons également décrit le manque de formes commerciales ayant une autorisation de mise sur le marché pour la population pédiatrique : absence de posologie, forme galénique non adaptée, etc. Ce contexte génère des risques médicamenteux pour l'enfant. Des outils ont été développés pour accompagner les professionnels de santé dans l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse. Néanmoins, leur validation et l'évaluation de leur impact sont nécessaires. C'est dans ce cadre que s'inscrivent ces travaux de thèse autour de l'outil POPI.

POPI se présente sous la forme d'une liste de PI et d'OP classées en six grandes pathologies (douleur et fièvre, pathologies digestives, pathologies pulmonaire-ORL, pathologies dermatologiques, pathologies pédopsychiatriques/épilepsie, autres pathologies). Les PI et les OP sont présentées sous la forme d'une formulation courte (Figure 10).

POPI - Pédiatrie : Omissions & Prescriptions Inappropriées	
PATHOLOGIES DIVERSES	A-FIEVRE ET DOULEUR
	Prescriptions inappropriées
	AI-1. Prescription en 1 ^e intention de deux antipyrétiques en alternance.
	AI-2. Prescription en 1 ^e intention d'un médicament autre que du paracétamol (sauf en cas de migraine).
	AI-3. Paracétamol par voie rectale en 1 ^e 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. Sucction 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-INFECTIIONS 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 :	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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). 	

Figure 10 – Exemples de prescriptions inappropriées et d'omissions de prescriptions dans le cadre de pathologies digestives

L'outil complet POPI est présenté en Annexe A. Cette thèse va présenter différentes étapes en lien avec l'utilisation, la validation et l'extension de l'outil POPI (Figure 11). Nous ne reviendrons pas sur l'étape initiale de création de l'outil.

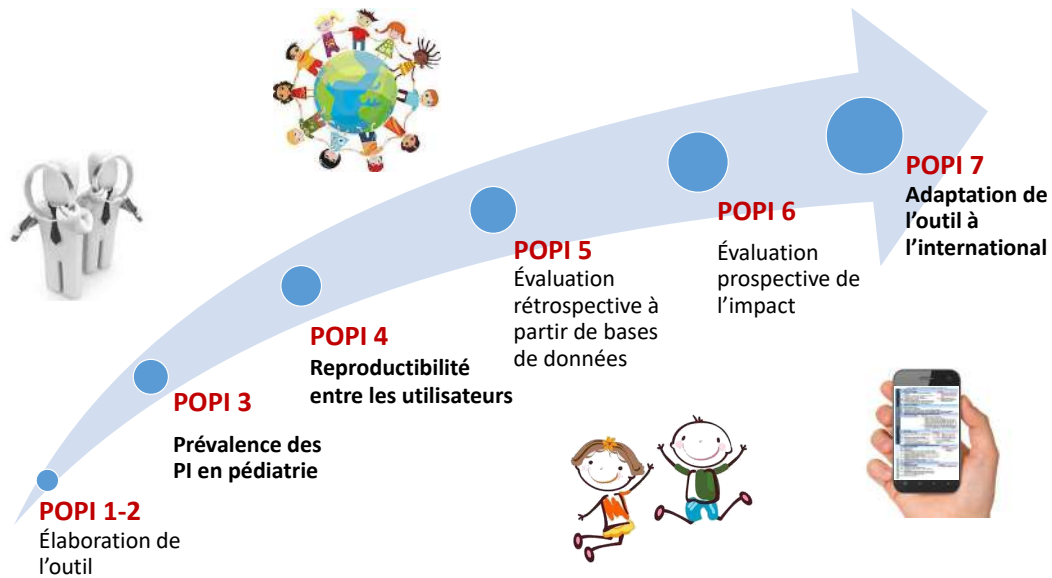


Figure 11 – Différentes étapes de l'élaboration, la validation et l'évaluation de l'impact de l'outil POPI

POPI 1 & 2 : Élaboration de l'outil

POPI 3 : Détermination de la prévalence des PI en pédiatrie

POPI 4 : Évaluation de la reproductibilité de l'outil entre les utilisateurs

POPI 5 : Évaluation des PI à partir de bases de données (assurance maladie, bases cegedim, etc.)

POPI 6 : Évaluation prospective de l'impact de l'outil

POPI 7 : Adaptation de l'outil pour une utilisation internationale

Dans le cadre de cette thèse, notre travail s'est principalement concentré sur les études POPI 3, 4 et 7, dont chacune fera l'objet d'un chapitre dédié.

POPI 3 : Évaluation de la prévalence des PI en pédiatrie en milieu hospitalier et en ville

Dans la littérature, nous retrouvons beaucoup de données sur les événements indésirables en lien avec les médicaments chez l'enfant. En revanche, peu de données sont disponibles concernant la prévalence de PI en pédiatrie. Cela est expliqué par l'absence d'outil permettant de les identifier. L'évaluation rétrospective de la fréquence de ces PI via POPI était une première étape pour décrire les PI en pédiatrie et pour avoir un ordre de grandeur de leur prévalence. Les résultats de l'étude POPI 3 sont présentés dans le Chapitre 2.

POPI 4 : Évaluation de la concordance inter-évaluateur entre professionnels de santé

POPI est un outil à destination de différents professionnels de santé : médecin et pharmacien. Il était donc essentiel que tout professionnel de santé, indépendamment de son âge, de son expérience, de son mode d'exercice, puisse détecter par l'intermédiaire de l'outil les mêmes prescriptions inappropriées et/ou omissions de prescription. Il s'agissait d'une étape de validation de l'outil nécessaire avant son utilisation en vie réelle. Les résultats de l'étude POPI 4 sont présentés dans le Chapitre 3.

POPI 7 : Validation d'une version internationale de POPI

L'outil POPI a été réalisé par des professionnels de santé français et certains items sont notamment basés sur des recommandations françaises ou concernent des spécialités commercialisées en France uniquement. Dans une optique de diffusion de cet outil au niveau international, il paraissait nécessaire de l'adapter pour une utilisation par le plus grand monde. Les résultats de l'étude POPI 7 sont présentés dans le Chapitre 4.

Les études POPI 5 et 6 seront abordées dans les perspectives de l'étude.

Chapitre 2

POPI 3 – Évaluation de la prévalence des prescriptions inappropriées en pédiatrie en milieu hospitalier et en ville

2.1 Résumé

L'objectif principal de l'étude POPI 3 était d'évaluer la prévalence des PI et OP détectées par l'outil POPI à l'hôpital et à l'officine. Les objectifs secondaires étaient de décrire les PI et les OP grâce à l'outil POPI, d'évaluer la proportion des critères de POPI pouvant être utilisés sans donnée clinique et de déterminer les facteurs liés à la prescription inappropriée.

Une étude rétrospective a été menée à partir de l'extraction des ordonnances des urgences pédiatriques (Urqual[®]) d'un centre hospitalier et l'extraction des ordonnances d'une officine (logiciel OPUS[®]) sur 6 mois. Toutes les ordonnances ont été analysées à partir de l'outil POPI afin de détecter les PI ou les OP.

Un total de 18 562 prescriptions à l'hôpital et 4 780 prescriptions à l'officine ont été évaluées. Les PI aux urgences pédiatriques et dans une officine représentaient respectivement 2,9% et 12,3% des prescriptions. Les OP aux urgences pédiatriques représentent 2,3% des prescriptions. Les PI ont été principalement identifiées pour les items de l'outil en lien avec les pathologies digestives et respiratoires. Cette étude a également montré qu'un certain nombre de PI pouvait être détectées sans connaître la totalité des éléments cliniques du patient. L'analyse multivariée a montré que

l'âge était un facteur de risque de prescription inappropriée. A l'hôpital, les enfants de moins de 6 avaient plus de risque d'avoir une PI/OP.

Les perspectives de ce premier travail étaient d'une part de proposer une version numérique de l'outil POPI (application smartphone par exemple), permettant un usage au quotidien, et, d'autre part d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'outil sur la proportion de PI à partir de ces données. À ce jour, une étude est en cours de réalisation mais rencontre des difficultés de recrutement de praticiens de terrain et se trouve confrontée la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux applicable à l'application POPI [168].

BMJ Open 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

Aurore Berthe-Aucejo,^{1,2} Phuong Khanh Hoang Nguyen,¹ François Angoulvant,^{2,3} Xavier Bellettre,⁴ Patrick Albaret,^{5,6} Thomas Weil,¹ Rym Boulkedid,^{2,7,8} Olivier Bourdon,^{1,6,9,10} Sonia Prot-Labarthe^{1,2,10}

To cite: Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, *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* 2019;**9**:e019186. doi:10.1136/bmjopen-2017-019186

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019186>).

Received 16 August 2017
Revised 15 May 2018
Accepted 28 September 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Aurore Berthe-Aucejo;
aurore.berthe84@gmail.com

ABSTRACT

Background and objective Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) is the first detection tool for potentially inappropriate medicines (PIMs) and potentially prescribing omissions (PPOs) in paediatrics. The aim of this study was to evaluate the prevalence of PIM and PPO detected by POPI regarding prescriptions in hospital and for outpatients. The second objective is to determine the risk factors related to PIM and PPO.

Design A retrospective, descriptive study was conducted in the emergency department (ED) and community pharmacy (CP) during 6 months. POPI was used to identify PIM and PPO.

Setting Robert-Debré Hospital (France) and Albaret community pharmacy (Seine and Marne).

Participants Patients who were under 18 years old and who had one or more drugs prescribed were included. Exclusion criteria consisted of inaccessible medical records for patients consulted in ED and prescription without drugs for outpatients.

Primary and secondary outcome measures PIM and PPO rate and risk factors.

Results At the ED, 18 562 prescriptions of 15 973 patients and 4780 prescriptions of 2225 patients at the CP were analysed. The PIM rate and PPO rate were, respectively, 2.9% and 2.3% at the ED and 12.3% and 6.1% at the CP. Respiratory and digestive diseases had the highest rate of PIM.

Conclusion This is the first study to assess the prevalence of PIM and PPO detected by POPI in a paediatric population. This study assessed PIMs or PPOs within a hospital and a community pharmacy. POPI could be used to improve drug use and patient care and to limit hospitalisation and adverse drug reaction. A prospective

Strengths and limitations of this study

- This study is the first to observe the prevalence of potentially inappropriate medicine (PIM) and potentially prescribing omission (PPO) in a paediatric population.
- It is a retrospective and monocentric study. The prevalence of PIM and PPO may be underestimated (large number of prescriptions and absence of specific pathology). Some criteria could only be analysed in a prospective study. The lack of clinical information is the main limit to detection in a community setting.
- Many omissions and inappropriate prescriptions can be easily detected with POPI despite limited clinical information.

multicentric study should be conducted to evaluate the impact and benefit of implementing POPI in clinical practice.

INTRODUCTION

Inappropriate prescribing is a known preventable cause of adverse drug events (ADEs) and has an important impact on public health and cost of care.^{1,2} In the literature, ADE is defined by 'an injury resulting from medical intervention related to a drug' (dose error, adverse drug reaction (ADR) and misuse of medication such as antibiotics).³⁻⁵ In the paediatric population, ADR during hospitalisation was estimated between 0.6% and 33.7% and

between 1% and 1.5% for outpatients.⁶⁻⁹ Incidence of ADR leading to admission was evaluated between 1.8% and 17.7%.^{6,7,10} Many drugs were concerned in commonly used medication.¹¹⁻¹³

The WHO estimated that 50% of medications are prescribed and used inappropriately.¹⁴ The most recent definition of inappropriate prescription (IP) encompasses potentially inappropriate medicines (PIMs) and potentially prescribing omissions (PPOs).¹⁵ In a report from the French National Authority for Health, PIMs are defined as 'drugs being used in a situation in which the risks involved in treatment potentially outweigh the benefits, lack of demonstrated indication, high risk of ADE, or an unfavorable cost-effect or risk-benefit ratio exists'. PPO or underuse of appropriate medication is defined as the absence of initiation of an effective treatment in subjects with a condition for which one or several drug classes have demonstrated their efficacy. In an elderly population, which presents with age-related physiological changes and high prevalence of polypharmacy, various measures have been developed to detect PIM such as: Beers' criteria, the Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool, The Medication Appropriate Index and Screening Tool of Older Person's prescriptions/Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment (STOPP/START).¹⁶⁻²¹

Only the STOPP/START enables us to detect under-prescription.¹⁵ Using these tools, many studies have been carried out which have detected that IPs range from 35% to 51% in the above population.²²⁻²⁶

Omission of prescriptions in geriatric population detected by the START tool concerned 58%–61% of patients.^{27,28} Negative outcomes related to an IP such as side effects, hospitalisation, mortality and utilisation of resources were also highlighted.^{2,21,29,30}

Prescribing in a paediatric population is always challenging for physicians. It is often empirical and primarily based on safety and pharmacology information obtained in adults.³¹ This is a worry in a hospital or general practitioner setting and for the community pharmacists. With many off-label uses, they may be obligated to find alternative information sources and might even dispense infrequently for this vulnerable population.³² ADRs are three times higher in paediatric populations. This frequency is explained by the vulnerability of children, pharmacokinetic changes during childhood and paediatric off-label drug used.^{4,33} Large differences relating to treatment were seen within and between countries.^{6,34} Questions about the rationale of prescriptions could be asked.³⁵ Optimising children's care is based on rational prescribing and aims for a decrease in side effects.^{34,35} In order to improve the correct drug use and optimise practice, the first tool of detection for PIM and PPO was created by Prot-Labarthe *et al* in 2013. The tool was named Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions (POPI) (table 1).^{36,37} Presently, the complete tool has yet to be tested in clinical practice, and the prevalence of PIM and PPO is not known.

Our first aim is to assess the prevalence of PIM and PPO detected using POPI in hospital and outpatient care. This is its first application, focusing on prescriptions extracted from the emergency department (ED) and the community pharmacy (CP). Our second objective is to determine the risk factors related to PIM and PPO.

METHODS

Population

A retrospective and descriptive study was conducted in the ED of AP-HP Robert-Debré hospital (Paris)—the largest French paediatric hospital—and the Albaret community pharmacy (Seine and Marne). Inclusion criteria included patients who were under 18 years old and who had one or more drug prescriptions between 1 October 2014 and 31 March 2015. Prescription was defined as one or more lines of drugs prescribed by a physician. Exclusion criteria consisted of inaccessible medical records for ED patients and prescription without drugs for outpatients. POPI contains 101 criteria (76 PIMs, 25 PPOs). A literature review was done to obtain criteria. Criteria were categorised according to physiological systems (gastroenterology, respiratory infections, pain, neurology, dermatology and miscellaneous). Criteria were validated by a two-round Delphi consensus technique.³⁷

Data collection

The prescriptions given on leaving hospital ED were extracted from the Urqual software V5 (McKesson Corp, Paris, France). Urqual is an emergency prescription software that is used in many French hospitals. Patient information including age, sex, weight, medical prescription and current diagnosis was collected. Medical histories and clinical examinations were consulted individually when necessary. Due to the significant amount of data, clinical files of the ED were analysed based on primary diagnosis. Prescriptions for secondary diagnosis were not evaluated. For this study, 82/101 criteria were analysed (table 1). Some criteria could not be used for a hospital setting.

The data extracted from Urqual software give only the first drug per prescription for each diagnosis (impossibility to extract all drugs for all prescriptions). To have every medications concerning the primary diagnosis, the prescription was then manually analysed for each diagnosis to evaluate presence of PIM/PPO. Consequently, the number of medications per prescription was not included. However, all prescriptions have been manually reviewed directly from medical files by two authors. For each targeted disorder, the prescription was analysed to detect PIMs or PPOs.

Data from the CP were obtained from the pharmacy management software OPUS (Computer PG, France). Patient's age and drugs prescribed were collected. Current diagnosis and sex are not available in the OPUS software, so the number of patients per pathology and the number of prescriptions per pathology were lacking.

Table 1 Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions (POPI)

Diverse illnesses	
A: pain and fever	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>AI-1. Prescription of two alternating antipyretics as a first-line treatment.</p> <p>AI-2. Prescription of a medication other than paracetamol as a first-line treatment (except in the case of migraine).</p> <p>AI-3. Rectal administration of paracetamol as a first-line treatment.</p> <p>AI-4. The combined use of two NSAIDs.*†</p> <p>AI-5. Oral solutions of ibuprofen administered in more than three doses per day using a graduated pipette of 10mg/kg (other than Advil).†</p> <p>AI-6. Opiates to treat migraine attacks.*</p>	<p>AO-1. Failure to give sugar solution to new-born babies and infants under 4 months old 2 min prior to venipuncture.</p> <p>AO-2. Failure to give an osmotic laxative to patients being treated with morphine for a period of more than 48 hours.</p>
B: urinary infections	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>BI-1. Nitrofurantoin used as a prophylactic.*</p> <p>BI-2. Nitrofurantoin used as a curative agent in children under 6 years of age or indeed any other antibiotic if avoidable.*</p> <p>BI-3. Antibiotic prophylaxis following an initial infection without complications (except in the case of uropathy).*</p> <p>BI-4. Antibiotic prophylaxis in the case of asymptomatic bacterial infection (except in the case of uropathy).*</p>	
C: vitamin supplements and antibiotic prophylaxis	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>CI-1. Fluoride supplements prior to 6 months of age. †*</p>	<p>CO-1. Insufficient intake of vitamin D. Minimum vitamin D intake:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Breastfed baby=1000–1200 IU/day. ▶ Infant <18 months of age (milk enriched with vitamin D)=600–800 IU/day. ▶ Child aged between 18 months and 5 years, and adolescents aged between 10 years and 18 years: two quarterly loading doses of 80 000–100 000 IU/day in winter (adolescents can take this as one dose). <p>CO-2. Antibiotic prophylaxis with phenoxymethylpenicillin (Oracilline) starting from 2 months of age and lasting until 5 years of age for children with sickle-cell anaemia: 100 000 IU/kg/day (in two doses) for children weighing 10 kg or less and 50 000 IU/kg/day for children weighing over 10 kg (also in two doses).*</p>
D: mosquitos	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>DI-1. The use of skin repellents in infants less than 6 months old and picardin in children less than 24 months old.</p> <p>DI-2. Citronella (lemon grass) oil (essential oil).</p> <p>DI-3. Anti-insect bracelets to protect against mosquitos and ticks.</p> <p>DI-4. Ultrasonic pest control devices, vitamin B1, homeopathy, electric bug zappers and sticky tapes without insecticide.</p>	<p>DO-1. DEET '30%' (max) before 12 years old. '50%' (max) after 12 years old.</p> <p>DO-2. IR3535 '20%' (max) before 24 months old. '35%' (max) after 24 months old.</p> <p>DO-3. Mosquito nets and clothes treated with pyrethroids.</p>
Digestive Problems	
E: nausea, vomiting or gastro-oesophageal reflux	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>EI-1. Metoclopramide.*†</p> <p>EI-2. Domperidone.*†</p> <p>EI-3. Gastric antisecretory drugs to treat gastro-oesophageal reflux, dyspepsia, the crying of new-born babies (in the absence of any other signs or symptoms), as well as faintness in infants.*</p> <p>EI-4. The combined use of proton pump inhibitors and NSAIDs, for a short period of time, in patients without risk factors.*</p> <p>EI-5. Oral administration of an intravenous proton pump inhibitor (notably by nasogastric tube).*</p> <p>EI-6. The use of type H2 antihistamines for long periods of treatment.* †</p> <p>EI-7. Erythromycin as a prokinetic agent.*</p> <p>EI-8. The use of setrons (5-HT3 antagonists) for chemotherapy-associated nausea and vomiting.*</p>	<p>EO-1. Oral rehydration solution in the event of vomiting.*</p>

Continued

Table 1 Continued

F: diarrhoea	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>FI-1. Loperamide before 3 years of age.*†</p> <p>FI-2. Loperamide in the case of invasive diarrhoea.*</p> <p>FI-3. The use of diosmectite (Smecta) in combination with another medication.*†</p> <p>FI-4. The use of <i>Saccharomyces boulardii</i> (Ultralevure) in powder form, or in a capsule that has to be opened prior to ingestion, to treat patients with a central venous catheter or an immunodeficiency.*</p> <p>FI-5. Intestinal antiseptics.*†</p>	<p>FO-1. Oral rehydration solution in the event of diarrhoea.*</p>
ENT, pulmonary Problems	
G: cough	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>GI-1. Pholcodine.*†</p> <p>GI-2. Mucolytic drugs, mucokinetic drugs or heliocidine before 2 years of age.*†</p> <p>GI-3. Alimemazine (Theralene), oxememazine (Toplexil), promethazine (Phenergan) and other types.*†</p> <p>GI-4. Terpene-based suppositories.*†</p>	<p>GO-1. Failure to propose a whooping cough booster vaccine for adults who are likely to become parents in the coming months or years (only applicable if the previous vaccination was more than 10 years ago). This booster vaccination should also be proposed to the family of expectant parents and those in contact with them (parents, grandparents, nannies/child minders).</p>
H: bronchiolitis in infants	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>HI-1. Beta2 agonists, corticosteroids to treat an infant's first case of bronchiolitis.*</p> <p>HI-2. H1-antagonists, cough suppressants, mucolytic drugs or ribavirin to treat bronchiolitis.*</p> <p>HI-3. Antibiotics in the absence of signs indicating a bacterial infection (acute otitis media, fever and so on).*</p>	<p>HO-1. 0.9% NaCl to relieve nasal congestion (not applicable if nasal congestion is already being treated with 3% NaCl delivered by a nebulizer).*</p> <p>HO-2. Palivizumab in the following cases: (1) Babies born both at less than 35 weeks of gestation and less than 6 months prior to the onset of a seasonal RSV epidemic. (2) Children less than 2 years old who have received treatment for bronchopulmonary dysplasia in the past 6 months. (3) Children less than 2 years old suffering from congenital heart disease with haemodynamic abnormalities.</p>
I: ENT infections	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>II-1. An antibiotic other than amoxicillin as a first-line treatment for acute otitis media, strep throat or sinusitis (provided that the patient is not allergic to amoxicillin). An effective dose of amoxicillin for an pneumococcal infection is 80–90 mg/kg/day and an effective dose for a streptococcal infection is 50 mg/kg/day.*</p> <p>II-2. Antibiotic treatment for a sore throat, without a positive rapid diagnostic test result, in children more than 3 years old.*</p> <p>II-3. Antibiotics for nasopharyngitis, congestive otitis, sore throat before 3 years of age or laryngitis; antibiotics as a first-line treatment for acute otitis media showing few symptoms after 2 years of age.*</p> <p>II-4. Antibiotics to treat otitis media with effusion (OME), except in the case of hearing loss or if OME lasts for more than 3 months.*</p> <p>II-5. Corticosteroids to treat acute suppurative otitis media, nasopharyngitis or strep throat.*</p> <p>II-6. Nasal or oral decongestant (oxymetazoline (Aturgyl), pseudoephedrine (Sudafed), naphazoline (Derinox), ephedrine (Rhinamide), tuaminoheptane (Rhinofluimicil) and phenylephrine (Humoxal)).*†</p> <p>II-7. H1-antagonists with sedative or atropine-like effects (pheniramine and chlorpheniramine) or camphor; inhalers, nasal sprays or suppositories containing menthol (or any terpene derivatives) before 30 months of age.*†</p> <p>II-8. Ethanolamine tenoate (Rhinotrophyll) and other nasal antiseptics.*†</p> <p>II-9. Ear drops in the case of acute otitis media.*</p>	<p>IO-1. Doses in mg for drinkable (solutions of) amoxicillin or josamycin.*†</p> <p>IO-2. Paracetamol combined with antibiotic treatment for ear infections to relieve pain.*</p>
J: asthma	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
<p>JI-1. Ketotifen and other H1-antagonists, and sodium cromoglycate.*</p> <p>JI-2. Cough suppressants.*</p>	<p>JO-1. Asthma inhaler appropriate for the child's age.</p> <p>JO-2. Preventative treatment (inhaled corticosteroids) in the case of persistent asthma.*</p>

Continued

Table 1 Continued

Dermatological problems	
K: acne vulgaris	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
KI-1. Minocycline.*† KI-2. Isotretinoin in combination with a member of the tetracycline family of antibiotics.*† KI-3. The combined use of an oral and a local antibiotic.* KI-4. Oral or local antibiotics as a monotherapy (not in combination with another drug).* KI-5. Cyproterone+ethinylestradiol (Diane 35) as a contraceptive to allow isotretinoin per os.*† KI-6. Androgenic progestins (levonorgestrel, norgestrel, norethisterone, lynestrol, dienogest, contraceptive implants or vaginal rings).*	KO-1. Contraception (provided with a logbook/diary) for menstruating girls taking isotretinoin. KO-2. Topical treatment (benzoyl peroxide, retinoids or both) in combination with antibiotic therapy.*
L: scabies	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
	LO-1. A second dose of ivermectin 2 weeks after the first.* LO-2. Decontamination of household linen and clothes and treatment for other family members.
M: lice	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
MI-1. The use of aerosols for infants, children with asthma or children showing asthma-like symptoms such as dyspnoea.	
N: ringworm	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
NI-1. Treatment other than griseofulvin for <i>Microsporum</i> .*	NO-1. Topical treatment combined with an orally administered treatment.* NO-2. Griseofulvin taken during a meal containing a moderate amount of fat.*†
O: impetigo	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
OI-1. The combination of locally applied and orally administered antibiotics.* OI-2. Fewer than two applications per day for topical antibiotics.* OI-3. Any antibiotic other than mupirocin as a first-line treatment (except in cases of hypersensitivity to mupirocin).*	
P: herpes simplex	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
PI-1. Topical agents containing corticosteroids.* PI-2. Topical agents containing acyclovir before 6 years of age.*†	PO-1. Paracetamol during an outbreak of herpes.* PO-2. Orally administered acyclovir to treat primary herpetic gingivostomatitis.*
Q: atopic dermatitis	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
QI-1. A strong topic steroid (clobetasol propionate 0.05% Dermoal, betamethasone dipropionate Diprosone) applied to the face, armpits or groin and to the backside of babies or young children.* More than one application per day of a topical steroid, except in cases of severe lichenification.* QI-2. Local or systemic antihistamine during treatment of outbreaks.* QI-3. Topically applied 0.03% tacrolimus before 2 years of age.*† Topically applied 0.1% tacrolimus before 16 years of age. QI-4. Oral corticosteroids to treat outbreaks.*	
Neuropsychiatric, epilepsy disorders	
R: epilepsy	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
RI-1. Carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine or vigabatrin in the case of myoclonic epilepsy.* RI-2. Carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine or vigabatrin in the case of epilepsy with absence seizures (especially for childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy).* RI-3. Levetiracetam, oxcarbamazepine in millilitre or in milligram without systematically writing XX mg per Y mL.*†	

Continued

Table 1 Continued

S: depression	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
SI-1. An SSRI antidepressant other than fluoxetine as a first-line treatment (in the case of pharmacotherapy).* SI-2. Tricyclic antidepressants to treat depression.*	
T: nocturnal enuresis	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
TI-1. Desmopressin administered by a nasal spray.*† Desmopressin in the case of daytime symptoms. TI-2. An anticholinergic agent used as a monotherapy in the absence of daytime symptoms.* TI-3. Tricyclic agents in combination with anticholinergic agents.*† TI-4. Tricyclic agents as a first-line treatment.*	
U: anorexia	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
UI-1. Cyproheptadine (Periactin) and clonidine.*†	
V: attention deficit disorder with or without hyperactivity	
<i>Inappropriate prescriptions</i>	<i>Omissions</i>
VI-1. Pharmacological treatment before age 6 years (before school), except in severe cases.* VI-2. Antipsychotic drugs to treat attention deficit disorder without hyperactivity.* VI-3. Slow release methylphenidate as two doses per day, rather than only one dose.*†	
VO-1. Recording a growth chart (height and weight) if the patient is taking methylphenidate.*	

*Criteria analysed in emergency department.

†Criteria analysed in community pharmacy.

ENT: ear, nose and throat.

Only drugs that did not require an assessment of diagnosis (eg, domperidone, metoclopramide...) were included (table 1) (28 criteria/101).

Among the five criteria including analgesics and antipyretics, only three were evaluated due to an overwhelming number of prescriptions and their association with many diseases. Pathologies analysed by POPI were the same in ED and in community. Summary of data and inclusion criteria are detailed in online supplementary appendix 1.

We consulted the software used by the ED by searching either: (1) per drug and by therapeutic class extension and (2) by main diagnosis for which a POPI item could matched. In each case, data were collected regardless of whether there was a PIM/PPO.

Statistical analysis

Data were presented as continuous variables (age, number of prescriptions by patient and number of medications per prescription) and were presented as median and IQR (25th–75th percentiles) or mean (SD), minimum and maximum depending on normal distribution.

Mixed effects logistic regression modelling for repeated measurements was applied to identify factors associated with PIM and PPO (yes/no) in the hospital and community settings. Unit of analysis was 'the prescription'.

Univariate models were performed using different candidate factors as:

- ▶ For model performed with hospital data: sex and age (0 days–2 years, 2–6 years, 6–12 years and 12–18 years).
- ▶ For model performed with community data: age (0 days–2 years, 2–6 years, 6–12 years and 12–18 years) and number of medications (drugs) per prescription.

The model was constructed using the parameters of the univariate analysis, which showed at least a trend towards significance, with a cut-off of $p=0.2$. ORs with 95% CIs were estimated. Statistical significance was established at $p<0.05$. SPSS V.22 software and SAS V.9.4 were used for analysis.

Patient and public involvement

No patient and public involvement.

RESULTS

In the ED, 18562 prescriptions for 15973 patients were analysed. Around 11500 prescriptions were reviewed manually concerning 9500 patients. Among the patients, 29% had at least two visits in 6 months. In the CP, 4780 prescriptions for 2225 patients were evaluated (figure 1). In ED and CP, 53% of patients had been issued one prescription, 21% with two and 26% with three or more prescriptions. The population's characteristics and the frequency of pathologies were presented in table 2. Distribution of number of prescriptions by age category was described in the figure 2.

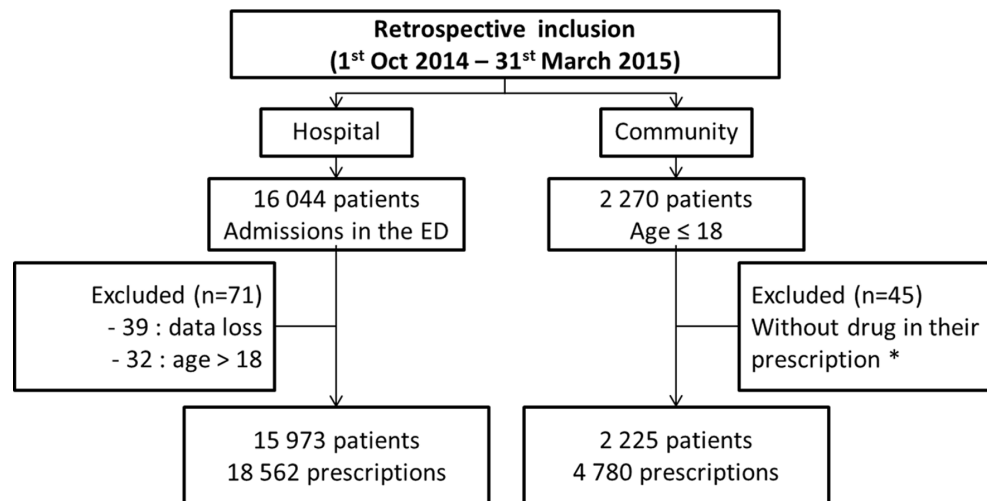


Figure 1 Flow chart indicating the course of the study. *Prescriptions with only one medical device, dietary supplement or hygiene product. ED, emergency department.

In the hospital, POPI identified 541 PIMs in 2.9% of the prescriptions analysed. They were detected in 3.3% of the patients (n=530). PPOs were detected in 2.3% of prescriptions for 2.7% of patients. In the community, PIMs and PPOs represented 12.3% and 6.1% of all prescriptions, affecting 26.4% and 11.3% patients, respectively (table 3).

Table 4 presents the prevalence of PIMs (or PPOs) in the ED in patients with the targeted disorders. Patients with the targeted disorders represent the individuals who were at risk of each PIM/PPO. Table 5, however, presents the PIMs (or PPOs) as a proportion of the total number of PIMs (or PPOs) in the CP. Respiratory and

digestive diseases had the highest rate of PIM in hospital and CP. For various illnesses, we removed one criterion involving medicines containing codeine because of their new contraindication in children under 12 years old.³⁸ However, the prescription of codeine was observed in 18 cases. According to our comparison of PIMs detectable in both settings, out-of-hospital medication always presents with higher prevalence of PIMs (figure 3).

The analysis of criterion regarding the prescription of amoxicillin in milligram (IO-1) was not possible due to the fact that this drug is prescribed in great quantity. Among 100 prescriptions randomly assessed in hospital extractions, 97 prescriptions were inappropriate. Nonetheless, one analysis on acute otitis media alone identified a rate of 99.5% (807/811) of prescriptions issued without specification of the doses in milligram for oral amoxicillin. In community care, this was observed in 97% of prescriptions, in 13.2% of patients (table 5).

PIMs classed by age are presented in the figure 4. Potential factors associated with PIM or PPO are presented in online supplementary appendix 2a, b. On univariate analysis, only age was associated with risk of PIM or PPO in hospital setting. In a community setting, the number of drugs per prescription and different age categories were found to be significantly associated with a higher risk of PIM or PPO on univariate analysis. With a multivariable logistic regression model, the same results were obtained.

DISCUSSION

This is the first study to observe the prevalence of PIMs and PPOs in a paediatric population. In the literature, such tools focused on detecting PIMs/PPOs in a geriatric population.^{22 23 39 40} The two populations are not comparable. Respiratory and digestive pathologies are typical in children and are not so in geriatric

Table 2 Characteristics of the study population

Population characteristics	Hospital (n=15 973)	Community (n=2 225)
Age (years) mean (SD)	4.9 (4.5)	7.9 (5.3)
Min - max	0–18	0–18
Female gender, n (%)	8769 (54.9)	NA
Number of prescriptions/ patient mean (SD)	1.4 (0.9)	2.2 (1.9)
Min - max	1–12	1–16
Number of drugs per prescription mean (SD)	NA	2.4 (1.6)
Min - max		1–22
Number of prescriptions by pathology, n (%)		
Digestive disorders	2728 (14.7)	NA
ENT-Pulmonary disorders	8397 (45.2)	NA
Dermatological disorders	604 (3.3)	NA
Neuropsychiatric disorders	242 (1.3)	NA
Other illnesses**	6591 (35.5)	NA

*For example, traumatic injury, pain and sickle cell disease.
ENT, ear, nose and throat; NA, not available.

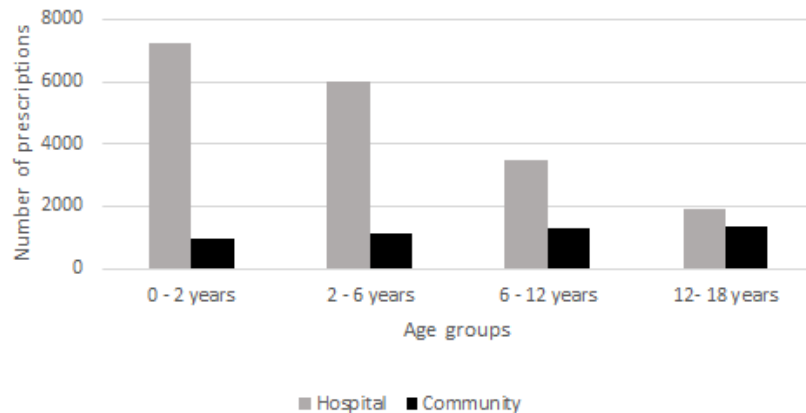


Figure 2 Distribution of number of prescriptions according to age category in hospital and community settings.

populations, which are more concerned by cardiovascular and nervous central system diseases.^{22 23 41}

Domperidone was frequently prescribed in a community setting, yet this drug is responsible for cardiac adverse effects such as QT prolongation. This side effect is described in the literature in adult populations and paediatric populations. The detection of this prescription will enable us to avoid cardiac risks.^{42–47}

Prevalence of beta2 agonists or corticosteroids in an infant's first case of bronchiolitis is 6.4% (25/386 cases), lower than that observed in a study of another French area in 2012 (41%).^{48–50} The use of beta2 agonists in a first case of bronchiolitis has no impact on oxygen saturation, length of hospitalisation or length of illness. They concurrently cause side effects as tachycardia, oxygen saturation and tremors.⁵¹ Implementation of guidelines has permitted to decrease beta2 agonist and corticosteroid use in a French hospital without increase morbidity.⁵²

Unnecessary exposure to cough suppressants, pholcodine, nasal or oral decongestants was also observed frequently in this sector.⁵³ In Norway, all drugs containing pholcodine were refused marketing authorisation in March 2007. As of this date, a decrease in sensitisation to suxamethonium used in anaesthesia and a decrease of 30%–40% cases of anaphylaxis was identified.⁵⁴

Our tool enabled us to detect rare PIMs that carry heavy consequences, such as opioid use for migraines. The use of opioids for this disease induces a transition from episodic to chronic headaches and an increase of sensitivity to pain.^{55–57}

Overuse of medication, in particular opioids, could contribute to the chronicity of headaches in 20%–30% of children and adolescents with chronic daily headaches.⁵⁷

In the management of diarrhoea caused by gastroenteritis in hospitals, our study found that it was common to omit to prescribe oral rehydration solution (ORS): 14% (237/1643 cases). Even so, this rate

is lower than that found in another national study in 2007 (29%).⁵⁸ However, ORSs prevent hospitalisation in cases of acute gastroenteritis. In the UK, the use of ORSs has enabled a decrease from 300 deaths/year in 1970s to 25 deaths/year in 1980s.^{59 60} The need for ORS prescriptions was confirmed by the recommendation of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition in 2014.⁶¹

As estimated, children aged between 0 years and 12 years have the highest risk of presenting with a PIM, according to a multivariate analysis. No PIMs or PPOs were detected for patients aged less than 28 days. As we know, they are also affected by off-label drug prescriptions, which is consistent with reports from other sources.^{62 63} As with geriatrics, an increase in the number of medications used can be associated with

Table 3 Potentially inappropriate medications (PIMs) and potential prescription omissions (PPOs) identified by POPI

	Hospital N (%)	Community N (%)
Number of prescriptions (N)	18 562	4780
PIMs identified per prescription		
1	519 (2.8)	551 (11.5)
2	11 (0.1)	37 (0.8)
Prescriptions with at least one PIM	530 (2.9)	588 (12.3)
PPOs identified per prescription		
1	424 (2.3)	293 (6.1)
Number of patients (N)	15 793	2225
Patients with at least one PIM	530 (3.3)	588 (26.4)
Patients with at least one PPO	424 (2.7)	251 (11.3)
POPI, Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription.		

Table 4 Prevalence of PIMs and PPOs identified by POPI in hospital

Criteria	No. of PIMs	No. of patients with the targeted disorders*	% of PIMs in patients with the targeted disorders
PIMs	541	7304	7.4%
<i>Various illnesses</i>	3	64	4.6%
AI-6 Opiates to treat migraine attacks	3	64	4.6%
<i>Digestive disorders</i>	56	1956	2.8%
EI-2 Domperidone	28	1956	1.4%
FI-3 The use of diosmectite (Smecta) in combination with another medication.	27	1956	1.4%
EI-1 Metoclopramide	1	1956	<0.1%
<i>ENT-Pulmonary disorders</i>	472	5163	9.1%
II-4 Antibiotics to treat acute suppurative otitis media and so on.	2	7	28.6%
II-2 Antibiotic treatment for a sore throat, without a positive RDT.	23	160	14.4%
II-9 Ear drops in the event of acute otitis media.	86	1083	7.9%
HI-1 Beta2 agonist, corticosteroids to treat an infant's first case of bronchiolitis.	25	386	6.4%
II-5 Corticosteroids to treat acute suppurative otitis media and so on.	190	3616	5.2%
II-1 An antibiotic other than amoxicillin as a first-line treatment.	59	1259	4.7%
JI-1 H1-antagonist to treat asthma.	9	802	1.1%
II-8 Tenoate etanolamine (Rhinotrophy) and other nasal antiseptics.	21	2455	0.8%
II-3 Antibiotics for nasopharyngitis.	26	3444	0.7%
GI-3 Alimemazine (Theralene), oxomemazine (Toplexil) and so on.	18	2585	0.7%
JI-2 Cough suppressants to treat asthma.	5	802	0.6%
HI-2 H1-antagonists, cough suppressants and so on to treat bronchiolitis.	2	386	0.5%
II-7 H1-antagonists with sedative or atropine-like effects.	4	2585	0.2%
GI-2 Mucolytics drugs, mucokinetics drugs or helicidine before 2 years of age.	1	2585	<0.1%
II-6 Nasal or oral decongestant and so on.	1	2455	<0.1%
<i>Dermatological disorders</i>	10	100	10%
OI-1 A combination of locally applied and orally administered antibiotics.	9	32	28.1%
PI-2 Topical agents containing acyclovir administered to a child under 6 years of age.	1	68	1.5%
	No. of PPO	No. of patients with the targeted disorders*	% of PPOs in patients with the targeted disorders
PPOs	424	4508	9.4%
<i>Digestive disorders</i>	372	1956	19.0%
EO-1 Oral rehydration solution in the event of vomiting.	135	313	43.1%
FO-1 Oral rehydration solution in the event of diarrhoea.	237	1643	14.4%
<i>ENT-Pulmonary disorders</i>	51	1469	3.5%
HO-1 0.9% NaCl to relieve nasal congestion and so on.	38	386	9.8%
IO-2 Acetaminophen combined with antibiotic treatment for ear infections and so on.	13	1083	1.3%
<i>Dermatological disorders</i>	1	3	33.3%
NO-2 Griseofulvin taken during a meal containing a moderate amount of fat.	1	3	33.3%

*The number of patients with the targeted disorder corresponds to patients with clinical situations at risk of PIM or PPO.
%, Percentage calculated by the number of PIMs or PPO detected from the total number of analyzable cases; ENT, ear, nose and throat; PIMs, potentially inappropriate medicines; PPOs, potentially prescribing omissions; RDT, rapid diagnostic test.

Table 5 Most frequently occurring PIMs and PPOs identified by POPI in community setting

Criteria	Proportion of PIMs per disorder according to total number of PIMs or PPOs, N (%)
Total number of PIMs, n=625	
Various illnesses	15 (2.4)
AI-5: oral solutions of ibuprofen administered in more than 3 doses and so on.	7 (1.1)
CI-1: fluoride supplements prescribed to infants under 6 of age.	5 (0.8)
AI-4: the combined use of two NSAIDs	3 (0.5)
Digestive disorders	201 (32.2)
EI-2: domperidone	152 (24.3)
FI-3: the use of diosmectite (Smecta) in combination with another medication.	35 (5.6)
FI-5: intestinal antiseptics.	9 (1.5)
EI-1: metoclopramide	2 (0.3)
EI-6: the use of type H2 antihistamines for long periods of treatment.	2 (0.3)
FI-1: loperamide before 3 years of age.	1 (0.2)
ENT-Pulmonary disorders	403 (64.4)
GI-3: alimemazine (Theralene), oxomemazine (Toplexil) and so on.	202 (32.2)
GI-1: pholcodine	81 (13.0)
II-8: etanolamine tenoate (Rhinotrophy) and other nasal antiseptics.	96 (15.3)
II-6: nasal or oral decongestant and so on.	20 (3.2)
GI-2: mucolytic drugs, mucokinetic drugs or helicidine prescribed to a child under 2 years of age.	3 (0.5)
GI-4: terpene-based suppositories.	1 (0.2)
Dermatological disorders	1 (0.2)
PI-2: topical agents containing acyclovir prescribed to a child under 6 years of age.	1 (0.2)
Neuropsychiatric disorders	5 (0.8)
RI-3: levetiracetam in millilitre or in milligram prescribed without systematically indicating XX mg per Y mL.	5 (0.8)
	Proportion of PPOs per disorder according to total number of PIMs or PPOs, N (%)
PPOs, n = 293	
ENT infections	
IO-1: dose in milligram for oral (solution of) amoxicillin and so on, N (%)	293 (100)

%, percentage of PIMs or PPOs calculated from the total number of PIMs or PPO detected; ENT, ear, nose and throat; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PIMs, potentially inappropriate medicines; POPI, Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription; PPOs, potentially prescribing omissions.

PIM.²³ Prescriptions issued from hospitals elicit fewer PIMs than those issued by the community. The main reason for this is that many drugs are not available in our hospital, such as cough suppressants, Rhinotrophy (tenoate ethanolamine), domperidone and so on. This shows that many PIMs are preventable in a hospital settings. An efficient method for the prevention of PIM could be to focus on the prescribing habits of physicians and thus have an impact on the selection of drugs, thereby reducing the rate of PIM.

The data were extracted from a CP and the ED of a mother-child hospital during the winter months. The data focus on winter epidemics. An analysis of the year in its entirety would have found other PMIs/PPOs concerning different pathologies or events related to travel. While the Robert-Debré hospital offers subspecialised hospitalisation services (cardiology, nephrology, haematology and so on), the ED drains the more general activity. Likewise, the data coming from the CP provide a representative image

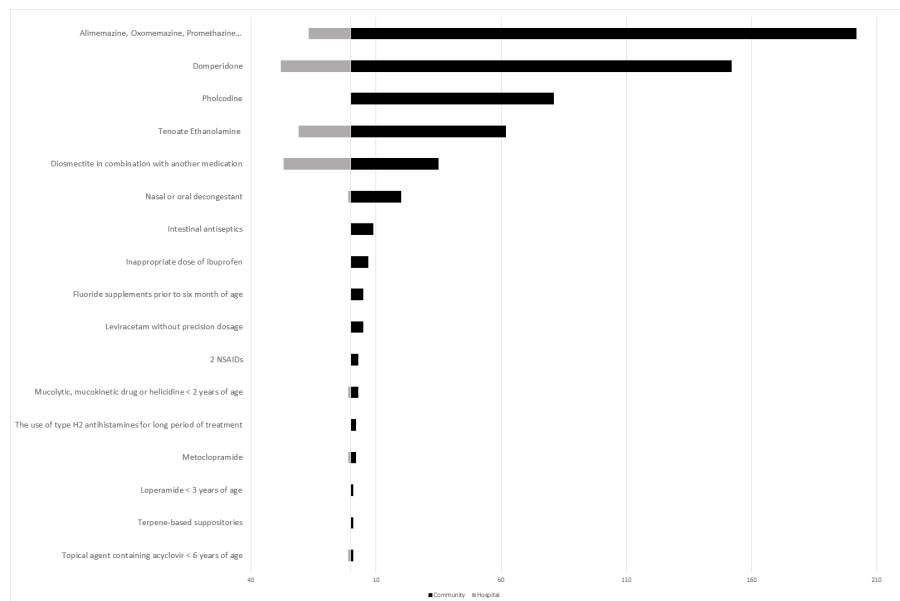


Figure 3 Comparison of PIMs detected in hospital and in outpatient care. NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drug; PIMs, potentially inappropriate medicines.

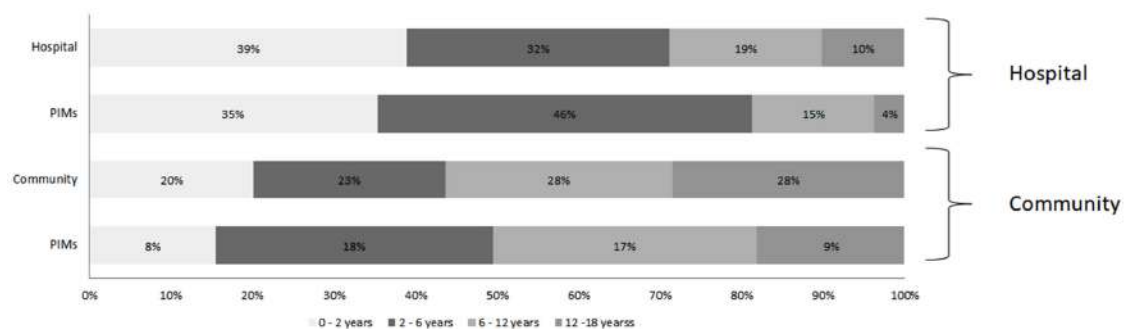


Figure 4 Total prescription and PIMs in both hospital and outpatient care: percentage distribution by age group. PIMs, potentially inappropriate medicines.

of the paediatric prescriptions that could be found in other French pharmacies. Concerning a generalisation of our data to other countries, a study is in progress to specify which POPI items could be applicable internationally.

Our study has several limitations. First, it is a retrospective and monocentric study; the result in hospital could be underestimated. In addition, several criteria could not be analysed due to the large number of prescriptions (eg, those for fever or pain that are associated with many diseases) or absence of certain pathologies (mosquitos, lice, hyperactivity and so on). All drugs were not evaluated. Antibiotic prophylaxis, vitamin supplements, propositions for vaccination and so on can only be analysed in prospective studies. The lack of clinical information is the main limitation in detection in a community setting. This also constitutes a challenge for pharmaceutical care review in elderly

patients.⁶⁴ However, a certain amount of PIM was identified using POPI. Our study showed that there are many criteria that are easily identifiable and that could be detected without accessing clinical information. Moreover, community pharmacists, in their practice, can extrapolate diagnoses from their experience, from common indications or by interviewing their patients. The study presents a limitation regarding the URQUAL software, from which the number of medications per prescription could not be extracted.

This is the first study that permits an evaluation of the prevalence of PIM and PPO in paediatrics prescription. The detection of PIMs/PPOs would improve patient care and prevent hospitalisation and ADRs. A stepped wedge randomised cluster multicentre study will be conducted to prove if POPI decreases number of PIM and PPO. It is also necessary to evaluate the impact of this tool on reducing adverse drugs events,

both in consultation or hospitalisation. The impact of pharmacists in providing appropriate prescriptions should be also evaluated. Subsequently, this tool may be offered to several professional societies such as the French Society for Pediatricians and the French Society of Clinical Pharmacy to make its use more widespread. The tool should be regularly updated to reflect recent events and to specify certain criteria.

To facilitate its use, this tool can be presented as a mobile app, a small handbook or installed into prescription software. In summary, we hope that POPI could be a practical option used to reduce medication errors and to improve the suitability of prescriptions. It provides rapid detection of PIM and PPO and can also open up discussion on the relationship between doctor and pharmacist to remedy the issues at hand.⁶⁵

CONCLUSION

Our study was carried out in two sectors, hospital and community, and provides a global view of PIM and PPO in paediatric patients. POPI has a clinical impact and plays a role in improving prescription quality in various sectors and patient care. POPI should be applied in different services to deepen and reinforce its utilisation. A prospective and multicentre study should be conducted to evaluate its impact and benefit in clinical practice.

Author affiliations

¹Department of Pharmacy, AP-HP, Robert-Debré Hospital, Paris, France

²UMR-S1123, ECEVE; Inserm U1123, INSERM, Paris, Île-de-France, France

³Emergency Unit, AP-HP, Necker Hospital, Paris, Île-de-France, France

⁴Emergency unit, AP-HP, Robert-Debré Hospital, Paris, Île-de-France, France

⁵Pharmacy, Albaret Pharmacy, Cesson, France

⁶Clinical Pharmacy, Paris Descartes University, Paris, Île-de-France, France

⁷Clinical Epidemiology Unit, Robert-Debré Hospital, Paris, Île-de-France, France

⁸CIC-EC 1426, AP-HP, Robert-Debré Hospital, Paris, Île-de-France, France

⁹Laboratoire Educations et Pratiques de Santé, Paris XIII University, Bobigny, France

¹⁰Groupe Pédiatrie, Société Française de Pharmacie Clinique, Paris, France

Acknowledgements We would like to thank the Emergency Department of Robert-Debré Hospital and the Albaret Pharmacy community for their data support. We would also like to thank the French Society of Clinical Pharmacy (paediatric group) for their support.

Contributors SP-L and AB-A conceptualised and designed the study, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript as submitted. RB and PKHN carried out analyses, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted. XB, TW and OB reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted. FA and PA supplied data from hospital and community pharmacy and reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent Not required.

Ethics approval This project was approved by the local research ethics committee (n°2015/218).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement We have no additional unpublished data.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, *et al*. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother* 2010;44:957–63.
- Chrischilles EA, VanGilder R, Wright K, *et al*. Inappropriate medication use as a risk factor for self-reported adverse drug effects in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1000–6.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, *et al*. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29–34.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, *et al*. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114–20.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:795–801.
- Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011;96:590–5.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, *et al*. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77–83.
- dos Santos DB, Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:635–40.
- Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, *et al*. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:801–10.
- Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, *et al*. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med* 2013;11:237.
- de Vries TW, van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child* 2016;101:968–70.
- Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child* 2016;101:365–70.
- Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1321–8.
- Reidenberg MM. Can the selection and use of essential medicines decrease inappropriate drug use? *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:581–3.
- Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, *et al*. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36:632–8.
- others LS; Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, *et al*. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–32.
- Naugler CT, Brymer C, Stolee P, *et al*. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:103–7.
- Samsa GP, Hanlon JT, Schmadre KE, *et al*. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 1994;47:891–6.
- Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, *et al*. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de Médecine Interne* 2009;30:592–601.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, *et al*. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72–83.

22. 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 Ageing* 2008;37:673-9.
23. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1175-88.
24. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging* 2014;31:291-8.
25. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936-47.
26. Yayla ME, Bilge U, Binen E, et al. The use of START/STOPP criteria for elderly patients in primary care. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:1-4.
27. Borges EP, Morgado M, Macedo AF. Prescribing omissions in elderly patients admitted to a stroke unit: descriptive study using START criteria. *Int J Clin Pharm* 2012;34:481-9.
28. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36:632-8.
29. Dedhiya SD, Hancock E, Craig BA, et al. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:562-70.
30. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.
31. Hébert G, Prot-Labarthe S, Tremblay M-E, et al. La pédiatrie. toujours exclue de l'innovation pharmaceutique ? *Arch Pédiatrie* 2014;21:245-50.
32. Benavides S, Huynh D, Morgan J, et al. Approach to the pediatric prescription in a community pharmacy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG* 2011;16:298-307.
33. Mercier J, Morin L, Prot-Labarthe S. *Les erreurs de prescription et leurs conséquences*, 2010.
34. Risk R, Naismith H, Burnett A, et al. Rational prescribing in paediatrics in a resource-limited setting. *Arch Dis Child* 2013;98:503-9.
35. Choonara I. Rational prescribing is important in all settings. *Arch Dis Child* 2013;98:720.
36. Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, et al. «POPI; pédiatrie: omissions et prescriptions inappropriées». Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2011;18:1231-2.
37. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, et al. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* 2014;9:e101171.
38. European Medicines Agency. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. 2015 <http://www.ema.europa.eu>.
39. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
40. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
41. Caillère N, Caserio-Schonemann C, Oucour R. (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) *Résultats nationaux 2004/2011*, 2011.
42. Rocha CM, Barbosa MM. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatr Cardiol* 2005;26:720-3.
43. Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf* 2010;5:257-62.
44. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, et al. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008;153:663-6.
45. Domperidone: QT prolongation in infants. *Prescrire Int* 2011;20:14.
46. Caraballo L, Molina G, Weitz D, et al. Proarrhythmic effects of domperidone in infants: a systematic review]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp* 2014;38:438-44.
47. Rochoy M, Auffret M, Béné J, et al. [Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:1-8.
48. Branchereau E, Branger B, Launay E, et al. Management of bronchiolitis in general practice and determinants of treatment being discordant with guidelines of the HAS]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2013;20:1369-75.
49. Bronchiolitis in children | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE. <http://www.nice.org.uk/guidance/NG9/chapter/1-recommendations> (accessed 22 Jun 2015).
50. Conférence de Consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. 2000 <http://www.has-sante.fr>.
51. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001266. CD001266. doi.
52. Prescrire La Revue. 2014. <http://www.prescrire.org/fr/>
53. de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, et al. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017;72:813-9.
54. Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, et al. Choosing wisely in headache medicine: the American Headache Society's list of five things physicians and patients should question. *Headache* 2013;53:1651-9.
55. Casucci G, Cevoli S. Controversies in migraine treatment: opioids should be avoided. *Neurol Sci* 2013;34 Suppl 1(Suppl 1):S125-8.
56. Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009;142:179-82.
57. Piazza F, Chiappetti M, Maffioletti E, et al. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache* 2012;52:1506-10.
58. Martinot A, Pruvost I, Aurel M, et al. [Improvement in the management of acute diarrhoea in France?]. *Arch Pediatr* 2007;14 Suppl 3(Suppl 3):S181-5.
59. Walker-Smith JA. Management of infantile gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990;65:917-8.
60. Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a systematic review of published research. *Arch Dis Child* 1998;79:279-84.
61. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
62. Joret P, Prot-Labarthe S, Brion F, et al. Caractérisation des indications hors AMM en pédiatrie: analyse descriptive de 327 lignes de prescriptions dans un hôpital pédiatrique. *Pharm Hosp Clin* 2014;49:e151-2.
63. Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-90.
64. Ryan C, O'Mahony D, O'Donovan DO, et al. A comparison of the application of STOPP/START to patients' drug lists with and without clinical information. *Int J Clin Pharm* 2013;35:230-5.
65. Gillespie U, Alssaad A, Hammarlund-Udenaes M, et al. Effects of Pharmacists' Interventions on Appropriateness of Prescribing and Evaluation of the Instruments' (MAI, STOPP and STARTs') Ability to Predict Hospitalization-Analyses from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2013;8:e62401.

Appendix 1 : Description of inclusion/exclusion criteria, data collected and POPI criteria analyzed among the two cohorts

	Hospital	Community
Inclusion criteria	Patient under 18 years old Patient with one or more medicine prescriptions	Patient under 18 years old Patient with one or more medicine prescriptions
Exclusion criterion	Inaccessible medical records for patients	Prescription without any drug prescribed
Software extracted	Urqual [®]	Opus [®]
Data collected	Age Sex Weight Current diagnosis Number of prescriptions	Age Number of prescriptions Number of drugs per prescription
Number of POPI items analyzed (among the 102 criteria)	82	28 (items usable for retrospective analysis if no diagnostic available)

Appendix 2a : Univariate and multivariate analysis to determine factors associated with PIM according to POPI criteria

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR* [CI 95%]	p-value	OR* [CI 95%]	p-value
Model 1 : Hospital prescription				
Sex				
Male	1			
Female	1.1 [0.9-1.3]	0.3		
Age category				
0-2 years	2.5 [1.6-3.9]	0.0001	2.5 [1.6-3.9]	< 0.001
2-6 years	4.0 [2.5-6.3]	< 0.0001	4.0 [2.5-6.3]	< 0.0001
6-12 years	2.2 [1.4-3.6]	0.0016	2.2 [1.4-3.6]	0.0016
12-18 years	1		1	
Model 2 : Community prescription				
Age category				
0-2 years	0.8 [0.6-1.1]	0.1	0.7 [0.5-1.0]	0.06
2-6 years	2.0 [1.5-2.6]	< 0.0001	1.9 [1.4-2.4]	< 0.0001
6-12 years	1.9 [1.5-2.4]	< 0.0001	1.9 [1.5-2.5]	< 0.0001
12-18 years	1		1	
Number of medications per prescription	1.4 [1.3-1.6]	< 0.001	1.4 [1.3- 1.6]	< 0.0001

* OR : Odds ration, CI : Confidence interval

Appendix 2b : Univariate and multivariate analysis to determine factors associated with PPO according to POPI criteria

Variable		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR* [CI 95%]	p-value	OR* [CI 95%]	p-value
Model 1 : Hospital prescription					
Sex	Male	1			
	Female	1.1 [0.9-1.3]	0.3053		
Age category	0-2 years	1.1 [0.7-1.6]	0.7703	1.1 [0.7-1.6]	0.7703
	2-6 years	1.4 [0.9-2.1]	0.0761	1.4 [0.9-2.1]	0.0761
	6-12 years	1.9 [1.3-2.8]	0.0015	1.9 [1.3-2.8]	0.0015
	12-18 years	1		1	
Model 2 : Community prescription					
Age category	0-2 years	6.1 [2.9-12.7]	< 0.0001	6.1 [2.9-12.9]	< 0.0001
	2-6 years	22.4 [11.4-44.1]	< 0.0001	22.4 [11.3-44.3]	< 0.0001
	6-12 years	9.8 [4.9-19.6]	< 0.0001	10.2 [5.1-20.7]	< 0.0001
	12-18 years	1		1	
Number of medications per prescription		1.2 [1.1-1.3]	< 0.0001	1.2 [1.2- 1.4]	< 0.0001

* OR : Odds ratio, CI : Confidence interval

Chapitre 3

POPI 4 – Évaluation de la concordance inter-évaluateur entre professionnels de santé

3.1 Résumé

L'outil POPI a pour vocation d'être utilisé en ville et à l'hôpital par des médecins ou des pharmaciens. Par conséquent, il doit y avoir un accord substantiel entre les différents professionnels de santé, quel que soit leur mode d'exercice.

L'objectif principal de l'étude POPI 4 était d'évaluer la concordance inter-évaluateur entre les professionnels de santé qui utilisent POPI.

Vingt dossiers ont été tirés au sort parmi les patients admis aux urgences pédiatriques de l'hôpital Robert-Debré parmi les données recueillies durant l'étude POPI 3 [169]. Ces dossiers ne contenaient aucune, une ou plusieurs PI ou OP.

Deux groupes de professionnels de santé ont participé. Un premier groupe (groupe A) comprenait un médecin et un pharmacien ayant participé à la création de l'outil. Ils connaissaient donc bien l'outil. Un deuxième groupe correspondait à des professionnels de santé naïfs de l'outil : médecins, pharmaciens, internes, hospitaliers, libéraux. Ces observateurs ont été sélectionnés selon leur expérience, ancienneté, spécialité et lieu d'exercice afin d'avoir une variété dans les utilisateurs potentiels de POPI.

Les dossiers contenaient les informations suivantes : l'âge, le sexe, le poids, la liste des médicaments prescrits, les antécédents des patients, l'histoire de la maladie et les examens cliniques. Le groupe A a analysé les dossiers et a émis une réponse standard. Ce résultat a été utilisé pour le comparer aux réponses données par les autres professionnels (groupe B).

Cette analyse a permis de montrer un excellent accord inter-juge entre les médecins dans la détection des PI et entre les pharmaciens dans la détection des OP. Les PI et les OP avaient une bonne concordance entre les différents évaluateurs (PI : K médian = 0,80 ; OP : K médian = 0,71).

Cette étude a permis de montrer que l'outil POPI est utilisable par différents professionnels. Néanmoins, il était important d'envisager d'autres études économiques et prospectives pour démontrer l'impact de l'outil POPI.

3.2 Article publié dans IJCP [170]

International Journal of Clinical Pharmacy
<https://doi.org/10.1007/s11096-019-00819-1>

RESEARCH ARTICLE



Interrater reliability of a tool to assess omission of prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics

Aurore Berthe-Aucejo^{1,2} · N. P. K. Khan Nguyen¹ · François Angoulvant^{2,3} · Rym Boulkedid^{2,4} · Xavier Bellettre⁵ · Thomas Weil¹ · Corinne Alberti^{2,4} · Olivier Bourdon^{1,6,7,8} · Sonia Prot-Labarthé^{1,2,6}

Received: 8 October 2018 / Accepted: 28 March 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Background Potentially inappropriate medication (PIM) and potential prescription omission (PPO) are common issues in pharmacotherapy in vulnerable populations. A first tool to assess PIM's and PPO's targeting pediatric populations: POPI «Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions» was created in 2014. **Objective** This study aimed to evaluate inter-rater reliability between healthcare professionals who apply POPI. **Setting:** Mother and child emergency ward of a university hospital. **Method** Twenty cases with or without PIM or PPO were identified in a previous retrospective PIM-PPO prevalence study on 15,973 patients. One doctor and one pharmacist, who participated in the creation of POPI tool, identified PIM and PPO (“gold standard response”). These cases were reviewed independently by eleven clinicians (generalists, pediatricians, pharmacists, residents), with no previous experience of this tool. Interrater agreement was calculated by using the Kappa agreement test. **Main outcome measure:** Inter-clinician agreement. **Results** A high level of agreement of PIM and PPO detection was recorded (PIM: median = 0.80; PPO: median = 0.71). **Conclusion** POPI demonstrated a good interrater reliability. This validation by many clinicians proves that POPI is a reliable tool. Other multicenter and prospective studies should be conducted to evaluate economical and clinical impacts of POPI.

Keywords France · Inappropriate prescription · Inter-rater reliability · Pharmacist · Physician

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11096-019-00819-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Aurore Berthe-Aucejo
aurore.berthe84@gmail.com

- 1 Department of Pharmacy, Robert-Debré Hospital AP-HP, Paris, France
- 2 U1123, INSERM ECEVE, Paris, France
- 3 Department of Pediatric Emergency, Necker-Enfants Malades Hospital AP-HP, Paris Descartes University, Paris, France
- 4 Clinical Epidemiology Unit, Robert-Debré Hospital AP-HP, Paris, France
- 5 Emergency Unit, Robert-Debré Hospital AP-HP, Paris, France
- 6 Groupe Pédiatrie de la Société Française de Pharmacie Clinique, Paris, France
- 7 Clinical Pharmacy, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
- 8 Laboratoire Educations et Pratiques de Santé, Paris XIII University, Bobigny, France

Impacts on practice

- The scoring of potentially inappropriate medications and prescribing omissions with the POPI tool shows a high level of agreement.
- The usefulness for measuring impact on outcomes of the POPI-tool needs to be further evaluated.

Introduction

Children are vulnerable population concerning medication errors [1]. Safety data on children are very limited, as most drug studies are performed on adults [2]. The risk of adverse events is more significant in children due to the lack of information on prescription drug labelling [3]. Studies showed that adverse drug events are not only related to medication errors, such as inappropriate prescribing [4]. The term “inappropriate prescribing” (IP), first coined by Dr. Mark Beer in 1991, is nowadays well known [5]. It encompasses

Published online: 11 April 2019

Springer

both (potentially) inappropriate medication (PIM) as well as (potential) prescription omissions (PPO) [6]. PIM is defined as a prescription which has clinical indication, with the possibility of adverse drug events or treatment risks potentially outweighing benefits. PPO, or the under-use of appropriate medication, is the absence or insufficient prescription of a drug that is beneficial to the patient [7]. Inappropriate prescribing is a significant challenge to clinicians because of its link to adverse events [8]. As reported by World Health Organisation (WHO) already in 2009, 50% of medicines are inappropriately prescribed [9]. Many studies reported high rates of off-label (9–78.7%) and unlicensed (0.3–35%) drug use in different pediatric patient settings [10]. According to our studies, of which the preliminary results are now available, the PIM rate and PPO rate in pediatrics (0–18 years) are respectively 3.3% and 2.6% at the emergency ward and 26.4% and 13.2% at the community pharmacy.

Various tools have been created to detect PIM and PPO in geriatric populations such as: Beers' criteria, MAI (Medication Appropriate Index), STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctor to Right Treatment) [5, 11, 12]. STOPP/START is the newest tool and it has had a broad impact. Its performance in the prevention of adverse drug events has been demonstrated. It prevented 35% of adverse effects resulting from prescribed medications [13]. Furthermore, these criteria are logically constructed and have demonstrated to have ease and speed of use [14].

The first pediatric tool, POPI: «Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions» was developed to improve drug use and decrease adverse events in a pediatric population. Diseases of interest difference between paediatric and geriatric populations. For example, respiratory and digestive diseases are typical in paediatric and cardiovascular and nervous central diseases are more common in geriatric population [15, 16]. The POPI tool allows the detection of inappropriate prescriptions and omissions of prescription for some of the most frequent pediatric diseases [17, 18]. It has 101 criteria (76 PIMs, 25 PPOs). A literature review was done to obtain criteria. Criteria were categorized according to the main physiological systems (gastroenterology, respiratory infections, pain, neurology, dermatology and miscellaneous) and validated by 2-round-Delphi consensus technique. For example, use of domperidone in case of vomiting is a PIM; omission of oral rehydration solution in diarrhoea is a PPO. POPI is designed as a tool for healthcare practitioners (physicians, pharmacists) in their daily practice.

Because the tool can be used in a hospital or ambulatory setting, it is necessary to have a substantial rate of agreement amongst the scores of different healthcare professionals [19]. In geriatrics, STOPP/START's tool received an excellent

rate of agreement amongst six European centers [19] and a similar rate of agreement is also found amongst hospital pharmacists and community pharmacists [20].

Aim of the study

Our main objective was to evaluate inter-rater reliability of POPI criteria between different healthcare professionals (physicians and pharmacists).

Ethics approval

This project was approved by the Robert-Debré research ethics committee (no. 2015/218) which approved a waiver of the need for consent for raters. Informed consent was obtained from all individual raters included in the study.

Methods

Study procedure

Twenty clinical cases were selected from patient's cases. Datasets were drawn from a cohort of 15,973 patients aged < 18 years old who consulted the emergency ward (article in submission). The choice of cases was determined by the prevalence of children's diseases and corresponded to physiological systems of POPI. Each file presented patient data (age, sex, weight), and drugs prescribed (International Non-proprietary Names (INN), posology, frequency and duration of treatment). Current and past diagnoses and clinical exams were taken into account.

From the 20 cases presented, 58 prescriptions lines had to be rated.

Thirteen raters participated in the study and two groups were formed. The first group, named "Rater A", was composed of a pharmacist and a pediatrician who participated in POPI's development. Their analysis and discussion of these cases created the "gold standard response". These results were compared to the ratings of each professionals, referred to as the second group (raters 1–11). This group was composed of French professionals with no prior experience of POPI. Professionals were selected according to the following criteria: experience/seniority, speciality, exercise environment (hospital, community). Selected raters were pediatricians (3 in hospital and 2 in community settings), two general practitioners, one medical resident and three pharmacists (1 in hospital setting, 1 in community setting, 1 residency). Their role in the study and the study's evaluation procedure were explained to them by telephone. Description of cases (characteristic's patient, prescription

...), instructions to complete the survey (SurveyMonkey®), the POPI tool and the hyperlink were submitted to the raters by email [21].

For each case, raters had to select POPI criteria detected (PIM and/or PPO). A case could present none, one or more PIM/PPO. A screen copy is presented in Fig. 1.

Raters could write comments for each prescription. Raters noted the time needed to analyze the 20 prescriptions.

Outcome measures

The main outcome measure was inter-clinician agreement in the use of the POPI tool, and the second outcome measure was the median time needed for the use of the tool.

Statistical analysis

Data analyses was performed using SAS Version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA software). Data are presented as median and interquartile range (25th–75th percentiles) for continuous variables and numbers (percentages) for categorical variables.

Kappa statistics were used to evaluate the level of agreement between raters (inter-rater reliability, Rater A vs. 2nd

Group). Degree of reliability was determined as poor if $\kappa \leq 0.2$; as fair if $0.21 \leq \kappa \leq 0.4$; as moderate if $0.41 \leq \kappa \leq 0.6$; as substantial if $0.61 \leq \kappa \leq 0.8$ and as good if $\kappa \geq 0.81$ [22].

Results

Characteristics of cases

Among the 58 prescriptions assessed, 19 were rated as PIM by rater A with POPI and concerned 15 cases out of 20. Among the 20 cases assessed, only 10 were rated as having PPO by rater A and this concerned 9 cases (2 PPO were detected in a single case).

Characteristics of the patients and their diseases were presented in Table 1. Medications with PIMs and PPOs more frequently affected were amoxicillin, salbutamol and oxememazine.

Characteristics of raters

The characteristics of the raters are described on Table 2. Median age was 39 years (first quartile-third quartile: 32.0–48.5). Women represented 46% of professionals.

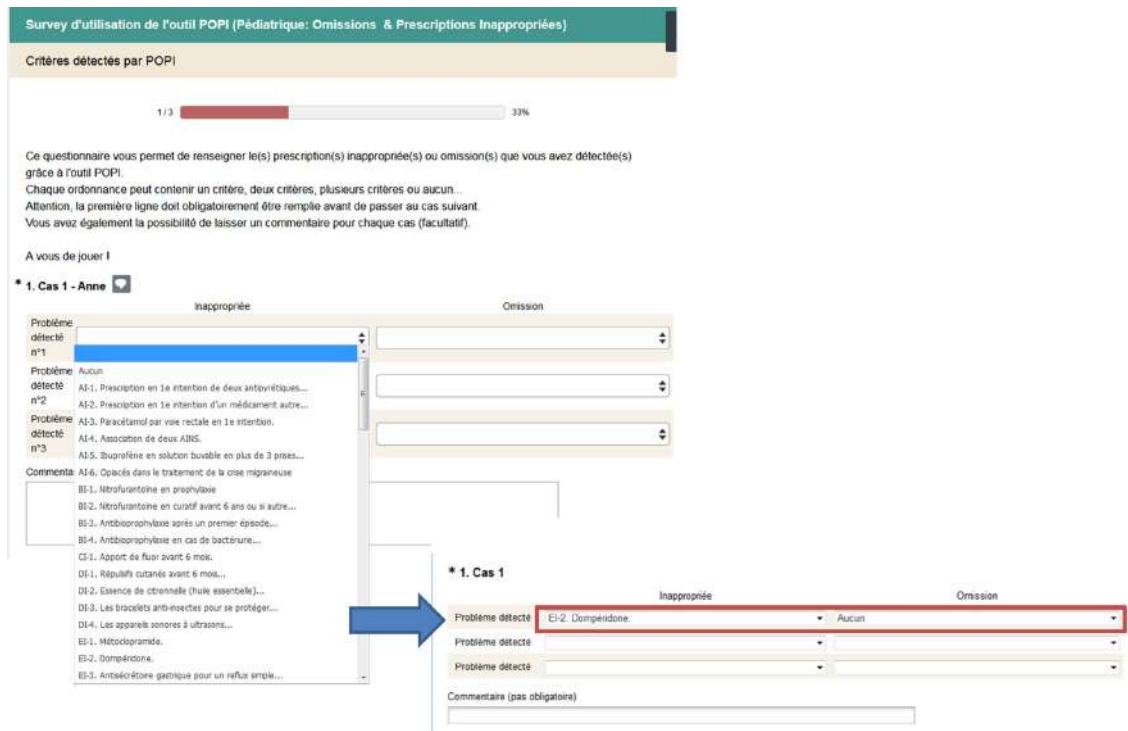


Fig. 1 Screen copy of survey completed by raters 1–11

Table 1 Characteristics of cases (A raters reference)

Characteristics	N=20
Age (years) [Median (min; max)]	4 (1.6–8.0)
Sex [% female]	35%
Number of prescribed drugs [Median (q1; q3)]	3 (2; 3)
Total number of lines of prescriptions	58
Number of prescription per case [Median (min; max)]	3 (2; 6)
Total number of lines of inappropriate prescriptions detected by Raters A per total number of lines of prescription	19/58
Total number of omission of prescriptions detected by Raters A per total number of omission detection opportunities	10/21*
Diseases requiring emergency treatment	
Respiratory disorders	65% (N=13)
Neuropsychiatric disorders	10% (N=2)
Dermatological disorders	10% (N=2)
Digestive disorders	10% (N=2)
Others (migraine)	5% (N=1)
Proportion of chronic diseases among cases presented	25% (N=5)

*For 8 cases, 1 PPO was detected per case, and for 1 case 2 PPOs were detected. Therefore, there was a total number of 21 omission detection opportunities

Median numbers of years of general experience and in pediatric respectively were 16.0 (6–22.5) and 9.0 (3–22.5) in pediatricians. All of them gave their written consent to participate.

Interrater reliability

Statuses of agreement are indicated in Tables 3 and 4. The practitioner within greatest agreement concerning POPI concerning PPO and PIM is a community pediatrician

with 16 years of experience of which 15 are in pediatricians ($\kappa = 0.96$ for PIM, $\kappa = 1$ for PPO). The pharmacist resident obtained the lowest agreement concerning PIM ($\kappa = 0.61$). The least agreement rate for PPO is observed in a general practitioner with 25 years of experience in pediatricians and in a hospital pharmacist with 20 years of experience, one of which was in pediatricians.

Items concerning tixocortol pivalate and H1-antihistamine were less commonly detected by raters. Issues concerning antihistaminic antitussives or metoclopramide were detected by all raters. “Doses in mg for drinkable (solutions of) amoxicillin or josamycin” is the most frequent of PPO not detected by medical raters.

With POPI, other potential omissions of prescription are also detected by 10/11 of the raters (for example: prescription of vitamin D, the offer of a pertussis booster or an inhalation chamber adapted to the age). A third of the raters considered the prescription of tixocortol pivalate to be inappropriate but they did not find corresponding items in the POPI tool. Some criteria were expressed only with pharmacology class and not with INN; for example: “corticosteroid therapy in case of nasopharyngitis” (Item II5-Annexe 1) or “H1-antihistamine in case the asthma” (Item II1-Annexe 1). Other criteria which specified the trade name or INN such as oxomemazine, ethanolamine tenoate, metoclopramide etc. received 100% rate of agreement amongst raters.

Duration of analysis

Median length of time for analyzing each case was 2 min 45 s (q1; q3: 2 min 25 s – 3 min 25 s). Total median time of analysis was 55 min for raters and 40 min for rater A familiar with POPI.

Table 2 Characteristics of raters

Medical profession	Number of rater	State	Situation	Total experience (years)	Experience in pediatric (years)
Pediatrician	1	Seine et Marne (77)	Community	26	25
Pediatrician	2	Yvelines (78)	Hospital	20	20
Pediatrician	3	Paris (75)	Community	16	15
Pediatrician	4	Paris (75)	Hospital	7	5
Pediatrician	5	Paris (75)	Hospital	5	5
General physician	6	Val-d'Oise (95)	Community	31	31
General physician	7	Hauts de Seine (92)	Community	25	25
Medicine resident	8	Paris (75)	Hospital	1	1
Pharmacist	9	Paris (75)	Community	9	9
Pharmacist	10	Loire-Atlantique (44)	Hospital	20	1
Pharmacy resident	11	Paris (75)	Hospital	2	1

Table 3 Interrater reliability of POPI criteria between rater A and rater 1–11: PIM

Rater combination	Ppos % (n/N)	Pneg % (n/N)	Kappa [95% CI]
<i>Physicians</i>			
Rater A * Rater 3	98.3 (57/58)	1.7 (1/58)	0.96 [0.88–1]
Rater A * Rater 2	94.8(55/58)	5.2(3/58)	0.88 [0.74–1]
Rater A * Rater 8	94.8 (55/58)	5.2 (3/58)	0.88 [0.74–1]
Rater A * Rater 4	94.8 (55/58)	5.2 (3/58)	0.88 [0.74–1]
Rater A * Rater 5	93.1 (54/58)	6.9 (4/58)	0.83 [0.68–0.99]
Rater A * Rater 1	91.4 (53/58)	8.6 (5/58)	0.80 [0.63–0.97]
Rater A * Rater 6	91.4 (53/58)	8.6 (5/58)	0.79 [0.62–0.96]
Rater A * Rater 7	89.7 (52/58)	10.3 (6/58)	0.75 [0.57–0.94]
Median (interquartile ranks)	94.0	6.0	0.86 (0.79–0.88)
<i>Pharmacists</i>			
Rater A * Rater 10	91.4 (53/58)	8.6 (5/58)	0.79 [0.62–0.96]
Rater A * Rater 9	86.2 (50/58)	13.8 (8/58)	0.65 [0.44–0.86]
Rater A * Rater 11	84.5 (49/58)	15.5 (9/58)	0.61 [0.39–0.83]
Median (interquartile ranks)	86.2	13.8	0.66 (0.63–0.72)
Total median (interquartile ranks)	91.4	8.6	0.80 (0.77–0.88)

Rater A: Standard defined by physician and pharmacist who participated in POPI's tool development

Ppos proportion of positive agreement, *Pneg* proportion of negative agreement, *n* number of positive (or negative) agreement, *N* total number of prescription or total opportunities for omissions, *CI* confidence interval

Table 4 Interrater reliability of POPI criteria between rater A and rater 1–11: PPO

Rater combination	Ppos % (n/N)	Pneg % (n/N)	Kappa [95% CI]
<i>Physicians</i>			
Rater A * Rater 3	100 (21/21)	0	1 [0.42–1]
Rater A * Rater 4	95.2 (20/21)	4.8 (1/21)	0.90 [0.72–1]
Rater A * Rater 5	90.5 (19/21)	9.5 (2/21)	0.81 [0.56–1]
Rater A * Rater 6	85.7 (18/21)	14.3 (3/21)	0.71 [0.42–1]
Rater A * Rater 8	81.0 (17/21)	19.0 (4/21)	0.61 [0.3–0.93]
Rater A * Rater 2	76.2 (16/21)	23.8 (5/21)	0.51 [0.19–0.84]
Rater A * Rater 1	76.2 (16/21)	23.8 (5/21)	0.51 [0.19–0.84]
Rater A * Rater 7	71.4 (15/21)	28.6 (6/21)	0.41 [0.09–0.73]
Median (interquartile ranks)	83.4	16.6	0.66 (0.51–0.86)
<i>Pharmacists</i>			
Rater A * Rater 9	90.5 (19/21)	9.5 (2/21)	1 [1]
Rater A * Rater 11	71.4 (15/21)	28.6 (6/21)	0.81 [0.56–1]
Rater A * Rater 10	90.5 (19/21)	9.5 (2/21)	0.41 [0.09–0.73]
Median (interquartile ranks)	90.5	9.5	0.81 (0.61–0.91)
Total median (interquartile ranks)	85.7	14.3	0.71 (0.51–0.90)

Rater A: Standard defined by physician and pharmacist who participated in POPI's tool development

Ppos proportion of positive agreement, *Pneg* proportion of negative agreement, *n* number of positive (or negative) agreement, *N* total number of prescription or total opportunities for omissions, *CI* confidence interval

Discussion

This study is the first to estimate the interrater reliability of the POPI tool. The raters are healthcare professionals

who will be future users of POPI. A good inter-rater rate of agreement was observed amongst the professionals $\kappa = 0.80$ (0.77–0.88). Our results are similar to tools of detection for geriatrics [12, 19]. There is a higher risk at an old age of being given an inappropriate prescription or

an omission of prescription [23, 24] Our results are similar to those observed in geriatrics where the concordance of detection of one PIM was higher than the detection of the omissions [14, 19]. As with STOPP/START, the number of PIM criteria is higher than those of omission. The inappropriate prescriptions are “present”, thus more easily detected than the omissions. Furthermore, only three pharmacists participated in our study, but their small number was compensated by their varied professional experiences (hospital/community, resident, pharmacist, physician).

POPI obtained an excellent rate of agreement between the doctors, and its result was also good amongst pharmacists for inappropriate prescription (κ median of 0.86 and 0.66, respectively). In the future, we want to link the POPI tool with prescription management systems which would permit an alert in case of PIM whether the drug is prescribed with the INN or the trade name.

The detection of the omission of prescription obtained a good agreement between the professionals [$\kappa=0.71$ (0.51–0.90)]. The disagreements concerned the criterion “Doses in mg for drinkable (solutions of) amoxicillin or josamycin”. This item concerned 33% of the PPOs detected in the prescriptions by the second group. The highest level of detection of this item was amongst the pharmacists. Due to the misuse of the spoon measurement to administer oral suspension, pharmacists have the important task of detecting omissions of prescriptions in order to intervene if necessary [25]. Other PPOs are also noted by raters concerning long-term medication as vitamins, vaccinations. Indeed, these treatments are not prescribed in the emergency ward but by community practitioners. The use of the POPI tool could raise awareness among practitioner to this issue.

In geriatrics, concordance between professionals using the STOPP tool was excellent κ : 0.75–0.95 [12, 14, 19]. However, the number of the participants on the inter-judge rate of agreement could have an impact. The first STOPP/START inter-rater study was performed by two geriatricians ($k=0.75$) [12]. The second multicentric study obtained an excellent rate of agreement ($k=0.93$) amongst 9 hospital geriatricians [19]. Thirteen healthcare professionals belonging to different professions participated in our study. In the geriatric study, only specialists in geriatrics were questioned and the study showed excellent agreement rates, contrary to our study in which agreement rates were good. However, a good concordance for our tool between professionals remains acceptable. The user panel (work environment, years of practice etc.) strengthens the reliability of the POPI tool.

Less than a third are not fully satisfied by the time of analysis of 20 datasets. This can be explained by the successive analyses of the patient cases. Lap time includes reading the clinical case, followed by the analysis and the evaluation of prescribed medicine. The time per case is

here over-estimated compared to POPI used for one’s own patients. Becoming accustomed to using the tool will also decrease time spent detecting IP and use will become more automatic. The use of a paper version of the tool can be a delaying factor in the detection by users. A software or phone application version could increase the ease of use. Professionals could use the tool anywhere. Some study have shown global satisfaction about use of medical phone application [26, 27]. Phone application could permit to have directly accessed PPO or PIM according to diseases or medical diagnosis and could promote the speed of detection.

Our study has some limitations. All diseases of POPI could not be analyzed. It was not possible to represent the diversity of items presented in POPI in twenty files. The retrospective evaluation of the clinical cases is a bias in this analysis. POPI must be used in real practice condition i.e. in front of patients. However, it is the only way to use same patients’ cases to evaluate reliability amongst physicians and pharmacists. The detection of IP could be favored by a prospective use of POPI. In some hospitals, analysis of prescriptions is absent or partial. In these cases, the tool is a real advantage for doctors, and also for pharmacists, allowing them to target certain points of their analysis.

Conclusion

Our study showed a good rate of agreement for the detection of PIM and PPO amongst various healthcare professionals with the POPI tool. These results confirmed that POPI can be used more widely, and a prospective, multicenter study can be initiated to evaluate the impact of this tool for the detection of PIM and PPO in pediatrics.

Acknowledgements We would like to thank Dr Dominique Navas, Dr Henri Hollenberg, Dr Lila Alloing, Dr Romain Basmaci, Dr Dominique Girardon, Dr Lucie Vuillemin, Dr Philippe Zerr, Dr Marie-Aliette Dommergues, Dr Sandrine Masseron, Dr Julie Sommet, Dr Lise Durand for their participation in this study.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest All authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157–67.
2. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:282–90.

3. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665–9.
4. 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 Ageing*. 2008;37:673–9.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825–32.
6. Inappropriate Prescribing—MeSH—NCBI [Internet]. [cited 2015 Apr 13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=inappropriate%20prescription>.
7. Legrain S others. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. 2005 [Medication use in geriatric population. use, prescription, medicine-related illness, observance] [Internet]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf.
8. Direction de la recherche, des études, des évaluation et des statistiques. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - [National survey into adverse events related to medical care - Results 2009] [Internet]. [cited 2015 Nov 11]. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serietud110.pdf>.
9. Reidenberg MM. Can the selection and use of essential medicines decrease inappropriate drug use? *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:581–3.
10. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12:18–25.
11. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:891–6.
12. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72–83.
13. Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Wouters D, Speybroeck N, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging*. 2014;31:291–8.
14. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2009;100:426–31.
15. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquin B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1175–88.
16. Jossieran L, Caillère N, Ilef D. Emergency surveillance—Oscour Network National results 2004/2008 [Internet]. French Institut for Public Health Surveillance; 2008. http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2008/plaquette_resultats_oscour/plaquette_resultats_oscour_en.pdf.
17. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukchedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS ONE*. 2014;9:e101171.
18. Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, Brion F, Bourdon O [POPI: a tool to identify potentially inappropriate prescribing practices for children]. *Arch Pédiatrie*. 2011;18:1231–2.
19. Gallagher P, Baeyens J-P, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*. 2009;38:603–6.
20. Ryan C, O'Mahony D, Byrne S. Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1239–44.
21. SurveyMonkey. SurveyMonkey [Internet]. 2015. <https://fr.surveymonkey.com/r/86P7BQC>.
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
23. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J*. 2010;40:7–18.
24. Onder G, van der Cammen TJM, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. 2013;42:284–91.
25. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Belletre X, Faye A, Mercier JC, et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. 2016;101:481–90.
26. Smartphone application of primary care guidelines used in education of medical students. PubMed—NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23467657>.
27. Enhancing Pharmacy Student Learning and Perceptions of Medical Apps.—PubMed—NCBI [Internet]. [cited 2018 Feb 6]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174684>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Electronic supplementary material : Prescription lines of cases

Case # 1	8 yo, 27kg	Gastroenteritis	Paracetamol 300mg po if temperature > 38.5°C or pain Diosmectite 3g po twice a day 5 days
Case # 2	7 yo, 23kg	Pharyngitis	Paracetamol 300mg po if temperature > 38.5°C or pain Vaseline 2 tubes Ethanolamine (Rhizophyl®) in each nostril 3 times a day
Case # 3	5 yo, 21 kg	Pharyngitis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Tixocortol 1% in each nostril 2 times a day Oxomemazine 1 coffee spoon po in the evening Sodium chlorure in each nostril 4 to 6 times a day
Case # 4	4 yo, 12 kg	Acute media otitis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicilline 250mg/5mL, 1.5 measuring spoon 3 times po a day 10 days Ofloxacin ear drop twice a day 7 days
Case # 5	4 yo, 20kg	Asthma	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Salbutamol 100µg 4 puffs 4 times a day 5 days, then 3 times a day 5 days Fluticasone 50 µg 2 puffs 2 times a day 3 months Desloratadine 1.25mg po once a day 30 days Prednisolone 20mg once a day po in the morning 3 days Tixocortol 1% in each nostril 2 times a day 1 month
Case # 6	3 yo, 19kg	Impetigo	Amoxicilline-acide clavulanique dose weight po 3 times a a day 10 days Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Mequitazine 1.25mg 3 times a day 7 days Chlorhexidine + Chlorure de benzalkonium + Alcool benzylique 2 times a day on the lesions Mupirocine 2% 2 times a day 8 days
Case # 7	5 yo, 25 kg	Sore throat	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicillin 1g 2 times a day 6 days Macrogol 20g once a day 3 days, then 10g once a day 10 days Sodium chlorure in each nostril 4 times a day 5 days
Case # 8	9 yo, 25kg	Constipation	Paracetamol 500mg 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Dihydrogénophosphate et hydrogénophosphate de sodium rectally once a week if needed
Case # 9	2 yo, 18kg	Asthma	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Prednisolone 2 tablets a day po in the morning 3 days Salbutamol 100µg 4 puffs 4 times a day 5 days Mequitazine 1.25mg/2.5mL, a half measuring spoon 2 times a day 7 days Continue flixotide

Case # 10	15 mo, 9kg	Gastroenteritis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Metoclopramide 1mg 3 times a day if needed, 3 days Oral rehydration solution Vitamine D 1 dose per day
Case # 11	18 mo, 12kg	Cough	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Sodium chlorure in each nostril 4 times as long as needed Oral rehydration solution Vitamine D 1 dose per day Oxomemazine 1 coffee spoon 3 times a day
Case # 12	4 mo, 7kg	Bronchiolitis Acute media otitis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicilline 125mg/5mL, 1 measuring spoon 3 times po a day 8 days Salbutamol 100µg 2 puffs 4 times a day 5 days then 3 times a day 5 days with babyhaler
Case # 13	4 yo, 17kg	Sore throat	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicilline 500mg/5mL, 1 measuring spoon 2 times po a day 6 days
Case # 14	8 yo, 24kg	Ringworm	Griséofulvine 250 mg po 2 times a day 6 weeks Econazole 1% topical 2 times a day 6 weeks
Case # 15	4 mo, 8kg	Bronchiolitis Pneumopathy	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicilline 500mg/5mL, 1 measuring spoon 2 times po a day 10 days
Case # 16	11 yo, 59kg	Migraine	Ibuprofène 400mg 3 times a day if temperature > 38.5°C or pain Paracétamol + codéine (500mg + 30mg) 1 tablet 4 times a day
Case # 17	5 mo, 7kg	Bronchiolitis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Salbutamol 100µg 2 puffs 4 times a day 5 days then 3 times a day 5 days Sodium chlorure
Case # 18	3 yo, 15kg	Pharyngitis	Paracetamol dose weight po 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Amoxicilline 250mg/5mL, 1 measuring spoon 3 times po a day 6 days Xylène 5% 3 drops in right ear 3 days
Case # 19	14 mo, 10kg	Laryngitis	Amoxicilline-acide clavulanique dose weight po 3 times a day 7 days Prednisolone 10mg once a day po in the morning 3 days
Case # 20	10 yo, 25kg	Seizure	Paracetamol 300mg 4 times a day if temperature > 38.5°C or pain Levetiracetam 650mg=6.5mL 2 times a day then 750mg=7.5mL twice a day, 3 months

mo : month-old, yo : year-old

Chapitre 4

POPI 7 – Validation d’une version internationale de POPI

4.1 Résumé

POPI est un outil initialement développé par et pour des professionnels français. Suite à de nombreuses sollicitations pour décliner l’outil ou le tester dans d’autres pays, notre objectif principal a été d’adapter l’outil POPI pour une utilisation internationale.

Une étude reposant sur la méthode Delphi a été menée auprès d’un ensemble d’experts issus de différents pays. Les intervenants représentaient un large panel d’approches cliniques, de contextes et de pratiques. Chaque expert a transmis sa déclaration d’absence de conflit d’intérêt. Les critères retenus devaient obtenir un accord de plus de 75% au premier tour et 85% au second tour. Les experts participants étaient issus de 12 pays différents (Angleterre, Belgique, Brésil, Canada, Chine, Côte d’Ivoire, Irlande, Malaisie, Portugal, Suisse, Turquie, Vietnam). Onze pharmaciens et 9 médecins ont participé à l’étude. Si l’outil initialement publié contenait 101 items, nous en avons divisé certains pour faciliter cette nouvelle validation. Au total, pour POPI 7, ce sont donc 105 critères qui ont été évalués. Sur les 105 critères évalués, 80 critères ont obtenu plus de 75% d’accord après le premier tour, 16 items ont été modifiés et 25 ont été supprimés. L’outil POPI international final est composé de 73 PI et OP. Les principales raisons de modification ou de suppression étaient des différences entre les recommandations des différents pays et l’indisponibilité du médicament.

L’adaptation de cet outil permet donc d’aider le plus grand nombre de professionnels de santé à détecter les PI/OP et améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants.

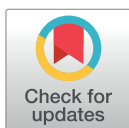
RESEARCH ARTICLE

International consensus validation of the POPI tool (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) to identify inappropriate prescribing in pediatrics

Laily Sadozai^{1*}, Shaya Sable¹, Enora Le Roux^{2,3}, Pierre Coste^{2,3}, Clémence Guillot¹, Priscilla Boizeau^{2,3}, Aurore Berthe-Aucejo^{1,3}, François Angoulvant⁴, Mathie Lorrot⁵, Olivier Bourdon^{1,6,7}, Sonia Prot-Labarthe^{1,3,8}

1 Pharmacy Department, Robert-Debré Hospital, AP-HP, Paris, France, **2** Unité d'épidémiologie clinique, Hôpital Universitaire Robert Debré, AP-HP.Nord-Université de Paris, Inserm, CIC 1426, Paris, France, **3** ECEVE UMR 1123, Université de Paris, Inserm, Paris, France, **4** Necker Hospital, AP-HP, Paris, France, **5** Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France, **6** Clinical Pharmacy, Paris Descartes University, Paris, France, **7** Education and Health Practices, Paris XIII University, Bobigny, France, **8** Pediatric Group, Société Française de Pharmacie Clinique, Paris, France

* sadozai.laily@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Sadozai L, Sable S, Le Roux E, Coste P, Guillot C, Boizeau P, et al. (2020) International consensus validation of the POPI tool (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) to identify inappropriate prescribing in pediatrics. PLoS ONE 15(10): e0240105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240105>

Editor: Vijayaprakash Suppiah, University of South Australia, AUSTRALIA

Received: April 15, 2020

Accepted: September 19, 2020

Published: October 5, 2020

Copyright: © 2020 Sadozai et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Introduction

While drug prescription should be based on established recommendations stemming from clinical trials but in pediatrics, many drugs are used without marketing authorization. Consequently recommendations are often based on clinical experience and the risk of inappropriate prescription (IP) is high. A tool for detecting IP in pediatrics—called POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions)—has been developed in France. However the relevance of its use at an international level is not known. Our aim has been to adapt POPI for a worldwide use.

Material and method

A two-round Delphi online questionnaire was completed and validated by international experts to identify consensual items. They were asked to rate the validity of each items taking into account the recommendations and practices in their countries. Only propositions obtaining a median score in the upper tertile with an agreement of more than 75% of the panel—for the first round—and 85%—for the second round—were retained.

Results

Our panel included 11 pharmacists (55%) and 9 physicians (45%). The panelists came from 12 different countries: England, Belgium, Brazil, Canada, China, Ivory Coast, Ireland, Malaysia, Portugal, Switzerland, Turkey and Vietnam. At the end of the first round, of the 105 items of the original POPI tool, 80 items were retained including 16 items reworded and 25 items were deleted. In the second round, 14 experts participated in the study. This final international POPI tool is composed of 73 IP and omissions of prescriptions in the fields of neuropsychiatry, dermatology, infectiology, pneumology, gastroenterology, pain and fever.

Discussion and conclusion

This study highlights international consensus on prescription practice in pediatrics. The use of this tool in everyday practice could reduce the risk of inappropriate prescription. The impact of the diffusion of POPI tool will be assessed in a prospective multicentric study.

Introduction

Drug prescription for newborns, infants, and children is often based on measures of drug safety and effectiveness assessed in adults [1]. Many drugs are used off-label or without marketing authorization (MA) [2]. The use of medication in pediatrics should be based on established recommendations from well-conducted clinical trials; however, in the absence of such trials, recommendations are often based on clinical experience. Misuse of medications can lead to adverse drug reaction (ADR) in pediatrics where the heterogeneous population undergoes important pharmacokinetics changes [3]. Incidence of ADR leading to hospital admission has been evaluated between 1.8% and 17.7% [4, 5]. The elderly population, frequently polymedicated is also at high risk of ADR. Many tools have been developed to detect inappropriate prescriptions (IP) in this population: the *Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*, the STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) [6, 7]. This is largely due to the susceptibility of the elderly to become ill and it is also due to the prevalence of polypharmacy in this population. In a 2008 study, the use of the STOPP list identified IPs in 35% of a cohort of elderly patients; one third of these IPs were associated with an adverse drug event [8]. Another study involving randomized hospitalized patients showed that the occurrence of IP was 35% lower in patients who were prescribed drugs according to STOPP/START criteria than in patients for whom usual pharmaceutical criteria were used [9]. Pediatric prescription is also in need of additional securing; for this reason, a first IP tool in pediatrics called POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) has been developed in France. POPI was composed of a list of inappropriate prescriptions and omissions linked to pediatric health problems, identified in 2010 according to the frequency of hospitalization related to them and their prevalence according to pediatric data extracted from the French National Health Insurance Fund for Employees. For each of the chosen pediatric health problems, recommendations that were both backed up by evidence and published after 2000 were identified. Based on these recommendations, a consensual survey allowed us to develop the POPI tool [10].

However, POPI was constructed to satisfy French standards, established by national experts, with a strong reliance on French databases, drug availability and unique problematics. Since the need for such a tool has been identified internationally, our aim is to adapt POPI at the international level, using health professionals from different countries to identify which items could be of worldwide use.

Material and methods

Study design

An online consensus survey has been completed using the Delphi method. It consists of two or more questionnaire rounds that are completed to achieve a consensus among a panel of experts. It implies a feedback process in which group responses obtained during one round, are returned to the participants during the next round in the form of statistical summaries

[11]. A two round Delphi was executed to identify the items of the original POPI applicable internationally.

The original POPI contained 104 items. We then removed three propositions because new recommendations were published. At this stage, the tool contained 101 propositions. Some of the 101 items of the initial French POPI tool were split into two sentences to augment clarity. The tool, now composed of 105 items and was used as a starting point for the international version [10] (Table A in S1 Table). Ethical approval for this study was obtained from the local ethic committee of the Robert Debré hospital, Paris, France (number 2016/343).

Selection and recruitment of the Delphi panel

Several methods of recruitment were used to select our panel. Our experts include hospital pharmacists and pediatrician who read the previous POPI publication [10] and showed interest in the tool, members of the European Society of Clinical Pharmacy as well as researchers working on similar topics. The latter were approached after we selected publications on PubMed using « pediatric medication safety » mesh terms from February 2019 and over the past 5 years, then inviting the publications' authors to participate in our study. Experts were pediatricians and pharmacists with a median of 20 years of experience (from 5 to 20 years).

Data collection and criteria of analysis

To be recruited, participants were asked by e-mail to return a declaration of participation and absence of conflict of interest then a e-link was sent to them in order to connect to the secure survey site. Experts were asked to rate the validity and feasibility of items concerning prescriptions on a 9-point Likert scale, with 1 being « definitely not valid or not feasible [in my country] » and 9 « definitely valid and feasible [in my country] ». They were encouraged to make suggestions about dosage, frequency, and duration of treatment, and to provide appropriate references. Justifications on the non-validity or non-feasibility of items were required for a score under 7/9. Indeed, experts had to choose between three different statements: (1) “The proposition is accepted as it is, and does not need modification”, (2) “The proposition is accepted but needs modification (specify below)” or (3) “The proposition is not accepted (justify below)”. The definition of the agreement was the number of criteria (1) and (2) above the total number of responses for each item.

For the first round, we discarded items according to the following cutoffs: median score less than 7/9 or an agreement of less than 75% among the entire panel of experts, or a rejection by 25% of participating countries for national drug unavailability/national recommendations contraindications. Agreement corresponded to the proportion of scores over 7/9. For each question, individual answers of the first round and the median score of the entire panel were mentioned. For the second round, the health care professionals had to confirm or refute their results knowing the panel's global answer. Selection criteria was different from the first round with a restricting agreement of 85% in addition to a median score superior to 7/9.

To study the impact of missing data on the results of the second round a sensitivity analysis was made. It compared the final results if the participation rate was the same between the first and the second round, under the assumption that the participants answers did not change between the two rounds. To do that, we replaced the missing answers of the expert in the second with their answer of the first round.

Results

In the first round of the Delphi process, 20 experts representing 12 different countries took part to the POPI worldwide project. Eleven (55%) of them were pharmacists and 9 (45%) of

them were pediatricians. The participants formed a panel with 5 to 40 years of experience (Table 1).

The first round started in May 2018. Eighty items were rated in the upper tertile by more than 75% of the panel. In other words, 76% of the items were maintained and among them, 16 were reworded after the panel's suggestions (Fig 1). This first round allowed us to gather 150 comments about practices in each country. Among all the items, 25 were excluded from the tool as they couldn't be applied by all the countries. Indeed, drugs in question were either not commercialized in their country or the proposition was deemed in contradiction with their local recommendations. For the second round, 14 experts from 9 countries (70%) participated again, while six experts from Brazil, Canada, China, England and Ireland desisted. The second round started in March 2019. By reducing the agreement to 85%, we finally obtained 73 items (Table 2), with one item reworded. Thirty-three items (45% of the final tool) obtained 100% agreement among the entire panel. According to the sensitivity analysis, if the participation rate at the second round was similar to the first one, the final POPI tool would be composed of 66 items— 7 supplementary items wouldn't reach the 85% agreement (Table B in S1 Table).

Discussion

From the original French version of POPI, 32 items were removed. It is a first step in adopting this tool of inappropriate prescribing and omission of prescription in pediatrics for international use.

This method of tool adaptation has already been carried out in the field of inappropriate specifications: the STOPP and START criteria were initially validated through a Delphi process in Ireland and United Kingdom. An evaluation of reliability between multiple physicians across six European centers was needed to generalize the STOPP and START criteria [12]. In our case, inter-rater reliability has been evaluated by eleven clinicians with no previous experience of the tool [13]. Our methodology to spread the use of the POPI tool was a Delphi process including physicians and pharmacists into our panel of experts.

Table 1. Demographic data about the 20 experts.

Variables	Median (min—max) or N (%)
Age (year)	45 (28–64)
Years of experience	20 (5–40)
Pharmacists	11 (55%)
Doctors	9 (45%)
Number of experts per country–N (%)	
Belgium	1 (5%)
Brazil	2 (10%)
Canada	2 (10%)
China	1 (5%)
England	2 (10%)
Ireland	1 (5%)
Ivory Coast	1 (5%)
Malaysia	2 (10%)
Portugal	2 (10%)
Switzerland	2 (10%)
Turkey	2 (10%)
Vietnam	2 (10%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240105.t001>

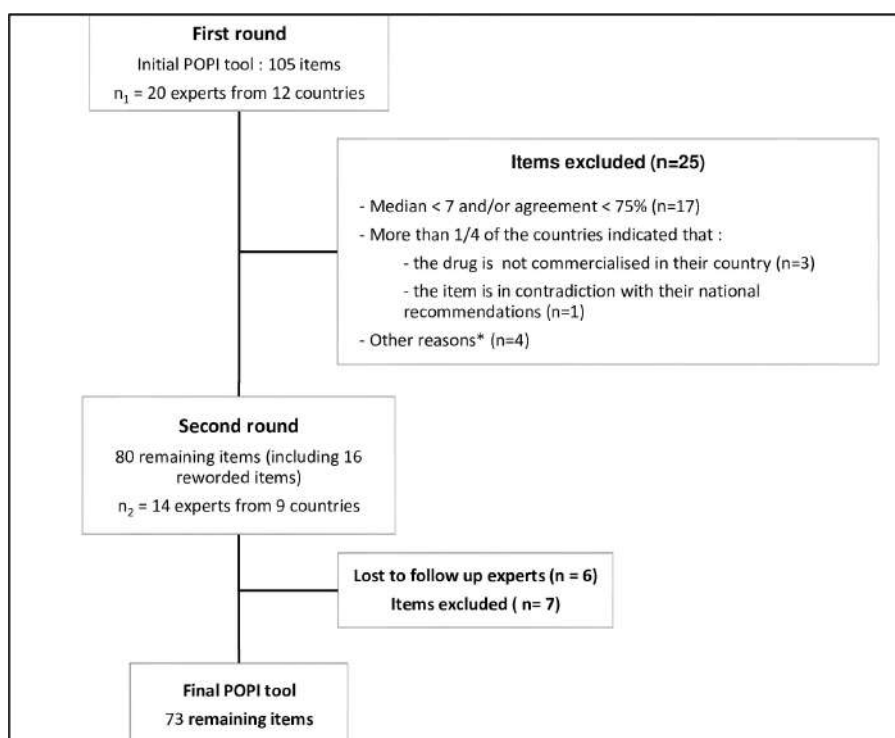


Fig 1. Two rounds Delphi process flowchart. *The four other reasons for removal refers to: (1) The item about ibuprofen in the category “pain and fever” was specific to the French tool as it was referring to the different french commercial forms of the drug; (2) For the item “IP of alimemazine, oxomemazine and promethazine” in the category “Ent-pulmonary cough problems” several experts agreed with the item but the drugs were not available in many countries; (3) The item about palivizumab was removed because the doses and the age of prescription were different from one country to another even though the majority of the experts agreed with the palivizumab indication of prescription; (4) Regarding the item “application of topical antibiotic”, we proved that some topical antibiotics could be applied less than twice a day, such as fusidic acid cream.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240105.g001>

The most common reason for the dismissal of an item was a contradiction with national recommendations. One of the examples was the use of nitrofurantoin. Indeed, antibiotic guidelines differed from one country to another due to the local bacterial resistance and antibiotic availability. French product information indicated that nitrofurantoin is contraindicated for children under 6 years old whether used as a prophylactic or curative treatment [14], because of its hepatic and pulmonary side effects, but also because of the pharmaceutical forms available in France. However, this item was discarded from the POPI tool as 8 countries (66%) used nitrofurantoin as a prophylactic or curative antibiotic in pediatric urinary tract infections [15].

The second most common reason was drug unavailability. When drugs were unavailable, the idea of rewording was discussed and eventually dismissed as the item’s worldwide use was deemed limited. This was the case for example for diosmectite unavailable in 6 of the 12 surveyed countries (50%) according to the panel of experts (Belgium, Brazil, England, Switzerland, Turkey and Canada). Recently, the French health agency (National Agency for the Safety of Medicines and Health Products—ANSM) published a warning concerning diosmectite use for diarrhea in pediatrics. Indeed, diosmectite is composed of clay and is now contraindicated

Table 2. Description of the final POPI tool (n = 73 items).

Item	1 st round Median (min–max)	1 st round Agreement (%)	2 nd round Median (min–max)	2 nd round Agreement (%)
Diverse pain and fever illnesses				
Inappropriate prescription				
Prescription of two alternating antipyretics as a first-line treatment	9 (1–9)	89.5	9 (7–9)	100
Prescription of a medication other than acetaminophen/paracetamol as a first line treatment (except in the case of migraine)	9 (2–9)	94.4	9 (3–9)	92.9
Rectal administration of paracetamol as a first-line treatment	8 (1–9)	78.9	8.5 (1–9)	85.7
The combined use of two NSAIDs	9 (1–9)	94.4	9 (7–9)	100
Opiates to treat migraine attacks	9 (3–9)	89.5	9 (8–9)	100
Omission of prescription				
Failure to give sugar solution to new-born babies and infants under four months old two minutes prior to venipuncture	9 (2–9)	88.9	9 (8–9)	100
Failure to give an osmotic laxative to patients being treated with morphine for a period of more than 48 hours	8 (2–9)	82.4	9 (8–9)	100
Urinary infections				
Inappropriate prescription				
Antibiotic prophylaxis following an initial infection without complications (except in the case of uropathy)	9 (1–9)	94.7	9 (9–9)	100
Antibiotic prophylaxis in the case of asymptomatic bacterial infection (except in the case of uropathy)	9 (1–9)	94.7	9 (8–9)	100
Vitamin supplements and antibiotic prophylaxis				
Inappropriate prescription				
Fluoride supplements prior to six months of age	9 (1–9)	94.7	9 (9–9)	92.9
Mosquitos				
Inappropriate prescription				
Citronella (lemon grass) essential oil	9 (1–9)	82.4	8.5 (1–9)	85.7
Anti-insect bracelets to protect against mosquitos and ticks	9 (1–9)	83.3	9 (1–9)	85.7
Ultrasonic pest control devices, vitamin B1, homeopathy, electric bug zappers, sticky tapes without insecticide	9 (1–9)	88.2	9 (1–9)	85.7
Omission of prescription				
Mosquito nets and clothes treated with pyrethroids	9 (1–9)	83.3	9 (1–9)	85.7
Digestive nausea, vomiting or gastroesophageal reflux problems				
Inappropriate prescription				
Metoclopramide	9 (3–9)	94.4	9 (3–9)	92.9
Domperidone	8 (2–9)	77.8	8.5 (3–9)	85.7
Oral administration of an intravenous proton pump inhibitor (notably by nasogastric tube)	9 (1–9)	94.7	9 (8–9)	100
Gastric antisecretory drugs to treat gastroesophageal reflux, dyspepsia, the crying of new-born babies (in the absence of any other signs or symptoms), as well as faintness in infants	9 (1–9)	94.7	9 (6–9)	92.9
The combined use of proton pump inhibitors and NSAIDs, for a short period of time, in patients without risk factors	9 (3–9)	94.7	9 (8–9)	100
The use of type H2 antihistamines for long periods of treatment	9 (4–9)	100	9 (8–9)	100
Oral rehydration solution	9 (7–9)	100	9 (5–9)	85.7
Diarrhea				
Inappropriate prescription				
Loperamide before 3 years of age	9 (1–9)	84.2	9 (6–9)	85.7
Loperamide in the case of invasive diarrhea	9 (1–9)	94.7	9 (9–9)	100

(Continued)

Table 2. (Continued)

Item	1 st round Median (min-max)	1 st round Agreement (%)	2 nd round Median (min-max)	2 nd round Agreement (%)
The use of <i>Saccharomyces boulardii</i> in powder form, or in a capsule that has to be opened prior to ingestion, to treat patients with a central venous catheter or an immunodeficiency	9 (1-9)	89.5	9 (8-9)	100
Intestinal antiseptics	9 (1-9)	94.4	9 (9-9)	100
Omission of prescription				
Oral rehydration solution	9 (1-9)	100	9 (6-9)	85.7
ENT-Pulmonary cough problems				
Inappropriate prescription				
Mucolytic drugs, mucokinetic drugs, or helicine before two years of age	9 (1-9)	78.9	9 (1-9)	92.9
Bronchiolitis in infants				
Inappropriate prescription				
Beta2 agonists, corticosteroids to treat an infant's first case of bronchiolitis	9 (1-9)	94.7	9 (6-9)	92.9
H1-antagonists, cough suppressants, mucolytic drugs, or ribavirin to treat bronchiolitis	9 (1-9)	94.7	9 (9-9)	100
Antibiotics in the absence of signs indicating a bacterial infection (acute otitis media, fever, etc.)	9 (1-9)	94.7	9 (9-9)	100
Omission of prescription				
0.9% NaCl to relieve nasal congestion (not applicable if nasal congestion is already being treated with 3% NaCl delivered by a nebulizer)	9 (1-9)	89.5	9 (8-9)	100
ENT infections				
Inappropriate prescription				
An antibiotic other than amoxicillin as a first-line treatment for acute otitis media, strep throat, or sinusitis (provided that the patient is not allergic to amoxicillin). An effective dose of amoxicillin for a pneumococcal infection is 80-90 mg/kg/day and an effective dose for a streptococcal infection is 50 mg/kg/day	9 (5-9)	94.4	9 (7-9)	100
Antibiotic treatment for a sore throat, without a positive rapid diagnostic test result, in children less than three years old	9 (1-9)	88.9	9 (5-9)	92.9
Antibiotics for nasopharyngitis-congestive otitis-sore throat before three years of age-laryngitis-as a first-line treatment for acute otitis media showing few symptoms, before two years of age	9 (3-9)	82.4	9 (5-9)	92.9
Antibiotics to treat otitis media with effusion (OME), except in the case of hearing loss or if OME lasts for more than three months	9 (1-9)	84.2	9 (7-9)	100
Corticosteroids to treat acute suppurative otitis media, nasopharyngitis, or strep throat	9 (1-9)	94.7	9 (8-9)	92.9
Nasal or oral decongestant (oxymetazoline, pseudoephedrine, naphazoline, ephedrine, tuaminoheptane, phenylephrine)	9 (4-9)	82.4	9 (5-9)	92.9
H1-antagonists with sedative or atropine-like effects (pheniramine, chlorpheniramine), or camphor; inhalers, nasal sprays, or suppositories containing menthol (or any terpene derivatives) before 30 months of age	9 (1-9)	84.2	9 (8-9)	100
Ear drops in the case of acute otitis media	9 (5-9)	100	9 (7-9)	100
Omission of prescription				
Acetaminophen/paracetamol combined with antibiotic treatment for ear infections to relieve pain	9 (1-9)	89.5	9 (9-9)	100
Asthma				
Inappropriate prescription				
Ketotifen and other H1-antagonists, sodium cromoglycate	9 (1-9)	78.9	9 (5-9)	92.9
Cough suppressants	9 (1-9)	94.4	9 (9-9)	100
Omission of prescription				
Asthma inhaler appropriate for the child's age	9 (8-9)	100	9 (9-9)	92.9
Preventative treatment (inhaled corticosteroids) in the case of persistent asthma	9 (7-9)	94.7	9 (9-9)	92.9

(Continued)

Table 2. (Continued)

Item	1 st round Median (min-max)	1 st round Agreement (%)	2 nd round Median (min-max)	2 nd round Agreement (%)
Dermatological acne vulgaris problems				
Inappropriate prescription				
Isotretinoin in combination with a member of the tetracycline family of antibiotics	9 (5-9)	94.1	9 (7-9)	92.9
The combined use of an oral and a local antibiotic	9 (5-9)	100	9 (8-9)	92.9
Oral or local antibiotics as a monotherapy (not in combination with another drug)	9 (1-9)	83.3	9 (8-9)	92.9
Scabies				
Omission of prescription				
A second dose of ivermectin two weeks after the first	9 (1-9)	89.5	9 (1-9)	85.7
Decontamination of household linen and clothes and treatment for other family members	9 (8-9)	94.7	9 (8-9)	100
Ringworm				
Omission of prescription				
Topical treatment combined with an orally-administered treatment	9 (3-9)	88.9	9 (3-9)	85.7
Impetigo				
Inappropriate prescription				
The combination of locally applied and orally administered antibiotic	9 (6-9)	94.7	9 (8-9)	92.9
Herpes simplex				
Inappropriate prescription				
Topical agents containing corticosteroids	9 (1-9)	94.7	9 (9-9)	92.9
Omission of prescription				
Acetaminophen/paracetamol during an outbreak of herpes	9 (5-9)	94.7	9 (5-9)	85.7
Orally administered acyclovir to treat primary herpetic gingivostomatitis	9 (1-9)	84.2	9 (8-9)	92.9
Atopic eczema				
Inappropriate prescription				
A strong dermocorticoid (clobetasol propionate 0.05% Dermoval, betamethasone dipropionate Diprosone) applied to the face, the armpits or groin, and the backside of babies or young children.	9 (4-9)	100	9 (9-9)	100
More than one application per day of a dermocorticoid, except in cases of severe lichenification	9 (1-9)	77.8	9 (2-9)	92.9
Local or systemic antihistamine during the treatment of outbreaks	8 (1-9)	83.3	9 (6-9)	92.9
Topically applied 0.03% tacrolimus before two years of age	9 (4-9)	94.4	9 (7-9)	100
Topically applied 0.1% tacrolimus before 16 years of age	9 (1-9)	84.2	9 (5-9)	92.9
Oral corticosteroids to treat outbreaks	8 (4-9)	83.3	9 (5-9)	92.9
Neuropsychiatric epilepsy disorders				
Inappropriate prescription				
Carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine, or vigabatrin in the case of myoclonic epilepsy	9 (1-9)	94.7	9 (9-9)	92.9
Carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine, or vigabatrin in the case of epilepsy with absence seizures (especially for childhood absence epilepsy or juvenile absence epilepsy)	9 (2-9)	89.5	9 (9-9)	92.9
Depression				
Inappropriate prescription				
Tricyclic antidepressants to treat depression	9 (2-9)	89.5	9 (7-9)	92.9
Nocturnal enuresis				
Inappropriate prescription				
Desmopressin administered by a nasal spray.	8 (1-9)	83.3	9 (1-9)	92.9
Desmopressin in the case of daytime symptoms	9 (1-9)	94.7	9 (8-9)	100
An anticholinergic agent used as a monotherapy in the absence of daytime symptoms	9 (1-9)	94.7	9 (7-9)	100

(Continued)

Table 2. (Continued)

Item	1 st round Median (min–max)	1 st round Agreement (%)	2 nd round Median (min–max)	2 nd round Agreement (%)
Tricyclic agents in combination with anticholinergic agents	9 (1–9)	89.5	9 (6–9)	92.9
Tricyclic agents as a first-line treatment	9 (1–9)	94.7	9 (8–9)	100
Anorexia				
Inappropriate prescription				
Cyproheptadine, clonidine	9 (2–9)	88.9	9 (5–9)	85.7
Attention deficit disorder with or without hyperactivity				
Inappropriate prescription				
Pharmacological treatment before age six (before school), except in severe cases	9 (2–9)	94.7	9 (8–9)	100
Antipsychotic drugs to treat attention deficit disorder without hyperactivity	9 (1–9)	89.5	9 (8–9)	100
Slow release methylphenidate as two doses per day, rather than only one dose	9 (1–9)	94.7	9 (9–9)	100
Omission of prescription				
Recording a growth chart (height and weight) if the patient is taking methylphenidate	9 (1–9)	89.5	9 (9–9)	100

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240105.t002>

for children under 2 years old in France, due to the presence of a small amount of lead particles which are more likely to pass into the bloodstream of pediatric patients than that of adults.

Neurological and cardiovascular side effects of antiemetic drugs must also be considered. Indeed, the French drug agency (ANSM) published a warning in 2014 about domperidone [16]. This warning highlighted the risk of potential high cardiovascular side effects that can occur in adult and pediatric patients using domperidone [17, 18]. Because of these potentially serious side effects, domperidone pediatric prescriptions were no longer reimbursed by the French health care system after 2017. Following this Delphi process, we found that several experts from different countries suggested that domperidone is still used in pediatric patients, especially for gastroesophageal reflux or for short time administration. Countries such as Belgium, England, Ireland, Malaysia, Switzerland and Vietnam still use domperidone. Nevertheless, the final score of the Delphi process allowed us to maintain this item in the POPI tool.

Another antiemetic drug was the subject of a controversy. We suggested that metoclopramide prescription was inappropriate in children. Metoclopramide is a dopamine-2 antagonist known for its neurological and cardiovascular side effects such as dyskinesia disorders [19–22]. In France, metoclopramide is contraindicated in patient under 18 year old, and has been since 2012 [23]. This contraindication may lead to an increase of domperidone prescription and consumption, but as we mentioned earlier, domperidone is also an inappropriate prescription according to the POPI tool.

Another common disagreement was in criteria of inclusion for drug treatment. Our item regarding the minimum vitamin D intake, needed in children for bone growth, was met with a strong disapproval. The main point of contention was dosage and patient inclusion: while some countries recommend a standardized dose, regardless of patient's diets or prematurity, others ponder these factors and adjust vitamin intake accordingly. Others, mostly very sunny countries, don't recommend any supplementation [24].

These disparate criteria of inclusion have impact on another one of our items: whooping cough booster injections. France recommends it for young adults, arriving at common child-bearing years, regardless of sex [25]. Some countries recommend these shots to women or pregnant women to protect the future neonate, while some have no national guidelines regarding adult DTPca shots. On this topic, our experts conceded their national guidelines were based on economic reasoning rather than scientific consensuses.

There is a strong demand for increased pediatric medication safety [26–28]. POPI, validated by 20 experts—both pharmacists and physicians recruited across the world, is the first international tool created to satisfy this demand, by the detection of pediatric inappropriate prescription and omission of prescription. The other strength of this study is that nearly half of the final POPI tool reached a complete consensus among the panel of experts. This is strong evidence of harmonization of the item and a proof that the tool can be applied in all the participating countries. It is also the reason why two rounds of the Delphi process were enough to reach a consensus.

Nevertheless, we could have benefited from a larger group of panelists. We originally intended to recruit a duo of pharmacist/physician in each country; we discarded the idea for its lack of feasibility. The length of the survey as well as the personal implication needed could have discouraged some of the experts contacted. In addition, some of the world's largest players in health care are missing, notably the USA, however this can be made up for by the diversity of our participants.

Regarding the expert's selection, the only criteria to be accepted into the study was their motivation to participate. Few information was known about their skills or competences apart their year of experience. We cannot impose a minimal year of experience as it goes against the Delphi method. The Delphi process tends to draw a consensus between a heterogeneous and large panel of experts. The majority of the disagreement answers were justified with national recommendations, publications or comments that were carefully analyzed.

There were also too few experts per country to determine whether there is anything resembling a "within country" consensus. It was only an international consensus among countries that are quite heterogeneous in their prevalence of diseases and access to resources. We could compare north versus south countries responses however this kind of comparison would raise differences instead of consensus.

It is sometimes hard to grade both validity and feasibility of each item in each country as it is two different things. For example, the experts can totally agree with an item but it sometimes cannot be applicable in their country because of several reasons. It was primordial to analyze both feasibility and validity to have a complete interpretation but it can also be a methodologic limitation of our study.

Other pediatric tools and indicators are also emerging such as the Potentially Inappropriate Prescribing indicator in children (PIPC) [29]. It consists of twelve indicators concerning primary care settings in Ireland and United Kingdom. England also adapted the original POPI tool for their practices [30]. The methodology was different, as they didn't refer to a panel of experts: one researcher compared the items to national guidelines. After that, 80 items were removed. It is interesting to see that there is a similarity between the items removed in this project and in POPI international.

There is a lack of established recommendations in pediatrics and a high risk of inappropriate prescription. For this reason, a prospective multicentric study evaluating the impact of applying POPI to several countries should be implemented. This approach in other countries will allow us to see whether the tool works as well as it did in France and to identify potential issues in implementation in health systems other than the French one.

Conclusion

The harmonization by 20 international experts of the POPI tool allowed us to confirm the validity of the first inappropriate prescription and omission of prescription tool in pediatrics. Indeed, spreading POPI's use would be an opportunity to help pediatricians and pharmacists to reduce potentially dangerous inappropriate prescriptions in pediatrics. The next step would

be a prospective multicentric study in order to promote pediatric medication safety into many countries.

Supporting information

S1 Table.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors would like to thank every experts for sharing their knowledge: Abrogoua Danho Pascal (pharmacist), Bédard Pascal (pharmacist), Cavalcanti Da Silva Izabel Cristina (physician), Choonara Imti (physician), Chua Siew Siang (pharmacist), Costa Alves Manuela (physician), Da Silva Desmothenes (pharmacist), Dalgic Nazan (physician), Desmet Sophie (pharmacist), Di Paolo Ermindo (pharmacist), Fortunato Ana (pharmacist), Kleiber Niina (physician), Ming Lai Nai (physician), Nguyen Hoang Phuong Khanh (pharmacist), Nguyen Thi My Phuong (physician), Pauchard Jean-Yves (physician), Sammons Helen (physician), Sancar Mesut (pharmacist), Semple Diarmaid (pharmacist), Zhao Wei (pharmacist).

Author Contributions

Conceptualization: Aurore Berthe-Aucejo, François Angoulvant, Mathie Lorrot, Olivier Bourdon, Sonia Prot-Labarthe.

Data curation: Laily Sadozai, Shaya Sable.

Formal analysis: Laily Sadozai, Pierre Coste, Priscilla Boizeau, Sonia Prot-Labarthe.

Investigation: Olivier Bourdon, Sonia Prot-Labarthe.

Methodology: Enora Le Roux, Pierre Coste, Priscilla Boizeau, Aurore Berthe-Aucejo, Sonia Prot-Labarthe.

Software: Pierre Coste, Priscilla Boizeau.

Supervision: Enora Le Roux, Sonia Prot-Labarthe.

Validation: Laily Sadozai, Sonia Prot-Labarthe.

Writing – original draft: Laily Sadozai.

Writing – review & editing: Laily Sadozai, Shaya Sable, Enora Le Roux, Clémence Guillot, Aurore Berthe-Aucejo, Sonia Prot-Labarthe.

References

1. Angoulvant F, Kaguélidou F, Dauge S, Alberti C. Fewer infants than older patients in paediatric randomised controlled trials. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25:593–601. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9480-2> PMID: 20563834
2. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161:282–90. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.282> PMID: 17339510
3. Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Belletre 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 [Internet].* 2019 [cité 13 avr 2020]; 9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6475152/>

4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52:77–83. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x> PMID: 11453893
5. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children—a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med*. 2013; 11:237. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-237> PMID: 24228998
6. Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616–31. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x> PMID: 22376048
7. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67:674–94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767> PMID: 30693946
8. 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 Ageing*. 2008; 37:673–9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn197> PMID: 18829684
9. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89:845–54. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.44> PMID: 21508941
10. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukdedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One*. 2014; 9:e101171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171> PMID: 24978045
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984; 74:979–83. <https://doi.org/10.2105/ajph.74.9.979> PMID: 6380323
12. Gallagher P, Baeyens J-P, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B, et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing*. 2009; 38:603–6. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp058> PMID: 19435757
13. Berthe-Aucejo A, Nguyen NPKK, Angoulvant F, Boukdedid R, Belletre X, Weil T, et al. Interrater reliability of a tool to assess omission of prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics. *Int J Clin Pharm*. 2019; 41:1734–40. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00819-1> PMID: 30972535
14. Résumé des caractéristiques du produit—FURADANTINE 50 mg, gélule—Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013296&typedoc=R>
15. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*. 2004; 172:448–53. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000130653.74548.d6> PMID: 15247700
16. De nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone—Point d'Information—ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/De-nouvelles-recommandations-pour-minimiser-les-risques-cardiaques-des-medicaments-contenant-de-la-domperidone-Point-d-Information>
17. Morris AD, Chen J, Lau E, Poh J. Domperidone-Associated QT Interval Prolongation in Non-oncologic Pediatric Patients: A Review of the Literature. *Can J Hosp Pharm*. 2016; 69:224–30. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v69i3.1560> PMID: 27403002
18. Hondeghem LM. Domperidone: Limited Benefits With Significant Risk for Sudden Cardiac Death. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 61:218. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31827afd0d> PMID: 23188128
19. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med*. 2005; 12:117. <https://doi.org/10.1097/00063110-200506000-00004> PMID: 15891443
20. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-Induced Movement Disorders: Clinical Findings With a Review of the Literature. *Arch Intern Med*. 1989; 149:2486–92. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.11.2486> PMID: 2684075
21. Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Metoclopramide, an Increasingly Recognized Cause of Tardive Dyskinesia. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48:379–84. <https://doi.org/10.1177/0091270007312258> PMID: 18223146
22. Svendsen K, Wood M, Olsson E, Nordeng H. Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74:627–36. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2407-z> PMID: 29290074

23. Contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires— Lettre aux professionnels de santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-des-specialites-a-base-de-metoclopramide-Primperan-R-et-generiques-chez-l-enfant-et-l-adolescent-et-renforcement-des-informations-sur-les-risques-neurologiques-et-cardiovasculaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
24. pédiatrie S canadienne de. Les suppléments de vitamine D: Recommandations pour les mères et leur nourrisson au Canada | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cps.ca/fr/documents/position/vitamine-d>
25. Recommandations vaccinales 2019 [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
26. Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, Chaitanya KRK, Ramesh M, Sebastian J, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Pediatr.* 2016; 83:414–9. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2002-1> PMID: 26916890
27. Benjamin L, Frush K, Shaw K, Shook JE, Snow SK. Pediatric Medication Safety in the Emergency Department. 2018; 141:10.
28. McMahon AW, Cooper WO, Brown JS, Carleton B, Doshi-Velez F, Kohane I, et al. Big Data in the Assessment of Pediatric Medication Safety. *Pediatrics* [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2020 [cité 14 avr 2020]; 145. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/2/e20190562>
29. Barry E, O'Brien K, Moriarty F, Cooper J, Redmond P, Hughes CM, et al. PIPc study: development of indicators of potentially inappropriate prescribing in children (PIPc) in primary care using a modified Delphi technique. *BMJ Open.* 2016; 6:e012079. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012079> PMID: 27601499
30. Corrick F, Choonara I, Conroy S, Sammons H. Modifying a Paediatric Rational Prescribing Tool (POPI) for Use in the UK. *Healthc Basel Switz.* 2019; 7.

Chapitre 5

Discussion

Dans le chapitre 1, nous avons décrit les caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfant et leur impact sur le devenir des médicaments dans l'organisme. Nous avons également abordé la problématique du manque de médicaments ayant une AMM pédiatrique et le risque iatrogène associé. Nous avons ensuite présenté les différents outils de détection des PI en pédiatrie ainsi que POPI. L'étude POPI 3 nous a permis d'évaluer la prévalence des PI en pédiatrie à la fois en milieu hospitalier et en ville. L'étude POPI 4 a montré une bonne concordance entre les différents professionnels de santé « utilisateurs ». Enfin, l'étude POPI 7 a proposé un outil adapté aux pratiques internationales.

À partir des résultats publiés, avec le recul des publications réalisées depuis, nous allons approfondir certaines de ces thématiques (cf. Figure 12) :

- la prévalence des PI ;
- la satisfaction des utilisateurs de POPI ;
- l'apport de POPI dans la pratique clinique ;
- les différences entre POPI et les autres outils disponibles ;
- les limites des études présentées ;
- les perspectives de ce travail.

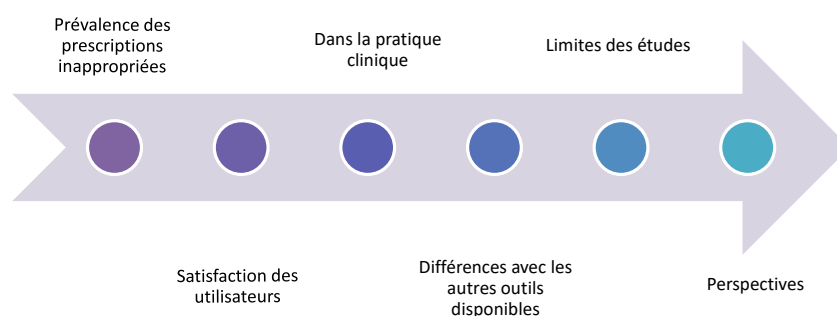
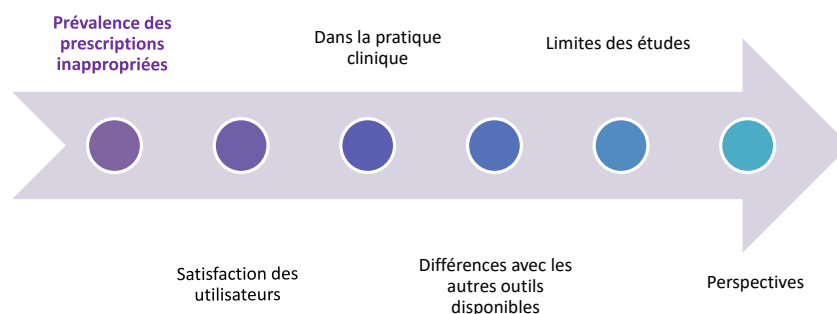


Figure 12 – Thématiques de la discussion

5.1 Prévalence des prescriptions inappropriées en pédiatrie



Au moment de la réalisation de ces travaux de thèse, il existait peu de données sur les prescriptions inappropriées en pédiatrie. Depuis la publication de l'article sur la prévalence des PI, d'autres travaux ont également abordé cette thématique [169, 172, 173].

Dans l'étude POPI 3, la prévalence des PI et des OP aux urgences représentait respectivement 2,9% et 2,3% des prescriptions. En ville, la prévalence des PI et OP était plus élevée (PI : 12,3%, OP : 6,1%). Deux autres études ont évalué la prévalence des PI en pédiatrie, mais une seule utilisait l'outil POPI. Ces deux études concernaient uniquement des prescriptions issues du milieu ambulatoire. La première étude a été réalisée, de manière prospective, dans l'arc alpin en incluant dix officines [172]. L'outil POPI a été utilisé sur deux périodes : hivernale et printanière. L'analyse a porté sur un total de 560 prescriptions soit 1 485 lignes de prescriptions. Environ 16% des médicaments étaient considérés comme inadaptés (présence de PI et d'OP) à partir de l'outil POPI. La prévalence des médicaments inadaptés définis à partir de l'outil POPI est dans le même ordre de grandeur que dans notre étude (18,4%) (cf. Tableau 5).

Dans l'étude POPI 3, du fait de son caractère rétrospectif, nous avons évalué en milieu ambulatoire uniquement les critères ne nécessitant pas d'information clinique. Dans l'étude de l'arc alpin, les pharmaciens ont pu échanger avec les parents lors de la dispensation afin d'obtenir des données cliniques. Le pharmacien a donc pu utiliser davantage de critères de l'outil POPI et identifier la présence ou non de PI/OP. La proportion de PI détectées n'est cependant pas supérieure. Ceci peut s'expliquer par le nombre de prescriptions analysées. Notre étude POPI a porté sur 4 480 prescriptions et 2 225 patients contre 560 prescriptions pour l'étude de l'arc alpin. L'étude de l'arc alpin a l'avantage d'être plus proche de la réalité du terrain, mais les interventions étaient réalisées par différentes personnes de l'équipe pharmaceutique (pharmacien, préparateur en pharmacie, étudiant de 6ème année), peut-être moins systématiques qu'une analyse automatique des données

Tableau 5 – Prévalence des prescriptions inappropriées et des omissions de prescriptions en milieu communautaire selon différentes études [169, 172, 173]

	Éléments de contexte et de méthode	Méthode de calcul de la prévalence	Nombre total de patients/ou prescriptions	Outil utilisé	PI	OP	PI + OP
Berthe-Aucejo 2019 [169]	Rétrospectif 1 officine	Nombre de prescriptions avec au moins une PI ou OP	4 780 prescriptions	POPI 28 items	12,3%	6,1%	18,4%
Frasson-Peiguet 2019 [172]	Prospectif 10 officines	Nombre de lignes de prescriptions détectées comme PI ou OP	560 prescriptions 1 485 lignes de prescriptions	POPI complet 101 items	NC	NC	16,4%
Barry 2018 [173]	Rétrospectif Données de remboursement	Nombre de patient ayant au moins une PI ou OP	414 856 patients	PIPc complet 12 items	3,5%	2,5%	NC

NC : Non communiqué

ou que des pharmaciens expérimentés. Parmi les critères nécessitant des informations cliniques détectés dans l'étude l'arc alpin, on peut noter l'item relatif à l'utilisation d'un antibiotique autre que l'amoxicilline en première intention dans une otite ou angine à Streptocoque A (critère II-1). Ce critère représentait environ un tiers des PI. À l'opposé, la proportion de certains critères de POPI 3 était plus élevée. C'est le cas du critère GI-3 (alimémazine, oxomémazine, prométhazine) qui représentait un tiers des PI dans POPI 3 et environ 10% dans l'étude de l'arc alpin. La dompéridone représentait un quart des PI dans POPI 3 contre 2% dans l'étude de l'arc alpin. Cet écart ne peut être expliqué par les nouvelles recommandations de l'ANSM contre-indiquant la dompéridone chez l'enfant de moins de 12 ans. Cette information a été publiée après la réalisation de l'étude de l'arc alpin [174]. Une hypothèse de ces écarts peut être le nombre d'officines ayant participé aux études. Celle réalisée dans l'arc alpin s'est déroulée au sein de dix officines différentes alors que pour notre étude, une seule officine était concernée. Le retour de plusieurs officines permet d'avoir une meilleure représentation de la variation des pratiques des prescripteurs. Il est intéressant de noter que l'OP concernant l'absence de SRO dans le cas d'une gastroentérite fait partie des items les plus fréquemment retrouvés dans notre étude en prescription de sortie des urgences ainsi que dans celle de l'arc alpin en ville. Les taux étaient respectivement de 19,0% et 11,9% [169, 172]. Ces résultats montrent la nécessité de poursuivre la sensibilisation des professionnels de santé au rôle primordial du SRO dans la prise en charge d'un patient atteint d'une gastroentérite. Ce traitement de première intention fait partie des recommandations de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [175].

Une autre étude a évalué la prévalence des PI/OP à l'aide d'outil PIPc, utilisé par les professionnels de ville en Irlande [173]. L'étude a été réalisée à partir des données de remboursements. La prévalence de PI a été estimée à 3,5%, soit bien inférieure à celle de notre étude (12,3%). La prévalence des OP identifiées avec PIPc et POPI était respectivement de 2,5% et 6,1% (cf. Tableau 5). POPI comprenait 28 items évalués dans notre étude en ville contre 12 dans l'outil PIPc. Seuls deux items évalués étaient communs aux deux outils. La PI la plus fréquente détectée par l'outil PIPc était la prescription de carbocistéine (3,3%) qui au contraire n'était quasiment pas retrouvée en France par l'outil POPI (0,5%). L'OP la plus fréquemment identifiée par PIPc était l'oubli de la chambre d'inhalation chez le patient asthmatique. Cet item présent également dans POPI n'a pas pu être analysé en raison du caractère rétrospectif de l'étude. Dans l'étude de l'arc alpin, cette omission n'a été identifiée qu'une seule fois. L'absence de prescription de la chambre d'inhalation pouvait être expliquée par une potentielle dispensation précédente. L'identification d'une initiation de prescription d'un traitement asthmatique n'était pas possible.

Que retenir ?

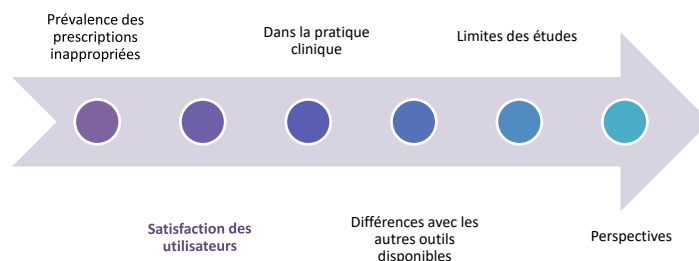
Les données concernant la prévalence des prescriptions inappropriées sont encore peu nombreuses.

Des différences dans l'estimation des prévalences des PI et des OP sont retrouvées au travers des études :

- Diversité des outils en termes de nombre d'items, de pathologies couvertes et de médicaments abordés
- Diversité des études menées : rétrospectif, prospectif ou issues de données de remboursement

L'accès aux données cliniques du patient permet une meilleure détection des PI et des OP.

5.2 Satisfaction des utilisateurs



Lors de l'étude de reproductibilité de l'outil (POPI4), un questionnaire a été administré à 11 utilisateurs (8 médecins et 3 pharmaciens) afin d'évaluer leur satisfaction et le temps passé à l'utiliser. Cette enquête n'a pas été retenue dans la publication de l'article à la demande du

comité de relecture de la revue. La majorité des utilisateurs étaient satisfaits de l'outil et étaient prêts à l'utiliser dans leur pratique quotidienne (cf. Figure 13). Le temps d'analyse par dossier de 2 min 45 en moyenne était jugé satisfaisant pour 75% des professionnels de santé. Ces résultats sont encourageants car il s'agit d'un retour des futurs utilisateurs de l'outil POPI.

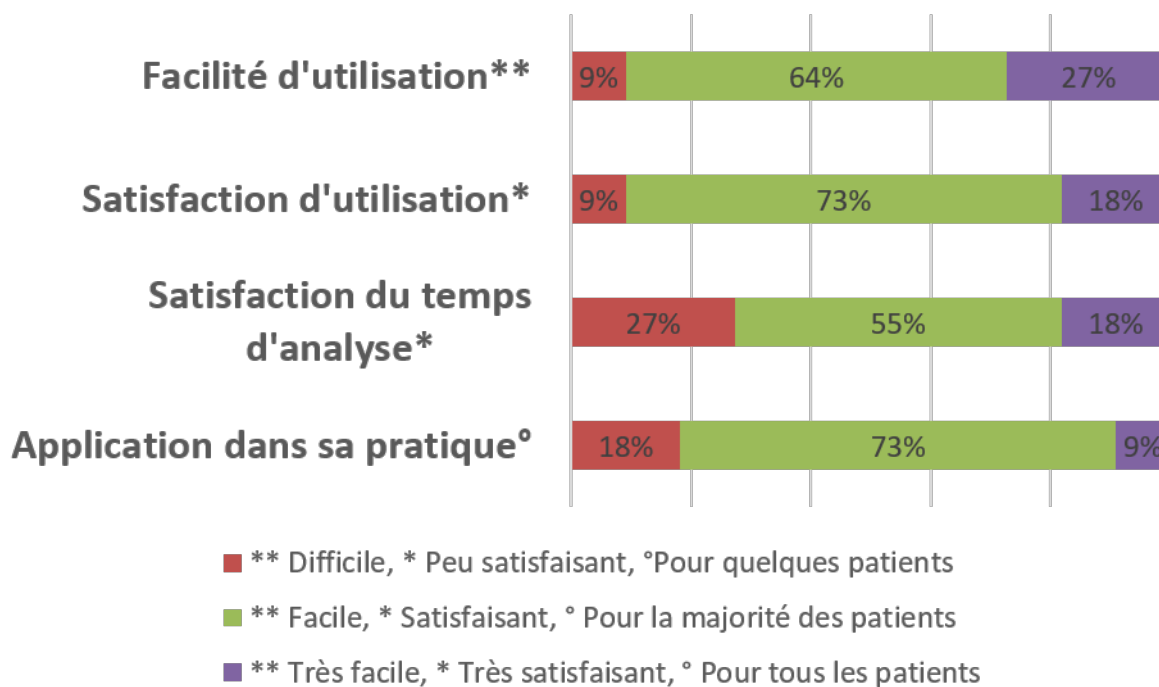
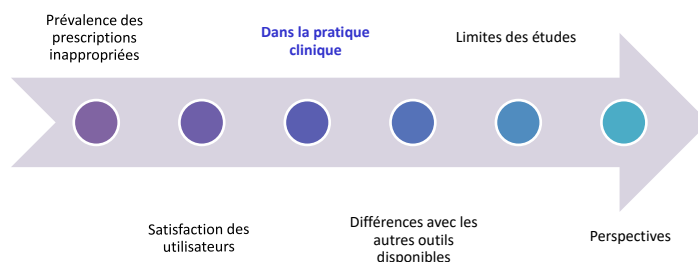


Figure 13 – Satisfaction des utilisateurs de l'outil POPI (n = 11)

5.3 Un outil de pratique clinique



L'objectif ultime de l'outil POPI est de l'utiliser de façon prospective afin d'éviter la prescription de médicaments inappropriés ou d'identifier une indication non traitée et ainsi, participer à la prévention du risque iatrogène.

Pour le pharmacien, c'est un outil qui peut être utilisé de multiples façons. Tout d'abord, il lui permet d'aller vers le médecin pour discuter de la prise en charge du patient et faire des propositions pour l'optimiser en réévaluant le bénéfice/risque des traitements. Certaines interventions

pharmaceutiques peuvent être réalisées sans avoir recours au prescripteur, telle que la proposition d'un SRO ou encore d'une chambre d'inhalation qui ne sont pas soumis à une prescription médicale. Cependant, dans un contexte ambulatoire, l'ajout sans prescription du médicament ou du dispositif médical ne permettra pas sa prise en charge par l'assurance maladie. L'outil POPI permet de ne pas suggérer certains médicaments en auto-médication qui seraient inutiles ou délétères pour l'enfant. Une nouvelle loi va permettre aux pharmaciens d'officine de délivrer des médicaments avec prescription médicale obligatoire sans présentation d'une ordonnance pour certaines pathologies dans le cadre de protocoles intégrés dans un dispositif d'exercice coordonné (équipes de soins primaires, maisons et centres de santé, communautés professionnelles territoriales de santé) [55, 176]. À ce jour, quatre pathologies ont été définies par l'arrêté du 6 mars 2020 dont une concerne l'enfant : éruption cutanée vésiculeuse prurigineuse chez l'enfant de 12 mois à 12 ans [177-180]. Le pharmacien hospitalier va également avoir de nouvelles missions et pourra renouveler et adapter les traitements des patients pour des pathologies fixées par arrêté (non publié à ce jour) et dans le cadre de protocoles validés par la Commission Médicale d'Établissement (CME) et enregistrés auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) [181]. Dans les prochaines années, le pharmacien hospitalier et d'officine vont être amenés à intervenir et à échanger auprès des médecins afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients et POPI pourra les y aider.

Un bon indicateur est donc celui des interventions pharmaceutiques réalisées par les pharmaciens auprès du prescripteur et particulièrement leur acceptation, mais également celles réalisées dans le cadre de l'automédication. Dans l'étude précédente, menée dans l'arc alpin, les interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les prescripteurs et les patients dans 92,3% des cas. Ce résultat comprend à la fois les interventions pharmaceutiques liées à l'utilisation de POPI et des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse définis par la SFPC (surdosage, sous dosage, interaction médicamenteuse, contre-indication, etc.). Le recueil et la codification des interventions pharmaceutiques peuvent être réalisés sur le site ActIP (<http://www.actip.sfpc.eu/actip>) [182, 183].

L'outil POPI a pour but de limiter les prescriptions inutiles ou délétères. Il peut participer à la réalisation d'économie de santé tout en améliorant la prise en charge du patient en ville et à l'hôpital. Une codification proposée par la SFPC, appelée CLEO, permet d'évaluer l'impact des interventions pharmaceutiques en terme organisationnel, économique et clinique [184]. Cette codification est proposée lors de la saisie des interventions pharmaceutiques sur ActIP. Un suivi

des remboursements de médicaments pour certains critères pourrait être un bon indicateur de l'impact de POPI sur les PI et les OP.

Pour le médecin, POPI est une aide à la prescription. Idéalement, l'outil pourrait être intégré dans les Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) de manière à gagner du temps dans l'identification des PI ou OP. L'outil intervient donc en amont, avant la prescription. Il pourrait également être utilisé au sein de réseaux de santé ou dans les maisons de santé lors de la réévaluation des traitements par une équipe pluridisciplinaire. C'est par son interfaçage avec notamment les bases de données médicamenteuses ou via le logiciel d'analyse pharmaceutique des prescriptions (par exemple, <https://sfpc.eu/logiciel-analyse-pharmaceutique-des-prescriptions/>) qu'il pourra être utilisé par le plus grand nombre.

L'outil POPI se veut également un outil de formation pour les étudiants en médecine ou en pharmacie mais également pour les professionnels de santé qui sont peu sensibilisés aux spécificités de la pédiatrie. L'objectif de POPI est toujours de sécuriser la prise en charge de l'enfant par tout professionnel de santé.

Que retenir ?

POPI est un outil de prévention du risque iatrogène en pédiatrie, d'aide à la prescription et à la dispensation.

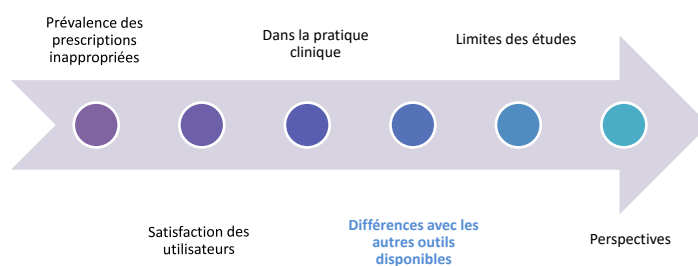
POPI est un outil de formation pour les étudiants et/ou les professionnels peu habitués à gérer des patients pédiatriques.

L'impact peut être mesuré via les interventions pharmaceutiques (ActIP) et leur impact économique (CLEO). <http://www.actip.sfpc.eu/actip>



C'est via l'interface avec des bases de données de médicaments et des logiciels d'aide à la prescription que POPI pourrait être utilisé par le plus grand nombre.

5.4 Comparaison et adaptation de l'outil POPI



Comme nous l'avons vu dans l'introduction, d'autres outils de détection de PI ont été élaborés en parallèle de nos différentes études. Ces outils ont le même objectif de prévenir les erreurs médicamenteuses. Cependant, un certain nombre de différences existent avec POPI (cf. Tableau 6).

Tableau 6 – Différences entre les outils de détection des prescriptions inappropriées et des omissions de prescriptions en pédiatrie

	POPI [158]	KIDs [164]	NeoCheck [165]	PIPc [163]
Nombre d'items	101	67 médicaments et 10 excipients	141	12
Lieu d'utilisation	Ville/Hôpital	Ville/Hôpital	Hôpital	Ville
Population pédiatrique cible	Toute sauf néonatalogie	Toute	Uniquement néonatalogie	Toute sauf néonatalogie
Thématique abordée des excipients à effets notoires	Absent	Présent	Présent	Absent
Présentation du risque associé aux prescriptions inappropriées	Absent	Présent	Présent	Absent
Proposition d'une conduite à tenir le cas échéant	Absent	Présent	Présent	Absent
Version internationale disponible	Oui 73 critères [170]	Non États-Unis	Non Suisse	Non Irlande

La première différence concerne la population pédiatrique ciblée par l'outil. POPI permet la détection des PI/OP chez l'enfant mais ne s'applique pas à la néonatalogie. NeoCheck est un outil ciblant exclusivement les nouveau-nés et les prématurés. La liste KIDs inclut quelques médicaments à éviter en néonatalogie. La deuxième différence est le lieu d'application de l'outil. POPI se veut utilisable en ville et à l'hôpital. L'accès aux informations cliniques est important pour permettre d'utiliser le plus d'items de POPI. L'absence de données cliniques permet d'en utiliser certains malgré tout (28/101). A l'inverse, l'outil PIPc est composé uniquement de critères ne nécessitant pas de données cliniques et les critères sont peu nombreux. Certains outils explorent

des thématiques non abordées dans POPI. Les outils KIDs et NeoCheck incluent la notion d'excipients à effets notoires. KIDs et NeoCheck exposent le risque de l'utilisation du médicament inapproprié et proposent des alternatives pour certains critères.

L'étude portant sur l'adaptation de l'outil POPI au niveau international a mis en avant les différences de pratiques entre les pays (recommandation, disponibilité des médicaments, environnement) [171]. Malgré certaines disparités, de nombreuses problématiques restent communes à tous les pays. Une adaptation de POPI a été proposée par une équipe anglaise [161]. Elle est basée sur une comparaison entre les critères et les recommandations anglaises et non pas sur une méthode Delphi. L'avantage de la méthode que nous avons utilisée, est qu'elle permet une forte implication des professionnels de santé et tient compte de leur expérience de terrain. Elle ne s'arrête pas aux textes officiels et permet la confrontation de points de vue différents. Cette méthode est donc très intéressante dans un contexte où les professionnels de santé recrutés étaient issus de différents pays et de professions différentes (pharmacien, médecin).

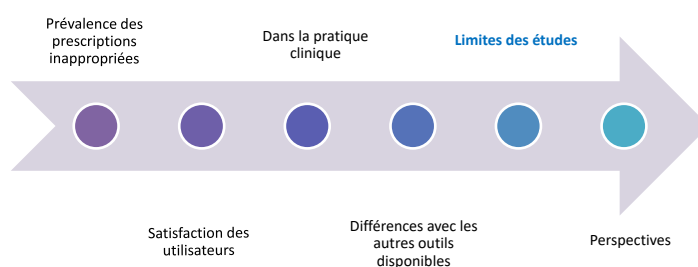
Que retenir ?

Des outils de détection des PI et OP diffèrent en termes de :

- Population ciblée (universel, néonatalogie)
- Lieu d'utilisation (ambulatoire, hôpital)
- Critères (excipients à effets notoires dans KIDs et NeoCheck)

L'outil POPI a été adapté à l'international en prenant en compte les recommandations des différents pays et de l'expérience de terrain

5.5 Limites de l'outil POPI



Malgré les résultats positifs de l'enquête de satisfaction, l'outil existe actuellement uniquement sous un format « papier ». Ce format n'est pas adapté à la pratique. Plusieurs approches peuvent être proposées et permettent une facilité d'utilisation au quotidien. Une application pour smartphone ou encore une plateforme en ligne sont deux options existant actuellement pour d'autres outils. L'outil PIM-Check à destination des patients hospitalisés en médecine interne permet de

consulter tous les critères mais également de les filtrer en indiquant le contexte « patient » et/ou en saisissant l'ordonnance du patient [185, 186]. Une autre plateforme canadienne, MedStopper[©] (Canadian Institute of Health Information, University of British Columbia), est orientée sur les prescriptions inappropriées chez les personnes âgées [187]. Elle se base sur les médicaments saisis par le professionnel de santé et propose une priorisation des prescriptions inappropriées, le risque associé mais également une conduite à tenir en vue de diminuer la posologie ou de déprescrire si nécessaire les médicaments ciblés (cf. Figure 14).

	Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/ STOPP Criteria
X	Red	warfarin (Coumadin) / Warfarin / afib/valve	☹️	😊️ <small>Cancer/INR</small>	☹️	Taper to INR targets		None
X	Red	digoxin (Lanoxin, Digitek) / Digoxin / heart failure	☹️	☹️	☹️	If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	worsening of symptoms, increase in heart rate	Details
X	Orange	prednisone (Sterapred, Orasone, Deltasone) / Corticosteroid / inflammatory conditions	😊️	☹️	☹️	If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 5mg/week until 10 mg/day is reached. Subsequent dosages should be decreased by 2.5mg/week until the medication is stopped. If withdrawal symptoms occur, increase the dosage and taper at 1mg/week.	return of symptoms, weakness, fatigue, decreased appetite, weight loss, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, low blood pressure, low blood glucose, joint pain, muscle aches, fever, mental changes	Details
X	Yellow	pantoprazole (Protonix) / Proton pump inhibitor / heartburn/GERD	😊️	☹️	☹️	If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	return of symptoms, heartburn, reflux	Details
X	Light Yellow	fluticasone (Flovent) / Inhaled steroid / asthma	😊️	☹️	☹️	If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	shortness of breath, limitation of activity, need for rescue puffer	None

Figure 14 – Copie d'écran de l'outil MedStopper[©]

Ces deux propositions sont intéressantes mais présentent un inconvénient d'une ressaisie du traitement des patients par le professionnel de santé. Certaines équipes ont développé des outils de détection des PI intégrés au logiciel de prescriptions, tel que MedSafer[©] (7 universités canadiennes) ou encore un logiciel reprenant uniquement les critères START/STOPP [188, 189]. Ces interfaces présentent l'intérêt pour le praticien de n'avoir qu'un seul outil de travail. Ils combinent à la fois les données cliniques et biologiques du patient et sa prescription. D'une part, le professionnel de santé gagne du temps en évitant la saisie des informations du patient. D'autre part, seuls les critères concernant son patient lui sont présentés et il n'a pas à mémoriser l'outil

entier. MedSafer[©] va beaucoup plus loin et permet de proposer comme pour MedStopper[©] une conduite à tenir pour déprescrire le ou les médicaments inappropriés.

L'outil POPI prend en compte des données « patients » simples : âge, sexe et pathologie. Une application smartphone est en cours de réalisation. Son développement a été ralenti en raison de la nouvelle réglementation liée au dispositif médical [168]. POPI est un outil d'aide à la décision médicale, il intègre des données « patient ». L'application smartphone est donc considérée comme un dispositif médical et est donc soumise à cette nouvelle réglementation. Le professionnel de santé sera amené à saisir la date de naissance, le sexe et la pathologie (cf. Figure 15). Un algorithme proposera alors les items de POPI concernés.

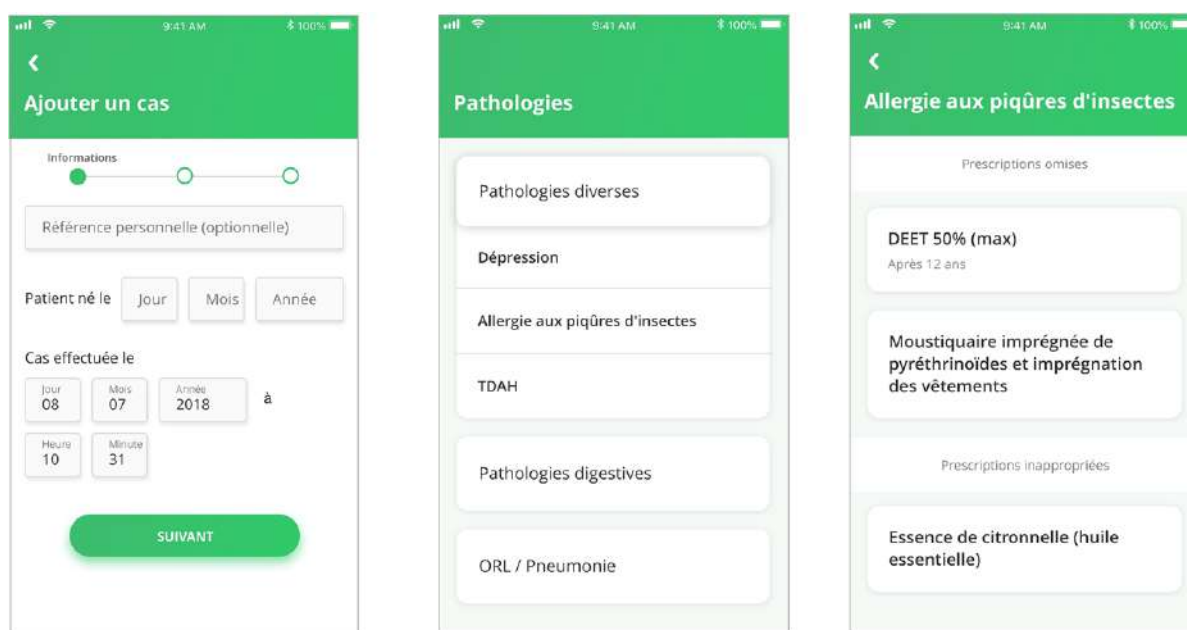


Figure 15 – Copies d'écran de l'application POPI en cours de développement

Comme beaucoup d'outils de détection de PI, POPI ne propose pas d'alternatives aux professionnels de santé. Plusieurs freins existent à l'optimisation d'une prescription, dont l'absence de proposition d'alternative et de modalités de déprescription le cas échéant [190]. L'acte de déprescription est compliqué car il peut être ressenti comme une remise en question du professionnel de santé. Il est donc nécessaire de l'accompagner en lui proposant une conduite à tenir. Seule l'omission de prescription propose implicitement de modifier la prescription en indiquant le ou les médicaments omis.

Pour finir, une mise à jour régulière de l'outil est nécessaire. L'outil STOPP/START a été mis à jour deux fois en 7 ans [138, 143]. Depuis la création de l'outil POPI, aucune mise à jour n'a eu lieu. Or, différents critères peuvent être impactés par des décisions prises par l'ANSM

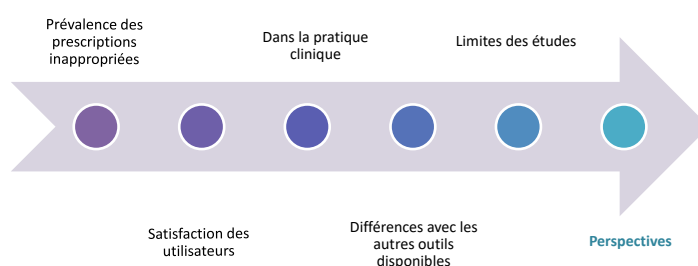
ou de nouvelles recommandations issues de sociétés savantes depuis ces dernières années. Par exemple, de nouvelles recommandations ont été émises concernant la dompéridone ou encore le diosmectite. En effet, depuis juin 2019, l'ANSM a contre-indiqué l'utilisation de la dompéridone chez l'enfant de moins de 12 ans et préconise la dose minimale efficace [174, 191]. L'outil POPI considérait déjà comme inappropriée la prescription de ce médicament quelque soit l'âge (critère EI-2). La dompéridone présente un risque d'allongement du QT et a une efficacité incertaine. Par ailleurs, la dompéridone en solution buvable n'est plus remboursée depuis début 2019. Dans l'outil POPI, il est précisé que l'administration du diosmectite doit se faire à distance des autres médicaments afin d'éviter une diminution de leur absorption (critère FI-3). Or depuis, février 2019, le diosmectite ne doit plus être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de la présence de plomb et donc du risque de saturnisme [192].

Que retenir ?

Limites de l'outil POPI

- Format « papier » non adapté à la pratique
- Absence d'explicitation du risque et de la conduite à tenir
- Absence de mise à jour de l'outil

5.6 Perspectives de travail sur l'outil POPI



Ces études ont permis de valider l'utilisation de l'outil POPI et nous ont permis d'identifier des pistes d'amélioration. L'évaluation rétrospective précédemment réalisée dans une seule officine et un seul hôpital était un prérequis pour évaluer la prévalence de PI et des OP. L'évaluation de la concordance inter juge a permis de prouver que l'outil POPI pouvait être utilisé par différents professionnels de santé. Une étude prospective à large échelle dans plusieurs milieux de pratique (ville, hôpital) et par plusieurs professionnels de santé est en cours. Elle a pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'outil POPI sur les PI. Cette étude avait été retenue lors d'un appel à projet de l'ANSM, mais elle rencontre d'importantes difficultés d'inclusion de professionnels de santé.

La nouvelle réglementation des applications/dispositifs médicaux empêche pour l'instant une utilisation aisée de cet outil pour les professionnels. Le but est de pouvoir dans un second temps diffuser cette application et la mettre à disposition des professionnels de santé via les sociétés savantes. Un travail d'interfaçage et d'intégration serait intéressant à prévoir afin d'encourager son utilisation et faire gagner du temps aux professionnels de santé. L'intégration pourrait être sous le format d'un « pop-up » apparaissant au niveau du logiciel de prescription ou de dispensation. Cependant, cela nécessite d'avoir au sein du LAP ou Logiciel d'Aide à la Dispensation (LAD) les données cliniques nécessaires sous un format structuré.

Une nouvelle version de l'outil serait à réaliser afin de tenir compte des évolutions des recommandations mais également l'intégration de critères portant sur les excipients. Une explicitation des risques et une proposition de conduite à tenir pourraient être envisagées. Enfin, une étude d'impact sur les données de remboursements pourrait être intéressante. Deux publications sont en cours de soumission concernant des données issues de bases de données Cegedim de prescription en ville : elles concernent d'un côté la prise en charge des patients atteints de bronchiolites et d'un autre côté, de nausées-vomissements. À plus grande échelle, nous souhaitons réaliser une analyse à partir des données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Cette étude nous permettrait de pouvoir évaluer de manière macroscopique, la prescription à l'échelle française des médicaments considérés comme inappropriés selon POPI, et d'évaluer le coût associé. Il pourrait être un indicateur également de suivi des prescriptions inappropriées en pédiatrie.

Chapitre 6

Conclusion

La population pédiatrique est plus exposée aux erreurs médicamenteuses. Elles sont trois fois plus nombreuses dans cette population, d'où l'importance de pouvoir détecter les PI en amont pour prévenir des événements indésirables. Grâce à l'outil POPI, notre évaluation rétrospective des PI/OP a permis d'objectiver leur prévalence en pédiatrie et d'identifier les PI les plus fréquentes. Nous avons également pu valider la reproductibilité de l'outil auprès des professionnels de santé qui seront les futurs utilisateurs de l'outil. L'adaptation de POPI au niveau international permet son usage le plus large possible.

L'impact de POPI sur les prescriptions inappropriées doit être évalué prospectivement. POPI va également permettre de cibler des thématiques et de proposer des axes d'amélioration afin d'améliorer les pratiques. POPI s'intègre parfaitement dans le déploiement de la pharmacie clinique et plusieurs indicateurs permettront de suivre l'amélioration des prises en charge. Enfin, l'utilisation optimale de l'outil dans la pratique quotidienne ne pourra se faire qu'en intégrant les différents systèmes d'information hospitalier ou de ville ou via une application sur smartphone/tablette.

POPI n'a qu'un seul objectif : permettre d'aider les professionnels de santé à détecter les PI/OP et améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants.

Annexe A

Outil POPI – Pédiatrie : Omissions et Prescriptions Inappropriées [[158](#)]

POPI - Pédiatrie : Omissions & Prescriptions Inappropriées

PATHOLOGIES DIVERSES	A-FIEVRE ET DOULEUR	
	Prescriptions inappropriées	Omissions
	AI-1. Prescription en 1 ^e intention de deux antipyrétiques en alternance.	A0-1. Suction sucrée 2 minutes avant toute ponction veineuse chez le nouveau-né et nourrisson avant 4 mois.
	AI-2. Prescription en 1 ^e intention d'un médicament autre que du paracétamol (sauf en cas de migraine).	A0-2. Laxatif osmotique en cas de traitement par morphine prévu pour plus de 48 heures.
	AI-3. Paracétamol par voie rectale en 1 ^e 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.	
	B-INFECTIIONS 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	Omissions	
CI-1. Apport de fluor avant 6 mois.	CO-1. Apport minimum de vitamine D : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 phénoxyéthylpénicilline (Oraciline [®]) 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	Omissions	
DI-1. Répulsifs cutanés avant 6 mois, picaridine avant 24 mois.	DO-1. DEET "30%" (max) avant 12 ans. "50%" (max) après 12 ans.	
DI-2. Essence de citronnelle (huile essentielle).	DO-2. IR3535 "20%" (max) avant 24 mois. "35%" (max) après 24 mois.	
DI-3. Les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques.	DO-3. Moustiquaire imprégnée de pyréthrinoides et imprégnation des vêtements.	
DI-4. Les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.		
E-NAUSEES-VOMISSEMENTS / REFLUX GASTRO-CESOPHAGIEN		
Prescriptions inappropriées		
EI-1. Métoprolamide.	EO-1. Soluté de réhydratation orale en cas de vomissement.	
EI-2. Dompéridone.		
EI-3. Antisécrotoire 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 de type H2 pour un traitement prolongé.		
EI-7. Erythromycine comme agent prokinétique.		
EI-8. Sétrons pour nausées-vomissements post-chimiothérapie retardés.		
F-DIARRHEES		
Prescriptions inappropriées		
FI-1. Lopéramide avant 3 ans.	FO-1. Soluté de réhydratation orale.	
FI-2. Lopéramide en cas de diarrhée invasive.		
FI-3. Diosmectite (Smecta [®]) associé à un autre médicament simultanément.		
FI-4. <i>Saccharomyces boulardii</i> (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.		

G-TOUX

Prescriptions inappropriées	Omissions
<p>GI-1. Pholcodine.</p> <p>GI-2. Mucolytique, mucofluidifiant, hélicidine avant 2 ans.</p> <p>GI-3. Alimémazine (Théralène®), oxomémazine (Toplexil®), prométhazine (Phénergan®), et autres.</p> <p>GI-4. Suppositoires à base de terpènes.</p>	<p>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.</p>

H-BRONCHIOLITE DU NOURRISSON

Prescriptions inappropriées	Omissions
<p>HI-1. Bêta-2 mimétiques, corticoïdes dans la prise en charge d'une première bronchiolite.</p> <p>HI-2. Anti-H1, antitussifs, mucolytiques, ribavirine dans la prise en charge d'une bronchiolite.</p> <p>HI-3. Antibiotiques en absence de facteurs indiquant une infection bactérienne (otite moyenne aiguë, fièvre parentale...).</p>	<p>HO-1. NaCl 0,9% pour désobstruction nasale (hors cas de nébulisation par NaCl 3%).</p> <p>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 retentissement hémodynamique.</p>

I-INFECTIIONS ORL

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

J-ASTHME

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

K-ACNE VULGARIS

Prescriptions inappropriées	Omissions
<p>KI-1. Minocycline.</p> <p>KI-2. Isotrétinoïne associé à une cycline.</p> <p>KI-3. Association d'antibiotique oral et local.</p> <p>KI-4. Antibiothérapie orale ou locale en monothérapie.</p> <p>KI-5. Cyprotérone + éthinylestrodiol (Diane 35®) comme contraceptif pour l'usage de l'isotrétinoïne per os.</p> <p>KI-6. Progestatif androgénique (lévonorgestrel, norgestrel, noréthistérone, lynestrénol, diénogest, implants, anneaux contraceptifs).</p>	<p>KO-1. Contraception pour femme en âge de procréer en cas de traitement par isotrétinoïne, avec un carnet de suivi.</p> <p>KO-2. Traitement local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde ou les deux) en cas d'antibiothérapie générale.</p>

DERMATOLOGIE	L-GALE
	Omissions
	LO-1. 2 ^e 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 <i>Microsporum</i> .
	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 1 ^e 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.	
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 1 ^e 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 1 ^e intention.	
U-ANOREXIE	
Prescriptions inappropriées	
UI-1. Cyproheptadine (Périactine [®]), clonidine	
V-TROUBLE-DEFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE	
Prescriptions inappropriées	
VI-1. Traitement médicamenteux avant 6 ans (avant l'école) sauf cas sévère.	
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.	
Omissions	
VO-1. Courbe taille-poids en cas de traitement par méthylphénidate.	

Annexe B

Indicateurs en milieu ambulatoire en Grande-Bretagne [159]

Box 1. Summary of method for developing quality indicators

Step 1: Selection of priority areas for quality indicator development

The clinical areas for which priority quality indicators are most needed were identified by an expert review panel using the nominal group technique; the expert panel was informed by evidence obtained by qualitative interviews with practising primary care clinicians, evidence from a systematic review of effective clinical interventions, and an analysis of unplanned hospital admissions for primary care-sensitive conditions.

Step 2: Identification of relevant recommendations from national guidelines

All national guidelines for England (NICE) and Scotland (SIGN) were reviewed to select those potentially relevant to children and dealing with issues in the prioritised clinical areas. All recommendations were extracted but were selected for further development only if they: 1) made a precise statement about what constitutes high-quality care; 2) defined a standard against which care quality could be measured; 3) were clearly defined; 4) were measurable; and 5) were attributable to actions in primary care.

Step 3: Translation of selected guideline recommendations into quality indicators

To inform the drafting process, exemplar quality indicators were identified from three specific sources: 1) the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) National Quality Measures Clearinghouse website; 2) the Royal College of General Practitioners (RCGP) Training Standards and other previously proposed quality indicators for UK general practice; 3) paediatric indicators previously developed by RAND. If the above sources contributed no useful exemplars, PubMed was searched for newly published indicators.

Step 4: Final assessment of quality indicators for feasibility and reliability

All the quality indicators were further assessed by a second expert review panel (with some overlap in membership with the panel that undertook Step 1) using the RAND appropriateness method.

Box 2. Indicators of the quality of routine clinical care

Acute infections	Antibiotic prescriptions in children should be accompanied by a clearly documented rationale for this decision
Acute diarrhoea	Children ≤ 5 years with gastroenteritis should have hydration status clearly documented
Allergic reactions	Children with an acute allergic reaction to a food substance should be referred for appropriate investigations
Enuresis	<ul style="list-style-type: none">• Children with nocturnal enuresis should have a clearly recorded assessment that differentiates between primary and secondary enuresis• Children newly presenting with secondary enuresis should have clearly documented evidence of glucose assessment
Infant colic	Infants with colic should not be prescribed dicycloverine (dicyclomine)
Neonatal jaundice	Neonates ≥ 37 weeks (gestational age) with jaundice lasting ≥ 14 days or neonates < 37 weeks (gestational age) with jaundice lasting ≥ 21 days who present to the GP should have clearly documented evidence of conjugated bilirubin measurement
Otitis media with effusion	Children ≥ 3 years with persistent bilateral otitis media with effusion or any age with speech and language, developmental, or behavioural problems should be referred for hearing assessment
Self-harm	Children who self-harm should have a clearly documented assessment and management plan
Other	<ul style="list-style-type: none">• Practices should have access to appropriate growth charts including body mass index (BMI) measurement in children• GPs should document written reflection of their paediatric continuing professional development (CPD) activities undertaken within each 5-year revalidation cycle• Accident and emergency attendances for children in previous 12-month period

Box 3. Indicators of the quality of recognition and care of chronic illness

ADHD	Stimulant medication for the treatment of ADHD should not be initiated by GPs
Asthma	<ul style="list-style-type: none">• Children with asthma aged ≤ 5 years should have a clearly documented basis for diagnosis• Children with asthma should be prescribed a spacer• Children with asthma should have an annual review with documented height• Children and young people admitted or seen in secondary care for an asthma exacerbation should be assessed within 30 days in primary care
Coeliac disease	Children with chronic or intermittent diarrhoea and/or faltering growth should be investigated with serological testing for coeliac disease
Diabetes	<ul style="list-style-type: none">• Children newly presenting with polydipsia, polyuria, and/or weight loss should have clearly documented evidence of glucose assessment• Children with Type 1 diabetes aged ≥ 6 months should have documented evidence of being offered annual influenza immunisation
Eczema	<ul style="list-style-type: none">• Children with atopic eczema should be prescribed emollients• Percentage of children who have a repeat prescription of moderate/very potent topical steroids• Children with atopic eczema with suspected eczema herpeticum should be referred urgently for further assessment
Epilepsy	Children with a first non-febrile seizure should have clearly documented evidence of referral to secondary care for further assessment
Hepatitis B risk	Children eligible for targeted hepatitis B immunisation should have a complete and up-to-date immunisation record
Long-term prescribing	<ul style="list-style-type: none">• Children on long-term prescriptions should have an annual review in primary care• Children taking methylphenidate, atomoxetine, or dexamfetamine should have clearly documented monitoring
Mental health	Antidepressant medications should not be initiated by GPs for children and young people with depression

Box 4. Indicators of the quality of child protection and developmental assessment

Developmental assessment

- Children ≥ 3 years with regression in language or any age with regression in motor skills should be referred for further assessment
- Children with a new-onset fixed squint should be assessed and referred urgently when appropriate

Neglect or abuse

- Children about whom a practitioner suspects neglect or abuse should have evidence that a clear and recorded course of action was taken
- 'Looked-after' children and young people should be clearly identified in the GP's summary record
- 'Looked-after' children and young people should have an annual review and an updated personal health record

Staff professional development

- Relevant staff should know the practice lead and the contact details for the named/designated professionals for safeguarding children
- All relevant staff must have received child protection/safeguarding of children training in line with local policy

Annexe C

Indicateurs en milieu hospitalier en Grande-Bretagne [160]

Table 3

High risk indicators from the eDelphi process with >80% consensus

Indicator	Possible outcome	Therapeutic class	Error type	Level of consensus
Domperidone prescribed at $>1.2\text{mg kg}^{-1}\text{ day}^{-1}$ maximum 20mg (prolongation of QT interval, sudden cardiac death)	Increased risk of arrhythmias and sudden cardiac death	Gastrointestinal	Dosing	86%
Prescription of NSAIDs in suspected toxic shock syndrome (contraindicated but patients are pyrexial)	Risk of enhanced cytokine release contributing to shock, organ failure etc.	Musculoskeletal	Clinical contraindication	81%
Baclofen dose not reduced in response to decreased renal function (eGFR $<90\text{ ml min}^{-1}\text{ 1.73 m}^{-2}$)	Increased risk of toxic effects	Musculoskeletal	Dosing	90%
Midazolam prescribed for procedural sedation at a dose inappropriate for the route of administration	Risk of supratherapeutic or subtherapeutic dose of midazolam	Anaesthesia	Dosing	81%
Digoxin dose not reviewed in light of reduced renal function	Risk of supratherapeutic doses increasing risk of adverse effects	Cardiovascular	Dosing	95%
Potassium-sparing diuretic (excluding aldosterone antagonists) prescribed to a patient also receiving an ACE inhibitor or angiotensin II receptor antagonist (<i>increased risk of severe hyperkalaemia</i>)	Increased risk of severe hyperkalaemia	Cardiovascular	Drug–drug interaction	90%
Amiodarone prescribed to a patient on digoxin without review of the digoxin dose	Risk of digoxin toxicity	Cardiovascular	Drug–drug interaction	81%
β -adrenoceptor blocking drug prescribed to a patient with asthma (increased risk of bronchospasm and acute deterioration)	β -adrenoceptor blocking drugs are known to cause bronchoconstriction in asthmatics, and can cause acute deterioration	Cardiovascular	Clinical contraindication	81%
Low molecular weight heparin prescribed to a patient with renal impairment without dose adjustment (<i>increased risk of bleeding</i>)	Increased risk of bleeding with the dose of low molecular weight heparin is not adjusted for renal function	Cardiovascular	Dosing	86%
Antiplatelet prescribed to a patient with a concurrent bleeding disorder (increased risk of bleeding)	High risk of bleeding when antiplatelets prescribed to patients with a past medical history of bleeding disorders	Cardiovascular	Clinical contraindication	81%
Prescribing of intravenous heparin infusion for treatment of thromboembolic event using the wrong dose or infusion rate based on local protocol (risk of toxicity or therapeutic failure)	Risk of supratherapeutic or subtherapeutic dose of heparin	Cardiovascular	Dosing	86%
Prescribing of intravenous salbutamol infusion using the wrong dose or infusion rate (risk of toxicity or therapeutic failure)	Risk of supratherapeutic or subtherapeutic dose of salbutamol	Respiratory	Dosing	81%

(continues)

Table 3

(Continued)

Indicator	Possible outcome	Therapeutic class	Error type	Level of consensus
Two concomitant opiate analgesics that are not in line with the WHO pain ladder (<i>injudicious use of two opiates risk of toxicity</i>)	Increased risk of opioid toxicity	CNS	Therapeutic Duplication	86%
Dose of paracetamol prescribed inappropriate for route of administration (potential overdose due to change in route or misreading of BNF)	Risk of paracetamol overdose	CNS	Dosing	81%
Prescribing of incorrect or inequivalent morphine (opiate) dose via multiple routes. (risk of toxicity)	Oral and intramuscular doses are not equivalent, risk of therapeutic failure or toxicity	CNS	Dosing	81%
Phenytoin dose not reviewed in light of low albumin (potential for toxicity)	Increased risk of phenytoin toxicity	CNS	Dosing	86%
Penicillin containing compound prescribed to a penicillin allergic patient without reasoning (e.g. a non-allergy such as diarrhoea or vomiting entered as an allergy where the indication for penicillin is compelling) (risk of hypersensitivity reactions)	Contraindicated in patients with history of penicillin allergy. Risk of hypersensitivity reaction	Anti-microbial	Allergy	81%
Nitrofurantoin prescribed to a patient with renal impairment, avoid if eGFR <60ml min ⁻¹ 1.73 m ⁻² (risk of peripheral neuropathy and inadequate concentration in urine)	Risk of peripheral neuropathy and reduced therapeutic effect	Anti-microbial	Dosing	80%
Ceftriaxone prescribed at a total daily dose of 50mg kg ⁻¹ instead of 80mg kg ⁻¹ for severe infection/sepsis in a patient >1 month of age (risk of under dosage)	Potential subtherapeutic dose for severe infection/sepsis	Anti-microbial	Dosing	90%
Meropenem prescribed at a dose of 20mg kg ⁻¹ instead of 40mg kg ⁻¹ for meningitis or respiratory exacerbation of CF (potential under treatment)	Potential subtherapeutic dose for severe infection/sepsis	Anti-microbial	Dosing	86%
Gentamicin prescribed to a patient with at least mild renal impairment without dose frequency adjustment (increased risk of toxicity)	Increased risk of toxicity	Anti-microbial	Dosing	81%
Gentamicin dose calculated based on actual body weight rather than ideal body weight in an obese patient (risk of excessive dosing and toxicity)	Risk of excessive dosing and toxicity	Anti-microbial	Dosing	100%
Macrolide antibacterial prescribed concomitantly with warfarin without appropriate dose	Macrolide antibacterials can reduce the metabolism of warfarin, causing an increase in	Anti-microbial	Drug–drug interaction	90%

(continues)

Table 3

(Continued)

Indicator	Possible outcome	Therapeutic class	Error type	Level of consensus
adjustment or increased INR monitoring (<i>increased risk of bleeding</i>)	the INR and an increased risk of bleeding			
Co-prescribing of macrolides with interacting drug (QT prolongation)	Risk of prolongation of QT interval and ventricular arrhythmia	Anti-microbial	Drug–drug interaction	86%
Co-prescribing of a macrolide with ciclosporin or tacrolimus (increases plasma levels of anti-rejection agent)	Increased plasma concentration of ciclosporin	Anti-microbial	Drug–drug interaction	86%
Vancomycin prescribed intravenously over less than 60 min (rapid infusion of vancomycin can cause severe reactions)	Increased risk of infusion reactions	Anti-microbial	Administration	81%
Amphotericin B prescribed without additionally stating both brand name and the dose in mg kg ⁻¹ (risk of fatal overdose due to confusion between lipid based and non-lipid)	Specification of brand name to reduce risk of wrong formulation being administered and resulting toxicity	Anti-microbial	Drug name	90%
Failure to adjust dose or frequency of ganciclovir in the presence of altered renal function (risk of toxicity or treatment failure)	Risk of supratherapeutic or subtherapeutic levels of ganciclovir	Anti-microbial	Dosing	80%
Aciclovir prescribed at a dose of 250mg m ⁻² instead of 500mg m ⁻² for herpes simplex encephalitis in patients aged between 3 months and 12 years	Risk of treatment failure	Anti-microbial	Dosing	90%
Soluble insulin prescribed to a patient on a when required basis (increased risk of serious episodes of hypoglycaemia and nocturnal hypoglycaemia post dose)	Increased risk of serious episodes of hypoglycaemia and nocturnal hypoglycaemia especially if given more than one stat dose. Not managing the long-term condition	Endocrine	Clinical contraindication	85%
Failure to increase of hydrocortisone to 'sick day doses' from 'maintenance' doses in those adrenally suppressed	Reduces risk of shock	Endocrine	Dosing	95%
Dose reduction of immunosuppressant not made despite low white cell count (risk of neutropenia)	Increased risk of neutropenia and subsequent infection, (list of common immunosuppressant will be included during data collection)	Immunosuppressant	Dosing	90%
Failure to prescribe folic acid rescue therapy following high dose methotrexate chemotherapy (risk of methotrexate toxicity)	Risk of methotrexate toxicity	Immunosuppressant	Drug omission	80%
Methotrexate prescribed to a patient with a clinically significant drop in white cell count or platelet count (risk of bone marrow suppression)	Risk of bone marrow suppression	Immunosuppressant	Clinical contraindication	90%
Oral methotrexate prescribed to a patient with an inappropriate frequency (increased risk of toxicity)	Oral methotrexate should be dosed once weekly, and the prescription clear as to which day of the week this should be	Immunosuppressant	Dosing	100%

(continues)

Table 3

(Continued)

Indicator	Possible outcome	Therapeutic class	Error type	Level of consensus
Methotrexate prescribed to a patient with abnormal liver function tests (<i>risk of liver toxicity</i>)	Risk of liver toxicity	Immunosuppressant	Clinical contraindication	85%
Methotrexate prescribed concomitantly with trimethoprim (<i>increased risk of haematological toxicity</i>)	Trimethoprim suppresses activity of dihydrofolate reductase - potential for additive effect to produce folate deficiency. Increased risk of haematological toxicity when methotrexate given with trimethoprim (including trimethoprim containing compound - co-trimoxazole)	Immunosuppressant	Drug-drug interaction	85%
Allopurinol prescribed concomitantly with mercaptopurine (<i>allopurinol enhances effect of mercaptopurine and increases risk of toxicity</i>)	Increased risk of toxicity and enhanced effects of mercaptopurine when given concomitantly. The dose of mercaptopurine should be one quarter of usual dose	Immunosuppressant	Drug-drug interaction	80%
Potassium chloride supplements continued for longer than is required (based on age appropriate local reference ranges approx 3.5–5.3 mmol l ⁻¹) (<i>increased risk of hyperkalaemia</i>)	Failure to act on potassium chloride monitoring and continuing treatment for longer than required risks hyperkalaemia	Nutrition	Dosing	81%
Potassium chloride infusions exceeding 40 mmol l ⁻¹ prescribed to administered via the peripheral route (<i>peripheral administration risks venous pooling, which can lead to sudden high concentrations of potassium chloride being delivered to the heart provoking an arrhythmia</i>)	Intravenous administration of potassium chloride solutions exceeding 40mmol l ⁻¹ should be prescribed via the central route to avoid arrhythmias	Nutrition	Administration	86%
A prescription for a drug for a patient with a known allergy to that drug (<i>risk of anaphylaxis</i>)	Risk of anaphylaxis	General	Allergy	100%

Annexe D

Outil PIPc – Potentially Inappropriate Prescribing in children [163]

Table 1 Progression of indicators through the Delphi process

Indicator	Round 1 Median IQR	Outcome	Revised indicator	Round 2 Median IQR	Outcome
1 Systemic antihistamines should not be prescribed to children under 1 year.	3 (2.5–4)	Revision required Accepted	<i>Sedating</i> antihistamines should not be prescribed to children under 2 years NA	4 (4–4)	Accepted
2 Intranasal beclometasone should not be prescribed to children under 6 years	4 (4–4)	Accepted	NA	NA	Accepted
3 Mucolytics should not be prescribed to children under 2 years	4 (3.5–5)	Revision required Accepted	<i>Carbocysteine</i> should not be prescribed to children NA	4 (4–5)	Accepted
4 An inhaled SABA should be prescribed to all children who are prescribed two or more inhaled corticosteroids for presumed asthma	5 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
5 An inhaled SABA should be prescribed to children under 5 years who are also taking a leukotriene receptor antagonist for presumed asthma.	5 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
6 An inhaled corticosteroid should be prescribed to children aged 5–15 years who are taking a LABA	4 (3.5–4)	Revision required	LABA's <i>either in combination or on their own</i> should not be prescribed to children under 5 years. New evidence presented NA	4 (3.5–4)	Rejected based on lack of consensus of Delphi panel Accepted
7 LABAs should not be prescribed to children under 5 years.	4 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
8 Children under 12 years who are prescribed a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) should also be prescribed a spacer device at least every 12 months.	4 (3.5–5)	Revision required	Loperamide should not be prescribed to children under 4 years. New evidence presented.	4 (4–5)	Accepted
9 Loperamide should not be used in the treatment of diarrhoea in children under 4 years.	<1 year 5 (3.25–5) <7 days 4.6 (3.25–5) 4 (4–5)	Revision required	Rejected based on comments of panel. Lack of evidence to support.	NA	Rejected
10 Domperidone should not be prescribed to children under 1 year, and for children over 1 year, it should not be prescribed for >7 days.	4 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
11 Domperidone should not be prescribed concomitantly with erythromycin.	4 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
12 Codeine/dihydrocodeine medications should not be prescribed to children under 12 years.	3 (2.5–4)	Revision required	<i>Other than in children with asthma</i> , systemic corticosteroids should not be prescribed to children aged 5–15 years without evidence of asthma.	4 (2–4)	Rejected- lack of consensus of Delphi panel.
13 Systemic corticosteroids should not be prescribed to children aged 5–15 years without evidence of asthma.					

Continued



Table 1 Continued

Indicator	Round 1 Median IQR	Outcome	Revised indicator	Round 2 Median IQR	Outcome
14 An emollient should be prescribed to children who are prescribed more than one topical corticosteroid in a year.	4 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted
15 Very potent or potent topical corticosteroids, for example, clobetasol propionate should not be prescribed to children under 1 year.	4 (3–4)	Revision required	Rejected by project steering group on the basis that clinical information is required	NA	Rejected
16 Tetracyclines should not be prescribed to children under 12 years.	5 (4–5)	Accepted	NA	NA	Accepted

Following a two-round Delphi process, the final list of indicators consisted of 12 indicators by system: respiratory n=6, gastrointestinal n=2, dermatological n=2, neurological n=2. Table 3 summarises the accepted indicators. Online supplementary file 4 details the PIPc indicators with supporting references.

LABA, long-acting β -2 agonist; NA, not applicable; PIPc, potentially inappropriate prescribing in children; pMDI, pressurised metered-dose inhaler; SABA, short-acting β -2 agonist.

Annexe E

Outil KIDs – Key potentially
Inappropriate Drugs [164]

Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Atazanavir ⁵¹	Kernicterus	Caution in neonates unless pharmacogenetic testing is used	Weak	Very low
Benzocaine ⁵²⁻⁵⁷	Methemoglobinemia	Avoid in infants for teething or pharyngitis	Strong	High
Camphor ⁵⁸⁻⁶⁰	Seizures	Caution in children	Weak	Low
Carinoxamine ⁶¹	Death	Avoid in <1 year	Strong	Low
Ceftriaxone ^{62,63}	Kernicterus	Caution in neonates	Weak	Very low
Chloramphenicol ⁶⁴	Gray baby syndrome	Avoid in neonates unless serum concentration monitoring is used	Strong	High
Chlorhexidine ⁶⁵	Chemical burn	Caution in very low birth weight neonates	Strong	Low
Codeine ⁶⁶⁻⁶⁹	Respiratory depression, death	Avoid in children unless pharmacogenetic testing is used	Strong	High
Darunavir ⁷⁰	Seizures, death	Avoid in <3 years or <10 kg	Strong	Very low
Daptomycin ⁷¹	Neuromuscular and skeletal adverse events	Caution in <1 year	Weak	Very low
Dicloxacillin ⁷²	Kernicterus	Caution in neonates	Weak	Very low
Dicyclomine ⁷³	Apnea	Avoid in <6 months	Strong	Low
Difluprednate ^{74,75}	Increased intraocular pressure	Caution in children	Weak	Low
Diphenoxylate and atropine ⁷⁶	Respiratory depression, death	Avoid in <6 years	Strong	Moderate
Dopamine antagonists	Acute dystonia (dyskinesia); increased risk of respiratory depression, extravasation, and death with intravenous use	Avoid in infants	Strong:	Moderate
Chlorpromazine ⁷⁷		Caution in children	Chlorpromazine	
Fluphenazine ⁷⁷			Fluphenazine	
Haloperidol ^{77,78}			Haloperidol	
Metoclopramide ^{77,81-88}			Perphenazine	
Perphenazine ⁷⁷			Pimozide	
Pimozide ^{77,87}			Prochlorperazine	
Prochlorperazine ^{77,79,83,88-90}			Promethazine	
Promethazine ⁹¹⁻⁹³			Trifluoperazine	
Trifluoperazine ⁷⁷			Weak:	
Trimethobenzamide ⁹⁴			Metoclopramide	
			Trimethobenzamide	
Gentamicin ophthalmic ointment ⁹⁵⁻⁹⁷	Severe ocular reactions	Avoid in neonates	Strong	High

Table 1. The KIDs List (cont.)

Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Hexachlorophene ⁹⁸	Neurotoxicity	Avoid in neonates	Strong	High
Indinavir ⁹⁹	Nephrolithiasis Hyperbilirubinemia	Avoid in children Avoid in neonates	Strong Strong	High Low
Ivermectin (oral) ^{100,101}	Encephalopathy	Avoid in <1 year	Weak	Low
Lamotrigine ¹⁰²	Serious skin rashes	Caution in children; titration needed	Strong	High
Lidocaine 2% viscous ^{103,104}	Seizures, arrhythmia, death (due to CNS depression, seizures, or dysrhythmias)	Avoid in infants for teething	Strong	High
Lincolotide ¹⁰⁵	Death from dehydration	Avoid in <6 years	Weak	Very low
Lindane ^{106,107}	Seizure, spasm	Avoid in <10 years or <50 kg	Moderate	Low
Loperamide ¹⁰⁸	Ileus, lethargy	Avoid in infants for acute infectious diarrhea	Strong	High
Macrolides ^{109–112} Azithromycin Erythromycin (oral and intravenous)	Hypertrophic pyloric stenosis	Avoid in neonates, unless treating <i>Bordetella pertussis</i> (azithromycin), or <i>Chlamydia trachomatis</i> pneumonia (azithromycin and erythromycin) Consider risk/benefit ratio when using for ureaplasma (azithromycin)	Strong	High
Malathion ¹¹³	Increased absorption (organophosphate poisoning)	Avoid in <1 year	Weak	Very low
Meperidine ^{114,115}	Respiratory depression	Avoid in neonates Caution in children	Strong	High
Midazolam ¹¹⁶	Severe intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, or death	Avoid in very low birth weight neonates	Strong	High
Mineral oil, oral ¹¹⁷	Lipid pneumonia	Avoid in <1 year	Strong	Low
Naloxone ^{118,119}	Seizure	Avoid in neonates for postpartum resuscitation	Strong	High
Nitrofurantoin ^{120,121}	Hemolytic anemia	Avoid in neonates	Weak	Very low
Olanzapine ¹²²	Metabolic syndrome (weight gain, hyperlipidemia, hyperglycemia)	Caution long-term use (>24 weeks) in children	Strong	High
Opium tincture ¹²³	Respiratory depression	Avoid in neonates Caution in children	Strong	High

Table 1. The KIDs List (cont.)

Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Paregoric ¹²³	Gasping syndrome, seizures, CNS depression, hypoglycemia	Avoid in children	Strong	High
Plicenatide ²⁴	Death from dehydration	Avoid in <6 years	Weak	Very low
Propofol ¹²⁵⁻¹³⁰	Propofol-related infusion syndrome; higher rate in children than adults because higher relative doses of propofol are needed, especially in status epilepticus	Avoid doses >4 mg/kg/hr for greater than 48 hours	Strong	Moderate
Salicylates ^{42,131-134} Aspirin Bismuth subsalicylate Choline magnesium trisalicylate Magnesium salicylate Methenamine, sodium phosphate monobasic, phenyl salicylate, methylene blue, and hyoscynamine Methyl salicylate (topical) Salicylic acid Salsalate	Reye's syndrome	Caution in children with suspicion of viral illness (influenza and varicella)	Weak	Very low
Sodium phosphate solution, rectal (enema) ^{135,136}	Electrolyte abnormalities, acute kidney injury, arrhythmia, death	Avoid in infants	Strong	High
Sodium polystyrene sulfonate ^{137,138}	Colonic perforation	Avoid in very low birth weight neonates	Weak	Low
Sulfonamides Silver sulfadiazine ¹³⁹ Sulfadiazine ¹³⁹ Sulfamethoxazole ^{72,140}	Kernicterus	Avoid in neonates except as adjunctive therapy with pyrimethamine as a treatment of congenital toxoplasmosis (sulfadiazine)	Weak	Very low
Tetracyclines ¹⁴¹⁻¹⁴⁷ Demeclocycline Tetracycline	Tooth discoloration (demeclocycline and tetracycline) Enamel hypoplasia (tetracycline) Retardation of skeletal development and bone growth in premature neonates (tetracycline)	Caution in <8 years Caution in <8 years Caution in neonates	Strong Strong Strong	High High Moderate

Table 1. The KIDs List (cont.)

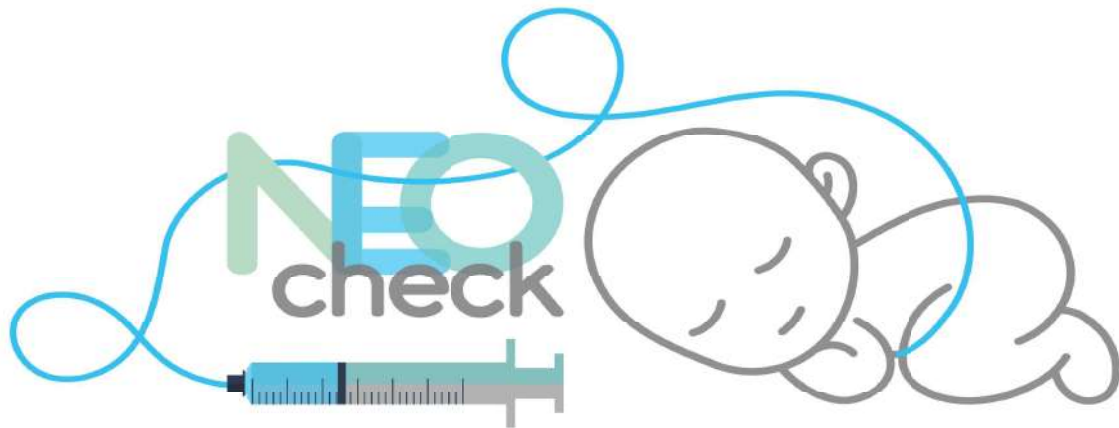
Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Topical corticosteroids (medium, high and very high potency) ^{48,49}	Adrenal suppression; higher rate of systemic absorption in children than adults	Avoid in <1 year for diaper dermatitis	Strong	Low
Tramadol ^{66,69}	Respiratory depression	Caution in children unless pharmacogenomic testing is used	Weak	Low
Tricyclic antidepressants ⁵¹⁻⁵³ Desipramine Imipramine	Sudden cardiac death	Avoid in children (desipramine) Caution in children (imipramine)	Strong	High (desipramine) Moderate (imipramine)
Valproic acid and derivatives ⁵⁴⁻⁵⁶	Pancreatitis, fatal hepatotoxicity	Avoid in infants Caution in <6 years	Strong	High
Verapamil ⁵⁷⁻⁵⁹	Asystole	Avoid in <1 year	Weak	Low

Table 2. Excipients With Known or Potential Harms When Used in Pediatric Patients

Excipient	Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Benzyl alcohol, sodium benzoate, benzoic acid ^{323,34160-163}	Gasping syndrome	Avoid exposure of >99 mg/kg/day in neonates (with the exception of sodium phenylacetate/sodium benzoate used for the treatment of urea cycle disorders)	Strong	High
Ethanol/ethyl alcohol ^{34,164} (this excludes ethanol lock)	CNS depression, hypoglycemia	Caution in <6 years; maximum of 5% vol/vol ethanol with clinician supervision	Strong	Moderate
Isopropyl alcohol ^{165,166}	Chemical burn	Caution in very low birth weight neonates	Strong	Low
Methylparaben, propylparaben ¹⁶⁷	Kernicterus	Caution in <2 months	Strong	Very low
Phenylalanine ¹⁶⁸	Cognitive and behavioral problems	Avoid in children with an unknown phenylketonuria test	Strong	High
Polysorbate 80 ¹⁶⁹⁻¹⁷¹	E-Ferol syndrome	Avoid in <1 year (any amount)	Strong	High
Propylene glycol ^{33,34172,173}	Lactic acidosis, CNS depression, hypoglycemia, hemolysis, seizure	Avoid doses >3 g/day in neonates; caution doses >34 mg/kg/day in neonates	Strong	Moderate

Annexe F

Outil NeoCheck [165]



A prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates

Levels of evidence		Grades of recommendation		
GOR scale	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population OR A systematic review of RCTs or a body of evidence
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias		
	1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias		
	2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results OR Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal		
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results OR Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series		
	4	Expert opinion	D	Evidence level 3 or 4 OR

Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group, Harbour, R., & Miller, J. (2001). Education and Debate. British Medical Journal, 323, 334–6.

Item design

Start / stop / other	Main statement
	Complementary informations
	Grade of recommendations:
	References
Age/weight	Category/Subcategory Drug



N°	Main statement	Page
BASIC MANAGEMENT		1
Body Care		1
1	Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.	1
2	Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalized term neonates.	1
Vaccination		2
3	Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.	2
4	Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life.	2
5	Check / administer Pertussis vaccination to close contacts of neonates.	3
6	Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates.	3
Parenteral nutrition		4
7	Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon.	4
8	Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN.	4
9	Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition.	5
10	Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition.	6
11	Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition,	7
12	Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates.	7
13	Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition.	8
14	Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis.	8
15	Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.	9
16	Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.	9
CARDIOLOGY		10
Congenital Heart Disease		10
17	Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease.	10
18	Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment.	10
19	Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease.	10
Patent Ductus Arteriosus (PDA)		11
20	Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.	11
21	Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA).	11
22	Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA).	12
23	Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.	12
Hypotension		13
24	Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension.	13
25	Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the management of VLBW infants (BW <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension	13
HEMATOLOGY		14
Anemia		14
26	Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.	14
27	Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved.	14
Coagulation disorders		15
28	Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone.	15
29	Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.	15
Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction		16
30	Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x10 ⁹ /L.	16
31	Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x10 ⁹ /L and minor bleeding or those at risk for major bleeding.	17
32	Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x10 ⁹ /L only if bleeding is present.	17
33	Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x10 ⁹ /L) even if bleeding.	18
34	Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x10 ⁹ /L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT).	18
35	Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <30x10 ⁹ /L or clinical bleeding is present.	19
Vasospasms and Thromboembolism		20
36	Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.	20
37	Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism.	20

N°	Main statement	Page
PNEUMOLOGY		21
Pneumothorax		21
38	Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax.	21
Apnea of Prematurity		22
39	Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.	22
40	Reassess the need for caffeine citrate treatment.	23
41	Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea.	23
Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)		24
42	Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.	24
43	Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates.	25
44	Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.	25
Respiratory Distress Syndrome (= Hyaline Membrane Disease)		26
45	Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FIO ₂ >0.30.	26
46	Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FIO ₂ >0.40.	26
Meconium Aspiration Syndrome		27
47	Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS.	27
48	Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone.	27
49	Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen.	27
Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)		28
50	Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.	28
51	Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.	28
NEPHROLOGY		29
Acute Kidney Injury (AKI)		29
52	Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.	29
53	Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3).	30
54	Consider dosage adjustment for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist.	30
GASTROENTEROLOGY		31
Direct hyperbilirubinemia (Conjugated Hyperbilirubinemia)		31
55	Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition.	31
56	Administer adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia.	32
57	Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.	32
58	Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia.	33
Indirect hyperbilirubinemia (Unconjugated Hyperbilirubinemia)		34
59	Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment.	34
Necrotizing Enterocolitis (NEC)		35
60	Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.	35
61	Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC.	36
62	Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC.	36
63	Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.	36
Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract		37
64	Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic.	37
Gastroesophageal Reflux		38
65	Consider proton pump inhibitors or H ₂ -blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed.	38
66	Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.	39

N°	Main statement	Page
NEUROLOGY		40
Seizures		40
67	Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.	40
68	Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistent seizures, despite adequate phenobarbital treatment.	41
69	Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography.	41
70	Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause.	41
PAIN, SEDATION & NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME		42
Pain, Analgesia & Sedation		42
71	Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if appropriate.	42
72	Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions.	42
73	Do not use nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAID) as analgesics.	43
74	Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment.	43
75	Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary.	44
76	Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain.	45
77	Do not use ketamine treatment for routine management of pain.	45
Neonatal Abstinence Syndrome (NAS)		46
78	Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication.	46
79	Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed.	46
80	Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS.	47
81	Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids.	47
INFECTIOLOGY		48
Meningitis		48
82	Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.	48
83	Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.	48
84	Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.	49
Sepsis		50
85	Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery).	51
86	Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.	51
87	Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.	52
88	Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases	52
89	Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.	53
90	Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.	53
Hepatitis		54
91	Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth in infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.	54
92	Do not use early hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection).	54
Human Immunodeficiency Virus (HIV)		55
93	Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable.	55
94	Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection.	55

N°	Main statement	Page
Respiratory Syncytial Virus (RSV)		56
95	Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD).	56
96	Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors.	56
97	Do not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates.	57
98	Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.	57
Toxoplasmosis		58
99	Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folic acid during the first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable.	58
100	Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.	58
Cytomegalovirus (CMV)		59
101	Start antiviral treatment as soon as virologic testing is confirmed and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening.	59
102	Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection	60
Herpes Simplex Virus (HSV)		61
103	Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV.	61
104	Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvement.	62
Varicella-Zoster Virus (VZV)		63
105	Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV).	63
106	Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), only if born to mother who has no or unknown history of varicella.	63
107	Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery.	64
108	Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection.	64
109	Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) if neonatal chickenpox has developed.	65
Chlamydia		66
110	Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia).	66
111	Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.	66
112	Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not available in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.	67
113	Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates.	67
Gonorrhea		68
114	Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhoea.	68
115	Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum or other localized gonococcal infection.	68
116	Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophthalmia neonatorum.	69
117	Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection.	69
Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections		70
118	Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates.	70
Syphilis		71
119	Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery.	71
120	Administer 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery.	72
Ureaplasma Urealyticum Infection		73
121	Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates.	73

N°	Main statement	Page
Urinary Tract Infection (UTI)		74
122	Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.	74
123	Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux.	75
Pertussis		76
124	Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis.	76
Tuberculosis		77
125	Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment.	77
126	Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease.	77
ENDOCRINOLOGY		78
Metabolic Bone Disorder (MBD)		78
127	Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.	78
128	Administer the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease.	79
129	Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder.	79
Thyroid Disorders (OR Hypothyroidism)		80
130	Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L.	80
Hyperglycemia		81
131	Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia.	81
132	Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed.	82
133	Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition.	82
134	Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.	83
Hypoglycemia		84
135	Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective.	84
136	Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L.	85
PHARMACOLOGY		86
Drug & Breast-Feeding		86
137	Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects.	86
Drug-drug Interactions		87
138	Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.	87
Various		88
139	Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)	88
140	Do not use trimethoprim - sulfamethoxazole in neonates.	88
141	Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism.	89

Bibliographie

- [1] Bégué P. Regards sur le passé et l'avenir de la pédiatrie, sa place à l'Académie de médecine. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 200 (8-9) (2016), p. 1743-1750.
- [2] Harris W. *Traité Des Maladies Aigues Des Enfants : avec des observations médicales sur les maladies très importantes & une dissertation sur la maladie vénérienne*. Éditions Jacques Clouzier, Paris, 1730.
- [3] Rilliet F, Barthez E et Sanné A. *Traité clinique et pratique des maladies des enfants*. Éditions Germer Baillière, Paris, 1884.
- [4] Bourrillon A et Benoist G. *Pédiatrie pour le praticien - Médecine de l'enfant et de l'adolescent (7ème édition)*. Elsevier Masson, 2020. Chap. 5 - Suivi de l'enfant, p. 91-146.
- [5] Haute Autorité de Santé. *Enjeux et spécificités de la prise en charge des enfants et des adolescents en établissement de santé*. Rapp. tech. 2011. Disp. à l'adr. : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2795633/fr/enjeux-et-specificites-de-la-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adolescents-en-etablissement-de-sante.
- [6] Rosen von Rosenstein N. *Traité des maladies des enfants*. Éditions Pierre-Guillaume Cavelier, Paris, 1778.
- [7] European Medicines Agency. *Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population*. Rapp. tech. 2001. Disp. à l'adr. : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf.
- [8] International Council for Harmonisation fo Tehnical Requirements for Pharmaceuticals for human use. *Addendum to ICH E11 : Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population*. Rapp. tech. 2017. Disp. à l'adr. : https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.

- [9] Agence française de sécurité sanitaire et des produits de Santé. Pharmacopée française (10ème édition). 2007.
- [10] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS et Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349 (21) (2003), p. 1157-1167.
- [11] van den Anker J, Reed MD, Allegaert K et Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 58 (Suppl. (2018), S10-S25.
- [12] Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM et van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 45 (11) (2006), p. 1077-1097.
- [13] Vidaillet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP et al. Vitamin D : still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 19 (3) (2012), p. 316-328.
- [14] Société Française de Pédiatrie. Alerte prescription Vitamine D en pédiatrie. 2020. Disp. à l'adr. : https://www.sfpediatricie.com/sites/www.sfpediatricie.com/files/medias/documents/alerte_vit_d_nov_2020_version_finale.pdf.
- [15] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - Emlapatch (Lidocaïne, Prilocaine). 2021. Disp. à l'adr. : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0189626.htm> (consulté le 13/08/2021).
- [16] Gourrier E et Leraillez J. Risque de méthémoglobinémie après application d'Emla® chez les prématurés. *Arch Pediatr* 2 (10) (1995), p. 1021-1022.
- [17] Gleason JL, Tekola-Ayele F, Sundaram R, Hinkle SN, Vafai Y, Buck Louis GM et al. Association Between Maternal Caffeine Consumption and Metabolism and Neonatal Anthropometry : A Secondary Analysis of the NICHD Fetal Growth Studies-Singletons. *JAMA Netw Open* 4 (3) (2021), e213238.
- [18] Sasaki S, Limpar M, Sata F, Kobayashi S et Kishi R. Interaction between maternal caffeine intake during pregnancy and CYP1A2 C164A polymorphism affects infant birth size in the Hokkaido study. *Pediatr Res* 82 (1) (2017), p. 19-28.
- [19] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Caféine - Grossesse et Allaitement. 2020. Disp. à l'adr. : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=141 (consulté le 13/08/2021).

- [20] European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation. 2013. Disp. à l'adr. : <https://www.ema.europa.eu/en/news/restrictions-use-codeine-pain-relief-children-cmdh-endorses-prac-recommendation> (consulté le 13/08/2021).
- [21] European Medicines Agency. Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients. 2015. Disp. à l'adr. : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/codeine-containing-medicinal-products-treatment-cough-cold-paediatric-patients> (consulté le 13/08/2021).
- [22] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC - Communiqué de l'EMA. 2013. Disp. à l'adr. : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Medicaments-a-base-de-tetrazepam-d-almitrine-de-ranelate-de-strontium-et-de-codeine-chez-l-enfant-Retour-d-information-sur-le-PRAC> (consulté le 13/08/2021).
- [23] Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo - Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. 2016. Disp. à l'adr. : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf (consulté le 13/08/2021).
- [24] Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot MA, Broly F et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 135 (3) (2015), e753-755.
- [25] Prescrire. Tramadol : respiratory depression in a child. *Prescrire Int* 25 (168) (2016), p. 44.
- [26] Fortenberry M, Crowder J et So TY. The Use of Codeine and Tramadol in the Pediatric Population-What is the Verdict Now? *J Pediatr Health Care* 33 (1) (2019), p. 117-123.
- [27] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit - ORAMORPH 20 mg/1 ml, solution buvable. 2020. Disp. à l'adr. : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66089989&typedoc=R> (consulté le 13/08/2021).

- [28] Friis-Hansen B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics* 47 (1) (1971), Suppl. 2 :264+.
- [29] Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Naulaers G et Murat I. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr Anaesth* 17 (11) (2007), p. 1028-1034.
- [30] Smits A, Pauwels S, Oyaert M, Peersman N, Spriet I, Saegeman V et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in neonates and young infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37 (8) (2018), p. 1503-1510.
- [31] Wolf GK, McClain CD, Zurakowski D, Dodson BL et Mcmanus M L. Total phenytoin concentrations do not accurately predict free phenytoin concentrations in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 7 (5) (2006), 434-439, quiz 440.
- [32] Liliemark E, Söderhäll S, Sirzea F, Gruber A, Osby E, Björkholm M et al. Higher in vivo protein binding of etoposide in children compared with adult cancer patients. *Cancer Lett.* 106 (1) (1996), p. 97-100.
- [33] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - Ceftriaxone. Disp. à l'adr. : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0304926.htm> (consulté le 13/08/2021).
- [34] Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y et Grimpel E. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société Française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Arch Pediatr* 22 (6) (2015), p. 665-671.
- [35] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium - Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit - Lettre adressée par l'Afssaps aux néonatalogistes, pharmaciens et pédiatres d. 2006. Disp. à l'adr. : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ceftriaxone-et-incompatibilites-physico-chimiques-particulierement-avec-les-solutions-contenant-des-sels-de-calcium-Modifications-des-Resumes-des-Characteristiques-du-Produit> (consulté le 13/08/2021).

- [36] Food and Drug Administration. Intravenous ceftriaxone and calcium drug-drug interaction. *Drug and safety newsletter* 2 (3) (2009), p. 24-25.
- [37] Hayton WL. Maturation and growth of renal function : dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci* 2 (1) (2000), E3.
- [38] Agence française de sécurité sanitaire et des produits de Santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine – Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration, surveillance du traitement. 2011. Disp. à l'adr. : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2011-afssaps_SPILF-MAP_Aminosides_Argumentaire.pdf.
- [39] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Pharmaceutical Drugs – IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 66. IARC Lyon France, 1996. Chap. Diazepam, p. 37-96.
- [40] Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S et Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 55 (2) (1975), p. 347-359.
- [41] Micromedex. DRUGDEX Detailed Drug Information. 2021. Disp. à l'adr. : https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.85.0/WebHelp/MICROMEDEX_2.htm#Document_help/Drug_Eval_document.htm (consulté le 13/08/2021).
- [42] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20 (3) (2009), p. 629-637.
- [43] Ufer M, Kimland E et Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients : a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13 (3) (2004), p. 147-152.
- [44] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 320 (7227) (2000), p. 79-82.
- [45] 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* 111 (8) (2018), p. 776-783.

- [46] Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF et Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm* 37 (6) (2015), p. 1222-1227.
- [47] Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y et Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol* 12 (1) (2017), p. 18-25.
- [48] Moulis F, Durrieu G et Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapies* 73 (2) (2018), p. 135-149.
- [49] Pratico AD, Longo L, Mansueto S, Gozzo L, Barberi I, Tiralongo V et al. Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units : A Prospective, Multicenter Study. *Curr Drug Saf* 13 (2) (2018), p. 200-207.
- [50] Chalumeau M, Tréluyer JM, Salavane B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 83 (6) (2000), p. 502-505.
- [51] McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H et Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 83 (6) (2000), p. 498-501.
- [52] Pandolfini C et Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164(9) (2005), p. 552-558.
- [53] Balan S, Hassali MAA et Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children : a literature review. *World J Pediatr* 14 (6) (2018), p. 528-540.
- [54] Joret-Descout P, Bataille J, Brion F, Bourdon O, Hartmann JF et Prot-Labarthe S. Attitudes and experiences of off-label prescribing among paediatricians in a French university teaching hospital. *Ann Pharm Fr* 74 (3) (2016), p. 222-231.
- [55] Legifrance. Décret n° 2021-23 du 12 janvier 2021 relatif aux conditions dans lesquelles les pharmaciens peuvent délivrer des médicaments pour certaines pathologies. 2021. (Consulté le 13/08/2021).
- [56] Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (T. 2006. Disp. à l'adr. : <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng> (consulté le 13/08/2021).

- [57] European Medicines Agency. *10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*. Rapp. tech. 2016.
- [58] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 285 (16) (2001), p. 2114-2120.
- [59] Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Abramson EL, Woolf S, Yoon C et al. Medication errors in paediatric outpatients. *Qual Saf Health Care* 19 (6) (2010), e30.
- [60] Berdot S, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P et Sabatier B. Drug administration errors in hospital inpatients : a systematic review. *PLoS One* 8 (6) (2013), e68856.
- [61] Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML et Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care : a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care* 16 (2) (2007), p. 116-126.
- [62] Cassidy N, Duggan E, Williams DJP et Tracey JA. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clin Toxicol* 49 (6) (2011), p. 485-491.
- [63] McD Taylor D, Robinson J, MacLeod D, MacBean CE et Braitberg G. Therapeutic errors among children in the community setting : nature, causes and outcomes. *J Paediatr Child Health* 45 (5) (2009), p. 304-309.
- [64] Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 111 (4 pt 1) (2003), p. 722-729.
- [65] Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One* 7 (3) (2012), e24061.
- [66] Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med.* (2013), 11 :237.
- [67] Kaguelidou F, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP et Jacqz-Aigrain E. Neonatal adverse drug reactions : an analysis of reports to the French pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 82 (4) (2016), p. 1058-1068.

- [68] Conn RL, Kearney O, Tully MP, Shields MD et Dornan T. What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open* 9 (8) (2019), e028680.
- [69] Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ et Pimohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children : a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 77 (3) (2014), p. 545-553.
- [70] Horen B, Montastruc JL et Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 54 (6) (2002), p. 665-670.
- [71] Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics* 135 (1) (2015), p. 49-58.
- [72] Schirm E, Tobi H et de Jong-van den Berg LTW. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospita. *Pediatrics* 111 (2) (2003), p. 291-295.
- [73] European Medicines Agency. *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children*. Report No. : EMEA/126327/2004. 2004. Disp. à l'adr. : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/evidence-harm-label-unlicensed-medicines-children_en.pdf.
- [74] Nguyen KA, Mimouni Y, Jaber E, Paret N, Boussaha I, Vial T et al. Relationship between adverse drug reactions and unlicensed/off-label drug use in hospitalized children (EREMI) : A study protocol. *Therapies* S0040-5957 (2021), p. 66-67.
- [75] Saint-Raymond A, Brasseur D et Seigneuret N. Medicines for children : time to act ! *Arch Pediatr* 12 (8) (2005), p. 1195-1198.
- [76] Hébert G, Prot-Labarthe S, Tremblay M.-E., Bussièrès JF et Bourdon O. La pédiatrie, toujours exclue de l'innovation pharmaceutique ? *Arch Pediatr* 21 (3) (2014), p. 245-250.
- [77] Benavides S, Huynh D, Morgan J et Briars L. Approach to the pediatric prescription in a community pharmacy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 16 (4) (2011), p. 298-307.
- [78] Harding K, Mason DS et Efron D. *Pediatric handbook* (10th edition). Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 2021.
- [79] Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine. *Guide pratique des médicaments en néonatalogie*. 2021. Disp. à l'adr. : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique> (consulté le 13/08/2021).

- [80] Hôpitaux Universitaires de Genève. Infos-Médicaments - Recommandations d'utilisation. 2021. Disp. à l'adr. : <https://pharmacie.hug.ch/infos-medicaments/recommandations-d-utilisation> (consulté le 13/08/2021).
- [81] Dutch Expertise Networkon Paediatric Pharmacotherapy. Kinderformularium. 2021. Disp. à l'adr. : <https://www.kinderformularium.nl/> (consulté le 13/08/2021).
- [82] SwissPedDose. Base de données nationale de posologie pédiatrique (Suisse). 2021. Disp. à l'adr. : <https://db.swisspeddose.ch/fr/search/> (consulté le 13/08/2021).
- [83] Hôpitaux Universitaires de Genève. Guide d'administration des médicaments injectables en pédiatrie/néonate. 2021. Disp. à l'adr. : https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf.
- [84] PEDeus. PEDeDose Posologies pédiatriques. 2021. Disp. à l'adr. : <https://www.pededose.ch/fr/user/register/singleuser> (consulté le 13/08/2021).
- [85] Société Française de Pédiatrie. Site de la Société Française de Pédiatrie. Disp. à l'adr. : <https://www.sfpediatrie.com/accueil> (consulté le 13/08/2021).
- [86] Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. Site du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. Disp. à l'adr. : <https://gpip.sfpediatrie.com/> (consulté le 13/08/2021).
- [87] Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatrique. Site du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatrique. Disp. à l'adr. : <https://gfrup.sfpediatrie.com/le-gfrup/presentation> (consulté le 13/08/2021).
- [88] Pas à Pas en Pédiatrie. Site de Pas à Pas en Pédiatrie. Disp. à l'adr. : <https://pap-pediatrie.fr/> (consulté le 13/08/2021).
- [89] Fontan JE, Mille F, Brion F, Aubin F, Ballereau F, Benoît G et al. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch Pediatr* 11 (10) (2004), p. 1173-1184.
- [90] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Liste des Excipients à Effet Notoire - Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen, Deuxième révision du 3 mars 2009. 2009. Disp. à l'adr. : http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf.

- [91] European Medicines Agency. Annex to the European Commission guideline on « Excipients in labelling and package leaflet of medicinal products for human use ». 2019. Disp. à l'adr. : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf (consulté le 13/08/2021).
- [92] Neonatal and Paediatric Pharmacists Group, Royal College of Paediatrics and Child Health. *Position statement 2020-01 - Choosing an oral liquid medicine for children*. Rapp. tech. 2020.
- [93] Prescrire. Écraser un comprimé ou ouvrir une gélule : incertitudes et dangers. *Revue Prescrire* 34 (366) (2014), p. 267-273.
- [94] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Référentiel des autorisations d'accès compassionnel. 2021. Disp. à l'adr. : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-autorisations-daccés-compassionnel> (consulté le 13/08/2021).
- [95] Berrier K. Medication Errors in Outpatient Pediatrics. *MCN Am J Matern Child Nurs* 41 (5) (2016), p. 280-286.
- [96] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 36th Annual Report. *Clin Toxicol* 57 (12) (2019), p. 1220-1413.
- [97] Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 37th Annual Report. *Clin Toxicol* 58 (12) (2020), p. 1360-1541.
- [98] Dahani M, Durand D, Cardona F, Maison P et Falip E. Management of Medication Errors Associated with the Use of Delivery Devices for Orally Ingested Liquid Drugs -The French Drug Agency. *13th Annual Meeting of the International-Society-of-Pharmacovigilance*. Pisa, Italy, 2013.
- [99] McMahan SR, Rimsza ME et Bay RC. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics* 100 (3 pt 1) (1997), p. 330-333.
- [100] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d'information. 2014. (Consulté le 13/08/2021).

- [101] Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Mercier JC et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers : amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child* 101 (4) (2016), p. 359-364.
- [102] Shah R, Blustein L, Kuffner E et Davis L. Communicating doses of pediatric liquid medicines to parents/caregivers : a comparison of written dosing directions on prescriptions with labels applied by dispensed pharmacy. *J Pediatr* 164 (3) (2014), p. 596-601.
- [103] Prescrire. Ritonavir oral solution : still graduated in ml in the EU. *Prescrire Int* 21 (131) (2012), p. 235.
- [104] Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena Jr LR, Green JL, Rumack BH et Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 28th Annual Report. *Clin Toxicol* 49 (10) (2011), p. 910-941.
- [105] Doherty C et Mc Donnell C. Tenfold medication errors : 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics* 129 (5) (2012), p. 916-924.
- [106] Dart RC et Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States : iatrogenic dosing errors. *Pediatrics* 129 (2) (2012), p. 349-353.
- [107] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Information importante de pharmacovigilance : Cas graves de surdosage rapportés avec Perfalgan Nourrissons et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion - Lettre aux professionnels de santé. 2010. Disp. à l'adr. : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-Cas-graves-de-surdosage-rapportees-avec-Perfalgan-Nourrissons-et-enfants-10-mg-ml-solution-pour-perfusion-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 13/08/2021).
- [108] Calop J, Limat S et Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique (3ème édition). Sous la dir. d'Association Nationale des enseignants de pharmacie clinique. Elsevier-Masson, 2008.
- [109] Cubaynes MH, Noury D, Dahan M et Falip E. *Le circuit du médicament à l'hôpital*. Rapport RM2011-063P. Inspection générale des affaires sociales, 2011.
- [110] Legifrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. 2011. Disp.

- à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023865866/> (consulté le 13/08/2021).
- [111] Legifrance. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. 2016. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033616692/> (consulté le 13/08/2021).
- [112] Legifrance. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038496476&categorieLien=id> (consulté le 13/08/2021).
- [113] Société Française de Pharmacie Clinique. Lexique de Pharmacie Clinique. 2021. Disp. à l'adr. : <https://sfpc.eu/lexique-de-pharmacie-clinique/> (consulté le 13/08/2021).
- [114] Impact Pharmacie. 2021. Disp. à l'adr. : <https://impactpharmacie.org/index.php?p=Methode.php> (consulté le 13/08/2021).
- [115] Maffre I, Legulinel-Blache G et Soulairol I. A systematic review of clinical pharmacy services in pediatric inpatients. *Drugs Ther Perspect* InPress (2021). Disp. à l'adr. : <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00845-y>.
- [116] Naserlallah LM, Hussain TA, Jaam M et Pawluk SA. Impact of pharmacist interventions on medication errors in hospitalized pediatric patients : a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 42 (4) (2020), p. 979-994.
- [117] Robert S, Ménétré S, Schweitzer C et Demoré B. Observational study of drug-related problems and clinical pharmacists' interventions in a French paediatric hospital. *Eur J Hosp Pharm* (2020), ejhpharm-2020-002319.
- [118] Maat B, Au Y S, Bollen C W, van Vught A J, Egberts T C G et Rademaker CMA. Clinical pharmacy interventions in paediatric electronic prescriptions. *Arch Dis Child* 98 (3) (2013), p. 222-227.
- [119] Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK et Arteaga GM. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice : An 11-Year Tertiary Center Experience. *J Pediatr Pharmacol Ther* 20 (4) (2015), p. 290-298.
- [120] Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L et al. Randomized controlled trial of parent therapeutic education on antibiotics to improve parent satisfaction and attitudes in a pediatric emergency department. *PLoS One* 8 (9) (2013), e75590.

- [121] Obarcanin E, Krüger M, Müller P, Nemitz V, Schwender H, Hasanbegovic S et al. Pharmaceutical care of adolescents with diabetes mellitus type 1 : the DIADEMA study, a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm* 37 (5) (2015), p. 790-798.
- [122] Prot-Labarthe S, Lavoie A, Bourdon O, Lebel D, Bussièrès JF, Faye A et al. Étude pilote sur la mise en place des soins pharmaceutiques dans le service de pédiatrie générale d'un hôpital français. Collaboration et comparaison franco-québécoise. *Arch Pediatr* 14 (4) (2007), p. 345-353.
- [123] Drovandi A, Robertson K, Tucker M, Robinson N, Perks S et Kairuz T. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr* 177 (8) (2018), p. 1139-1148.
- [124] Marconi GP et Claudius I. Impact of an emergency department pharmacy on medication omission and delay. *Pediatr Emerg Care* 28 (1) (2012), p. 30-33.
- [125] Qin SB, Zhang XY, Fu Y, Nie XY, Liu J, Shi LW et al. The impact of the clinical pharmacist-led interventions in China : A systematic review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pharm* 42 (2) (2020), p. 366-377.
- [126] Lynton JJ, Mersch A et Ferguson PJ. Multidisciplinary practice advancement : Role of a clinical pharmacy specialist in a pediatric specialty clinic. *Am J Health Syst Pharm* 77 (21) (2020), p. 1771-1777.
- [127] Larochelle JM, Ghaly M et Creel AM. Clinical pharmacy faculty interventions in a pediatric intensive care unit : an eight-month review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 17 (3) (2012), p. 263-269.
- [128] Small L, Schuman A et Reiter PD. Training program for pharmacists in pediatric emergencies. *Am J Health Syst Pharm* 65 (7) (2008), p. 649-654.
- [129] Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Foire aux Questions - Pédiatrie. 2020. Disp. à l'adr. : https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/SI/20201218_FAQ_PEDIATRIE_VF.pdf (consulté le 13/08/2021).
- [130] NPPG - Neonatal et Paediatric Pharmacists Group. 2021. Disp. à l'adr. : <http://nppg.org.uk/> (consulté le 13/08/2021).
- [131] Neonatal et Paediatric Pharmacists Group. Staffing Standards. 2021. Disp. à l'adr. : <http://nppg.org.uk/staffing-standards/> (consulté le 13/08/2021).

- [132] Neonatal et Paediatric Pharmacists Group. Education and Training. 2021. Disp. à l'adr. : <http://nppg.org.uk/home/education-and-training/> (consulté le 13/08/2021).
- [133] Neonatal et Paediatric Pharmacists Group. Position Statements. 2021. Disp. à l'adr. : <http://nppg.org.uk/position-statements/> (consulté le 13/08/2021).
- [134] Direction de la Recherche, des Etudes, des Evaluations et des Statistiques. *Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009*. Document de Travail. 2011. Disp. à l'adr. : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/dt110.pdf>.
- [135] Reidenberg MM. Can the selection and use of essential medicines decrease inappropriate drug use? *Clin Pharmacol Ther* 85 (6) (2009), p. 581-583.
- [136] O'Mahony D et Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population : need for new criteria. *Age Ageing* 37 (2) (2008), p. 138-141.
- [137] Piau A, Hein C, Nourhashemi F, Sebbagh M et Legrain S. Definition and issue of medications underuse in frail elderly patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 10 (2) (2012), p. 129-135.
- [138] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J et O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46 (2) (2008), p. 72-83.
- [139] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR et Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults : results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163 (22) (2003), p. 2716-2724.
- [140] Naugler CT, Brymer C, Stolee P et Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* 7 (2) (2000), p. 103-107.
- [141] Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index : development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 47 (8) (1994), p. 891-896.
- [142] Laroche ML, Bouthier F, Merle L et Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Med Interne* 30 (7) (2009), p. 592-601.

- [143] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C et Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2. *Age Ageing* 44 (2) (2015), p. 213-218.
- [144] Gallagher P et O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) : application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 37 (6) (2008), p. 673-679.
- [145] Dalleur P, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N et Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging* 29 (10) (2012), p. 829-837.
- [146] Dalleur O, Boland B, Losseau C, Henrard S, Wouters D, Speybroeck N et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients : a randomised controlled study. *Drugs Aging* 31 (4) (2014), p. 291-298.
- [147] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S et O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 171 (11) (2011), p. 1013-1019.
- [148] Barry PJ, Gallagher P, Ryan C et O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 36 (6) (2007), p. 632-638.
- [149] Liew TM, Lee CS, Shawn KLG et Chang ZY. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons : A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med* 17 (3) (2019), p. 257-266.
- [150] Gallagher PF, O'Connor MN et O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients : a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 89 (6) (2011), p. 845-854.
- [151] O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P et al. STOPP & START criteria : A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 1 (1) (2010), p. 45-51.
- [152] Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B et al. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age Ageing* 38 (5) (2009), p. 603-606.

- [153] Ryan C, O'Mahony D et Byrne S. Application of STOPP and START criteria : interrater reliability among pharmacists. *Ann Pharmacother* 43 (7) (2009), p. 1239-1244.
- [154] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, Ryan C, O'Connor MN et Gallagher P. Corrigendum : STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2. *Age Ageing* 47 (3) (2018), p. 489.
- [155] Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG* 15 (2015), p. 323-336.
- [156] Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, Brion F et Bourdon O. « POPI ; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ». Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant. *Arch Pediatr* 18 (11) (2011), p. 1231-1232.
- [157] Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukdedid R, Alberti C et Bourdon O. POPI (Pediatrics : Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) : development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PLoS One* 9 (6) (2014), e101171.
- [158] Prot-Labarthe S, Weil T, Nguyen NPK, Berthe-Aucejo A, Angoulvant F, Boukdedid R et al. Validation par consensus d'un outil d'identification de prescriptions inappropriées en pédiatrie (POPI). *Arch Pediatr* 23 (5) (2016), p. 481-490.
- [159] Gill PJ, O'Neill B, Rose P, Mant D et Harnden A. Primary care quality indicators for children : measuring quality in UK general practice. *Br J Gen Pract* 64 (629) (2014), e752-7.
- [160] Fox A, Pontefract S, Brown D, Portlock J et Coleman J. Developing consensus on hospital prescribing indicators of potential harm for infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 82 (2) (2016), p. 451-460.
- [161] Corrick F, Choonara I, Conroy S et Sammons H. Modifying a Paediatric Rational Prescribing Tool (POPI) for Use in the UK. *Healthcare* 7 (1) (2019), p. 33.
- [162] Corrick FJ, Conroy S, Choonara I et Sammons H. G212 Developing Paediatric Rational Prescribing Criteria. *Arch Dis Child* 102 (Suppl (2017), A84.
- [163] Barry E, O'Brien K, Moriarty F, Cooper J, Redmond P, Hughes CM et al. PIPc study : development of indicators of potentially inappropriate prescribing in children (PIPc) in primary care using a modified Delphi technique. *BMJ Open* 6 (9) (2016), e012079.

- [164] Meyers RS, Thackray J, Matson KL, McPherson C, Lubsch L, Hellinga RC et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics : The KIDs List. *J Pediatr Pharmacol Ther* 25 (3) (2020), p. 175-191.
- [165] Hôpitaux Universitaires de Genève. NeoCheck. 2021. Disp. à l'adr. : <https://neocheck.ch/> (consulté le 13/08/2021).
- [166] Mokkaem N, Rudolf von Rohr T, Levy-Jamet Y, Bonnabry P, Pfister R et Fonzo-Christe C. Évaluation du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatalogie : analyse rétrospective. *22èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière*. Lausanne - Suisse, 2019. Disp. à l'adr. : https://pharmacie.hug.ch/rd/posters/outil_revue_traitement_JFSPH_2019.pdf.
- [167] Rudolf von Rohr T, de Luca R, Bonnabry P, Pfister R et Fonzo-Christe C. The NeoCheck Project : Development of a Prescription-screeningTool Specific to Neonatology. *22èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière*. Lausanne, Suisse, 2019. Disp. à l'adr. : https://pharmacie.hug.ch/rd/posters/NeoCheck_project_JFSPH_2019.pdf.
- [168] Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/. 2017. Disp. à l'adr. : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745> (consulté le 13/08/2021).
- [169] Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Belletre 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 inthe ambulatory setting. *BMJ Open* 9 (3) (2019), e019186.
- [170] Berthe-Aucejo A, Khan Nguyen NPK, Angouvant F, Boulkedid R, Bellettre X, Weill T et al. Interrater reliability of a tool to assess omission of prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics. *Int J Clin Pharm* 41 (2019), p. 734-740.
- [171] Sadozai L, Sable S, Le Roux E, Coste P, Guillot C, Boizeau P et al. International consensus validation of the POPI tool (Pediatrics : Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) to identify inappropriate prescribing in pediatrics. *PLoS One* 15 (10) (2020), e0240105.

- [172] Frasson-Peiguet M. "Prescriptions pédiatriques inadaptées à l'officine : étude observationnelle dans l'arc alpin". Thèse de Doctorat. Université de Grenoble Alpes, 2019. Disp. à l'adr. : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03018942>.
- [173] Barry E, Moriarty F, Boland F, Bennett K et Smith SM. The PIPc Study - application of indicators of potentially inappropriate prescribing in children (PIPc) to a national prescribing database in Ireland : : a cross-sectional prevalence study. *BMJ Open* 8 (10) (2018), e022876.
- [174] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans - Point d'information. 2021. Disp. à l'adr. : <https://ansm.sante.fr/actualites/la-domperidone-motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-lenfant-de-moins-de-12-ans> (consulté le 13/08/2021).
- [175] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe : update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 59 (1) (2014), p. 132-152.
- [176] Legifrance. Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (1). 2019. (Consulté le 13/08/2021).
- [177] Legifrance. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Renouvellement du traitement de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière pour les patients de 15 à 50 ans par l'infirmier diplômé d'État et le pharmacien d'officine dans l. 2020. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697978> (consulté le 13/08/2021).
- [178] Legifrance. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de la pollakiurie et de la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans par l'infirmier diplômé d'État et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une stru. 2020. Disp. à l'adr. : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000041697970 (consulté le 13/08/2021).
- [179] Legifrance. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de l'enfant de 12 mois à 12 ans de l'éruption cutanée vésiculeuse prurigineuse par l'infirmier diplômé d'État et le pharmacien d'officine dans le cadre d'une str.

2020. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041704192> (consulté le 13/08/2021).
- [180] Legifrance. Arrêté du 6 mars 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération « Prise en charge de l'odynophagie par l'infirmier diplômé d'État ou le pharmacien d'officine dans le cadre d'une structure pluri-professionnelle ». 2020. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041697956/> (consulté le 13/08/2021).
- [181] Legifrance. Loi n° 2020-1525 du 7 décembre 2020 d'accélération et de simplification de l'action publique - Article 93. 2020. Disp. à l'adr. : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042619877> (consulté le 13/08/2021).
- [182] Vo TH, Bardet JD, Charpiat B, Leyrissoux C, Gravoulet J, Allenet B et al. Validation of a tool for reporting pharmacists' interventions in everyday community pharmacy. *J Clin Pharm Ther* 43 (2) (2018), p. 240-248.
- [183] Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose FX et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions : A Systematic Review. *Drug Saf* 39 (2) (2016), p. 131-146.
- [184] Vo TH, Charpiat B, Chanoine S, Juste M, Roubille R, Rose FX et al. CLEO : a multi-dimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur J Hosp Pharm* 28 (4) (2021), p. 193-200.
- [185] Desnoyer A, Blanc AL, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe C, J Desmeules et al. PIM-Check : development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open* 7 (7) (2017), e016070.
- [186] Hôpitaux Universitaires de Genève. PIM-Check - Potentially Inappropriate Medication - Patients in the Internal Medicine Unit. 2021. Disp. à l'adr. : <https://www.pimcheck.org/> (consulté le 13/08/2021).
- [187] University of British Columbia Canadian Institute of Health Information. MedStopper. 2021. Disp. à l'adr. : <https://medstopper.com/> (consulté le 13/08/2021).
- [188] MedSafer. 2021. Disp. à l'adr. : <https://www.medsafer.org> (consulté le 13/08/2021).
- [189] Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation : A multidisciplinary consensus procedure. *Int J Med Inform* 125 (2019), p. 110-117.

- [190] Anderson K, Stowasser D, Freeman C et Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults : a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 4 (12) (2014), e006544.
- [191] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Recommandations pour réduire le risque cardiaque. 2021. Disp. à l'adr. : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-reduire-le-risque-cardiaque/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-reduire-le-risque-cardiaque/(offset)/0) (consulté le 13/08/2021).
- [192] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Actualité - Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant. 2021. Disp. à l'adr. : <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-dargile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigue-chez-lenfant> (consulté le 13/08/2021).