



Reçu le :
6 mars 2008
Accepté le :
17 novembre 2008

Recueil systématique et actif des événements indésirables médicamenteux chez les enfants admis aux urgences pédiatriques

Active drug monitoring of adverse drug reactions in pediatric emergency department

F. Planchamp¹, K.-A. Nguyen^{1,*}, T. Vial⁴, S. Nasri⁴, E. Javouhey², Y. Gillet², B. Ranchin³, F. Villard³, D. Floret², P. Cochat³, F. Gueyffier¹, B. Kassai¹, pour le groupe de travail pharmacovigilance en pédiatrie

¹ Service de pharmacologie clinique, hôpital L.-Pradel, Inserm CIC201, EPICIM, CNRS UMR 5558, université de Lyon, CHU de Lyon, 69000 Lyon, France

² Service de réanimation et urgences pédiatriques, EPICIM, hôpital E.-Herriot, université de Lyon, CHU de Lyon, 69000 Lyon, France

³ Département de pédiatrie, EPICIM, hôpital E.-Herriot, université de Lyon, CHU de Lyon, 69000 Lyon, France

⁴ Centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lyon, 69000 Lyon, France

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Objectives. The aim of this study was to systematically evaluate adverse drug reactions (ADRs) in children consulting at the pediatric emergency unit during a 6-month period.

Method. The regional pharmacovigilance center (CRPV) and the department of clinical pharmacology prospectively and systematically recorded all potential ADRs among patients younger than 18 years of age in the pediatric emergency unit reported at the daily staff meetings. All cases were then screened and validated by the CRPV. For validated cases, preventability, seriousness, and off-label use were evaluated.

Results. During the study period, from 1 March to 1 September 2005, 90 children presented potential adverse drug events. ADRs were confirmed in 43 patients, 19 females and 24 males. Thirty-four patients (79%) were under the age of 5. According to the European definition, 14 patients (33%) had serious ADRs. One anaphylactic shock after amoxicillin injection; antimalarial prophylaxis misuse leading to convulsive status epilepticus, convulsion, and coma after hepatitis B and MMR vaccines were deemed life-threatening. Three ADRs were considered avoidable. Antibiotics and vaccines were the most common possible cause of ADRs (76%). Skin reactions ($n = 27$), fever ($n = 8$), and gastric disorders ($n = 5$) were the most common clinical manifestations.

Conclusions. Because ADRs were reported by clinicians on a voluntary basis, serious ADRs were probably reported more sys-

Résumé

Objectif. Évaluer la faisabilité d'un mode de recueil systématique et actif des événements indésirables médicamenteux (EIM) chez les enfants aux urgences pédiatriques.

Population et méthodes. Il s'agit d'une étude d'observation prospective avec un recueil systématique et actif des EIM potentiels déclarés par les médecins, sollicités par la présence d'un pharmacologue ou d'un membre du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, sur une période de 6 mois consécutifs de mars à septembre 2005 aux urgences pédiatriques de l'hôpital Édouard-Herriot (Lyon). Tous les enfants de moins de 18 ans présentant un EIM à l'origine d'une consultation aux urgences pédiatriques ont été inclus.

Résultat. Au cours de la période d'étude, 90 EIM « potentiels » ont été déclarés, dont 43 validés par le CRPV. Trente-quatre patients étaient âgés de moins de 5 ans (79 %). Quatorze EIM ont été jugés graves dont 3 ont mis en jeu le pronostic vital : réaction anaphylactique après injection d'amoxicilline, état de mal convulsif sévère suite à une erreur de médicament pour une prophylaxie antipaludéenne, convulsion avec perte de connaissance suite à une vaccination ROR et hépatite B. Trois EIM ont été jugés évitables. Les antibiotiques et les vaccins étaient les principaux responsables des EIM (76 %). Une réaction cutanée et la fièvre étaient les manifestations cliniques les plus fréquentes (35 cas). Le mode de recueil actif a permis de doubler le nombre de cas d'EIM validés par rapport à celui obtenu de façon

* Auteur correspondant.

Service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France.
e-mail : kim-an.chu@chu-lyon.fr, nhkiman@yahoo.com

matically. Compared to a similar period without active monitoring, active drug monitoring of ADRs doubled the number of confirmed cases 43 vs 17, $p < 0.001$. Close collaboration between the pharmacovigilance center, pharmacologists, and clinicians is necessary and seems feasible for improving the monitoring of ADRs in children.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Malgré une santé globalement meilleure, une consommation médicamenteuse environ 3 fois moindre et un faible taux de pathologies graves ou chroniques, l'incidence des événements indésirables médicamenteux (EIM) demeure anormalement élevée chez l'enfant, notamment chez les plus jeunes, par rapport à la population générale [1,2]. Leur prévalence chez les enfants traités en ambulatoire est estimée, d'après une méta-analyse de 17 études prospectives, à 1,46 % [intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,7 ; 3,03] et parmi les enfants hospitalisés à 9,53 % [IC 95 % : 6,81 ; 12,26] dont 12,29 % [IC 95 % : 8,43 ; 16,17] d'EIM jugés graves [3]. Une étude prospective menée en 2005 sur 703 enfants a estimé la prévalence des EIM à 14,1 % chez les enfants hospitalisés [4]. Enfin, 2 études prospectives menées sur 8601 et 2933 enfants ont estimé la proportion des EIM évitables chez l'enfant respectivement à 51,3 et 46,9 % [5,6].

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments commercialisés. Bien que le système repose sur la notification spontanée, chaque professionnel de santé est soumis à une obligation de déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de tout événement indésirable grave ou nouveau identifié et susceptible d'être dû à un médicament. Ce système de notification spontanée des EIM n'apparaît cependant pas adapté pour évaluer de manière exacte les EIM chez l'enfant. Ce système induit en effet une sous-notification des EIM et une surestimation des EIM graves. En France, les EIM font l'objet d'une notification spontanée dans seulement 10 à 20 % des cas [7]. Plusieurs méthodes « actives » ont été proposées puis appliquées pour évaluer l'incidence des EIM chez les enfants hospitalisés ou traités en ambulatoire. Ces méthodes proposent en général une mobilisation et une coopération permanente entre l'équipe soignante et l'équipe de pharmacovigilance, associées à un recueil systématique et informatisé des données

spontanée sur une période de temps équivalente l'année précédant cette étude ($n = 43$ vs $n = 17$, $p < 0,001$).

Conclusion. Un mode de recueil actif, avec interaction étroite entre pharmacologues responsables de pharmacovigilance et cliniciens est nécessaire et faisable et a permis de mieux quantifier et qualifier les EIM survenant chez les enfants. Un système de déclaration simplifié et informatisé est à étudier.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Effets indésirables médicamenteux, Étude prospective

cliniques et biologiques qui seraient incorporées dans une base de données informatisée [3,8,9].

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la faisabilité d'un mode de recueil actif et systématique des EIM chez les enfants ayant entraîné une consultation aux urgences pédiatriques. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la fréquence de survenue des EIM nécessitant une consultation aux urgences pédiatriques ainsi que la gravité, l'évitabilité des EIM recensés selon les critères de la pharmacovigilance française.

2. Population et méthode

2.1. Population

Il s'agit d'une étude d'observation prospective sur 6 mois consécutifs de mars à septembre 2005 aux urgences pédiatriques de l'hôpital Édouard-Herriot (Lyon). Le recueil systématique des cas d'EIM potentiels détectés puis déclarés par les médecins s'est effectué quotidiennement lors des colloques du service. Le service de pharmacologie clinique et le CRPV de Lyon ont assuré pendant toute cette période une présence quotidienne aux colloques afin de stimuler la déclaration des EIM par les cliniciens.

Les données collectées établies a priori concernaient le patient, la pathologie traitée, le contexte thérapeutique, les médicaments et la description précise des effets indésirables. Un suivi de l'évolution des EIM validés a été réalisé par le CRPV de Lyon. La durée de suivi était variable selon la nature et la gravité de l'événement. Le suivi de l'évolution des EIM a été assuré jusqu'à la régression complète des symptômes ou la stabilisation de l'effet si ce dernier était irréversible.

Tous les enfants âgés de moins de 18 ans présentant un EIM ayant entraîné une consultation aux urgences pédiatriques ont été inclus à condition que le médicament suspecté d'être à l'origine de l'événement fasse partie d'un traitement en cours ou récent lors de la survenue de l'événement indésirable. Les intoxications volontaires n'ont donc pas été incluses.

2.2. Définitions

2.2.1. EIM

Un EIM a été défini comme toute réaction nocive et non voulue due à l'utilisation d'un médicament aux doses usuelles, ou à un mésusage de ce médicament, c'est-à-dire à une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit, tout en excluant la notion d'usage abusif (Code de la santé publique, R-5144, décret du 13 mars 1995). Selon cette définition, les erreurs thérapeutiques induisant des réactions nocives ont été incluses dans notre étude.

2.2.2. L'imputabilité d'un EIM

L'imputabilité d'un EIM à un médicament est le terme consacré en pharmacovigilance pour établir la relation de causalité entre l'effet observé et le médicament. La pharmacovigilance en pédiatrie obéit aux mêmes règles méthodologiques que la pharmacovigilance adulte. L'imputabilité est établie selon la méthode française d'imputabilité qui prend en compte des critères chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et des critères de notoriété (imputabilité extrinsèque) [10]. L'imputabilité intrinsèque est établie en croisant des critères chronologiques et sémiologiques. La chronologie est appréciée selon le délai de survenue de l'EIM après la prise médicamenteuse, son évolution après l'arrêt du médicament et les éventuelles conséquences de la réadministration du médicament. La sémiologie prend essentiellement en compte l'existence potentielle d'une autre cause non médicamenteuse ainsi que les moyens mis en œuvre pour sa recherche. Si l'EIM observé s'explique par les propriétés pharmacologiques du médicament ou par un facteur de risque bien établi, cela influence positivement l'imputabilité sémiologique. Les 2 principales particularités de cette méthode sont que chaque médicament pris par le malade est imputé successivement et individuellement et que la bibliographie n'influence pas l'évaluation de l'imputabilité intrinsèque.

2.2.3. La gravité de l'EIM

La gravité de l'EIM a été jugée selon les critères habituels de la pharmacovigilance : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, invalidité ou incapacité importante ou durable, anomalie ou malformation congénitale (http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/glossaire_vigilances.pdf).

2.2.4. L'évitabilité d'un EIM

L'évitabilité d'un EIM a été établie selon un score proposé par différents experts français en pharmacovigilance en classant

les cas en 4 catégories : évitable, potentiellement évitable, inévitable et non évaluable [11].

3. Résultats

Du 1^{er} mars au 1^{er} septembre 2005, l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon a enregistré 12 995 consultations aux urgences pédiatriques, dont 1676 ont conduit à une hospitalisation. Au cours de cette période, les médecins ont déclaré 90 cas d'EIM potentiels. Quarante-trois d'entre eux (47,8 %) ont été validés par le CRPV de Lyon. Les « 47 cas » potentiels d'EIM déclarés mais non validés l'ont été pour les raisons suivantes :

- une chronologie de la ou des prise(s) médicamenteuse(s) incompatible(s) avec la survenue de l'EIM (6 cas) ;
- une autre cause non médicamenteuse plus probante retenue (ex. : éruption cutanée ou fièvre due à une maladie infectieuse prouvée) (13 cas) ;
- une intoxication médicamenteuse volontaire chez un enfant ne prenant pas de traitement habituel (18 cas) ;
- une impossibilité d'identifier précisément le ou les médicament(s) suspecté(s) d'être à l'origine de l'événement ou les circonstances de survenue, même après documentation et recherches approfondies auprès des médecins et des familles des patients concernés (10 cas).

L'imputabilité intrinsèque des médicaments a été jugée douteuse dans plus de 90 % des cas essentiellement en raison de la possibilité d'autre cause non médicamenteuse non systématiquement recherchée en raison de la bénignité de l'effet ou de sa notoriété. En effet, près de 80 % des couples médicament-effet indésirable identifiés sont bien décrits dans la littérature. Les médicaments impliqués et les manifestations cliniques des EIM sont présentés dans les *figures 1 et 2*.

3.1. Gravité des EIM

Trente-trois pour cent (14/43 cas) des EIM ont été jugés graves. Au moins 2 médicaments ont été imputés dans 50 % des EIM graves et dans 62 % des EIM non graves. La distribution des EIM graves en fonction du nombre de médicaments imputés n'était pas linéaire.

Parmi les 14 EIM graves, 3 ont mis en jeu le pronostic vital, parmi lesquels 2 ont été à l'origine de séquelles. Le premier concernait un garçon de 4 ans ayant présenté un choc anaphylactique après une injection d'amoxicilline lors d'une extraction dentaire dans un contexte de caries avec abcès. Le patient a présenté un arrêt cardiorespiratoire récupéré dans un état de coma postanoxique évoluant vers

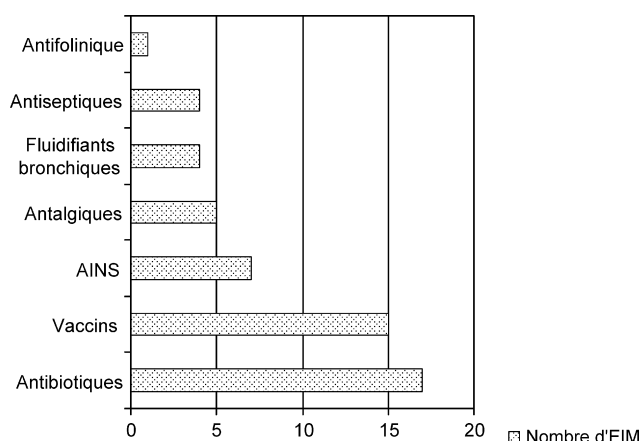


Figure 1. Classes médicamenteuses les plus impliquées dans la survenue d'un événement indésirable médicamenteux (EIM).

un état végétatif chronique. Le 2^e était une erreur thérapeutique survenue chez une petite fille âgée de 12 mois ayant présenté un état de mal convulsif sévère suite à une erreur de prescription pour une prophylaxie antipaludéenne [12]. Le 3^e a été la survenue de fièvre et de convulsions avec réversion oculaire et perte de contact durant 1 à 2 min faisant suite à une vaccination par HBVAX PRO[®] et RORVAX[®]. Bien que les convulsions constituent un effet indésirable bien répertorié dans la littérature, l'imputabilité intrinsèque a été jugée douteuse pour les 2 vaccins par le CRPV car la survenue isolée de crises convulsives chez un enfant n'est pas particulièrement évocatrice d'une cause médicamenteuse, la fièvre pouvant être une cause explicative.

3.2. Évitéabilité des EIM

Selon les critères proposés [11], 3 EIM parmi les 43 validés ont été jugés évitables par le CRPV. Il s'agissait d'un iléus réflexe suite à un traitement par lopéramide, phloroglucinol, dompéridone et ibuprofène chez un patient présentant un tableau de gastroentérite aiguë. Le médicament suspecté pour cet EIM était le lopéramide. En effet, l'association entre la prise de lopéramide et la survenue de ce type d'effet est bien connue et rapportée dans la littérature. Cet événement indésirable a été jugé grave car induisant une hospitalisation. Le 2^e EIM jugé évitable était un ulcère gastrique hémorragique faisant suite à un traitement par ibuprofène dans un contexte de fièvre. L'association entre la prise d'ibuprofène et la survenue de ce type d'effet est bien connue et rapportée dans la littérature. L'imputabilité du médicament a été estimée vraisemblable. Le 3^e événement indésirable jugé évitable était le cas de l'erreur de prophylaxie antipaludéenne décrit ci-dessus.

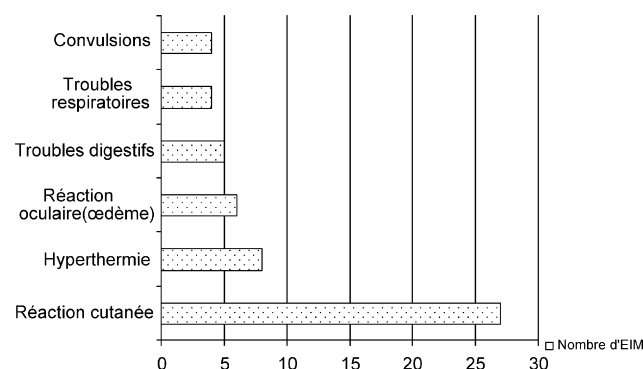


Figure 2. Nature des EIM les plus fréquemment recensés.

4. Discussion

Du 1^{er} mars au 1^{er} septembre 2005, 90 EIM potentiels ont été détectés puis déclarés au CRPV. Celui-ci en a validé 43, ce qui permet d'estimer la fréquence des consultations aux urgences pédiatrique liées à un EIM à 0,33 % (43/12995) [IC 95 % : 0,32 ; 0,34]. Ce résultat est inférieur aux données disponibles dans la littérature. L'incidence des EIM chez les enfants traités en ambulatoire a été estimée d'après une méta-analyse de 17 études prospectives à 1,46 % [IC 95 % : 0,7 ; 3,03] [3]. Dans notre étude, le recueil des EIM potentiels était réalisé systématiquement et quotidiennement mais restait basé sur la déclaration volontaire et spontanée des praticiens induisant de ce fait une sous-estimation potentielle des cas non reconnus comme attribuables à une cause médicamenteuse. La présence régulière d'un pharmacologue et d'un responsable de pharmacovigilance dans le service a minimisé cependant ce biais de sous-notification. De plus, la moitié des événements indésirables n'ont pas été validés par le CRPV. Cette étape de validation reposant sur l'avis d'experts en pharmacovigilance peut expliquer la différence relevée avec les données de la littérature dans laquelle les EIM observés n'ont pas toujours été analysés selon une méthodologie rigoureuse, ce qui tendrait à surestimer l'importance des EIM dans ces études.

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment imputées ont été les vaccins, les antibiotiques ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Nos résultats sont concordants avec d'autres études [1,5,9,13-15] et cela s'explique probablement par le fait qu'il s'agit de médicaments très largement prescrits en pédiatrie. Les manifestations les plus fréquemment observées ont été des réactions cutanées (urticaire, érythème polymorphe), de la fièvre, des œdèmes oculaires et des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, ballonnements abdominaux), en accord avec d'autres études [1,8,16,17].

Trente-trois pour cent des EIM validés par le CRPV ont été jugés graves ($n = 14$). Cela indique sans doute que les médecins sollicités lors des colloques avaient tendance à notifier plus spontanément les événements graves. Soixante-dix-neuf pour cent des EIM et 78 % des EIM graves sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans. Selon une étude espagnole, près de 13 % des EIM en pédiatrie surviennent chez des enfants âgés de moins de 1 an et plus de 50 % chez des enfants de moins de 5 ans [1]. Plusieurs éléments peuvent expliquer ce phénomène. La population pédiatrique possède des caractéristiques biologiques, physiologiques et métaboliques propres de sorte que l'enfant ne peut être considéré comme un « petit adulte » [18–21]. Par conséquent, tout produit pédiatrique à visée thérapeutique devrait faire l'objet d'études approfondies afin de connaître les doses permettant d'observer un effet thérapeutique optimal pour un nombre d'EIM minimal pour chaque stade de développement [20]. En pratique, peu d'essais cliniques pédiatriques (ECP) sont réalisés pour éprouver les produits à visée thérapeutique [22,23]. Selon un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), les ECP ne représentent que 11 % de l'ensemble des essais menés en France dont environ 1/3 ne sont pas lancés ou sont effectués dans des délais largement supérieurs à ceux annoncés. Dans un autre tiers des cas, les résultats ne sont pas exploités ou ne donnent pas lieu à publication notamment lorsque le résultat de l'étude est négatif [22]. De plus, les essais cliniques réalisés n'ont généralement pas pour objectif principal d'évaluer les EIM mais l'efficacité des produits. Le nombre de patients participant aux ECP en pédiatrie est souvent insuffisant pour évaluer de manière satisfaisante la survenue d'EIM. [22,24,25]. La carence en ECP entraîne un manque manifeste de médicaments adaptés à l'usage en pédiatrie [26]. Pour pallier cela, les professionnels de santé doivent souvent recourir à des extrapolations de résultats obtenus chez l'adulte. Cette extrapolation est fréquemment réalisée en tenant compte de l'âge, du poids ou de la surface corporelle du patient au détriment des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des produits ainsi que des propriétés physiologiques et métaboliques des individus [27]. L'absence de conditionnements spécifiques pour de nombreux produits à usage pédiatrique ou des formes galéniques inadéquates constituent une source d'erreurs d'administration et donc de survenue d'EIM en pédiatrie [28,29].

Bien que cela soit relativement rare en pédiatrie par rapport à ce qui est observé en gériatrie [30], 58 % des EIM validés impliquaient plusieurs médicaments sans que cela influence cependant leur gravité. Le nombre d'EIM validés ($n = 43$) étant relativement faible, nous ne pouvons émettre qu'une

hypothèse, sans pouvoir la quantifier, entre le recours à des polyprescriptions et la survenue d'un EIM chez l'enfant.

Le mode de recueil actif et la présence systématique d'un représentant de CRPV ou d'un pharmacologue ont permis de recueillir 43 EIM aux urgences pédiatriques. Sur la même période, du 1^{er} mars au 1^{er} septembre 2004, 20 notifications spontanées avaient été adressées par les médecins dans l'ensemble du département de pédiatrie parmi lesquels 17 EIM avaient été retenus. Suite à notre étude, durant l'année 2006, 27 EIM ont été notifiés de manière spontanée et 20 ont été retenus. Malgré une efficacité peut-être encore insuffisante, le mode de recueil de notre étude a donc permis de doubler la notification des cas d'EIM (43 vs 17, $p < 0,001$). Un compte rendu hebdomadaire incluant l'ensemble des acteurs impliqués permettrait de stimuler encore davantage des déclarations spontanées. Suite aux résultats de notre étude, il a été proposé de développer un système de dépistage et de déclaration informatisés mis à la disposition des praticiens pour faciliter la détection et la déclaration spontanée des EIM. Cette procédure plus rapide et plus systématique permettrait d'éviter un simple oubli dans les situations de surcharge de travail aux urgences pédiatriques sans nécessiter la présence permanente et quotidienne d'un membre de l'équipe de pharmacovigilance. En revanche, il serait nécessaire de maintenir l'interaction étroite entre pharmacologue et clinicien pour la validation et le suivi des cas détectés.

Références

1. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1076–80.
2. Clarkson A, Choonara I. Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002;87:462–6.
3. 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.
4. Haffner S, von Laue N, Wirth S, et al. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005;28:453–64.
5. Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JE. Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 2003;39:124–9.
6. Easton KL, Chapman CB, Brien JA. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:611–5.
7. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus Clin Biol* 1999;6:254–9.
8. Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group, Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, et al. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000;355:1613–4.

9. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002;110:254–7.
10. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111–8.
11. Olivier P, Caron J, Haramburu F, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie* 2005;60:39–45.
12. Nguyen KA, Vial T, Gueyffier F, et al. Safety of computerized drug management: a case report. *Br J Clin Pharmacol* 2006;63:245–6.
13. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45:574–7.
14. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:819–29.
15. Kimland E, Rane A, Ufer M, et al. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:493–9.
16. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, et al. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159–65.
17. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:147–52.
18. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, et al. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004;113:973–83.
19. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002;43:53–9.
20. Jacqz-Aigrain E. Pharmacogénétique en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2001;8:S342–4.
21. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:670–3.
22. Lalande F, Roussille B. Les essais cliniques chez l'enfant en France. *IGAS* 2003; 2003-126.111 p.
23. Choonara I. Clinical trials of medicines in children. *Bmj* 2000;321:1093–4.
24. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437–43.
25. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials – a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:3.
26. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:585–90.
27. Lack JA, Stuart-Taylor ME. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth* 1997;78:601–5.
28. Baber N, Pritchard D. Dose estimation for children. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:489–93.
29. Fontan JE, Mille F, Brion F, et al. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pediatr* 2004;11:1173–84.
30. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962–8.