

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCEATIQUE ET POPULAIRE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DE BLIDA

Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie



En vue de l'obtention d'un diplôme du Doctorat en Pharmacie

*Thème*

***ENFANT ET MEDICAMENT :CONSTAT  
D'UN PROBLEME***

Réalisé par :

Melle GHARBI Sabrina

Melle GHRIBI Amel

Melle MAHDJOUBI Souad

Encadré par :

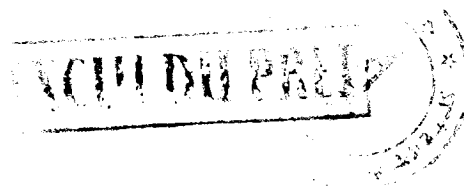
Dr.DJERMOUNE Salima

Membres de jury :

Dr . GHARBI .A :Professeur de chimie analytique ..... Président de jury

Dr . DJELLOULIS : Maitre assistant en Pharmacologie ..... Examineur

Dr . IMOUDACHE.H : Maitre assistant en chimie minérale.....Examineur



promotion 2014-2015

## SOMMAIRE

I- Introduction et problématique.....	1
II- Objectif :.....	3
III- Travaux antérieurs.....	4
III -1. - Qu'est ce que la néonatalogie et la prématurité. Qu'elles sont les complications de la période néonatale : .....	5
III -1-1. Néonatalogie :.....	5
III -1-2. Prématurité :.....	5
III -2. Pharmacologie pédiatrique.....	9
III-2-1. Particularités des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie.....	9
III-2-2 Définition et classification de la population pédiatrique.....	9
III-2-3. Particularités de l'absorption.....	9
III-2-3. Particularités de la distribution.....	15
III-2-4. Particularités du métabolisme.....	19
III-2-5.Particularités de l'élimination.....	22
III-3.Insuffisance de médicaments prévus pour la pratique pédiatrique.....	23
III-4.Prescription des médicaments et sécurité des enfants.....	23
III-5. Emploi hospitalier des médicaments en pédiatrie.....	24
III-6 .Formes galéniques adaptées à l'enfant.....	32
III-7. Fabrications pédiatriques par la pharmacie de l'hôpital en Europe.....	33
III-8.Ethique en pédiatrie.....	34
III-9. Réglementations relatives aux médicaments pédiatriques.....	35
III-9-1. Historique.....	35
IV- Travaux personnels.....	41
IV-1.Matériels et méthodes.....	64
V- Résultats et discussions.....	42
IV-1. Résultats.....	43
IV-2. Discussions.....	64
VI- 3 Recommandations.....	71
VII- Conclusion.....	75
VIII- Bibliographie.....	77

## *Remerciements*

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à notre promotrice Dr. DJERMOUNE S, professeur de pharmacie galénique à la faculté de médecine département de pharmacie de l'Université SAAD DAHLEB de Blida, de nous avoir encadrées, pour les conseils qu'elle n'a cessé de nous prodiguer et pour nous avoir guidées jusqu'au bout dans la réalisation de ce travail. Nous sommes heureuses de lui exprimer notre très profonde reconnaissance, nos sentiments les plus sincères et notre respectueuse gratitude.

Il nous est très agréable de remercier Dr. GHARBI A, Professeur de chimie analytique à la faculté de médecine département de pharmacie qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous remercions vivement chacun des Dr. DJELLOULIS Maitre assistant en Pharmacologie et Dr.IMOUDACHE.H, Maitre assistant en chimie minérale ; à la faculté de médecine département de pharmacie de l'Université SAAD DAHLEB de Blida, de faire partie de notre jury et d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements vont particulièrement à la pharmacienne chef de la pharmacie de l'unité hospitalière Hassiba BENBOUALI, pour nous avoir guidées durant notre stage de courte durée à la pharmacie de l'unité hospitalière Hassiba BENBOUALI au CHU de Blida , à Mme DJERRABA la pharmacienne chef de la pharmacie du laboratoire mère-enfant au CHU BEN MESSOUS à Alger , elle n'a hésité à nous faire-part de ses conseils au moment des analyses de données.

A l'ensemble des médecins pédiatres , qui nous ont toujours fait profiter de leurs compétences scientifiques, de la rigueur de leurs jugements et de leurs qualités humaines. Nous leurs témoignons de notre profonde gratitude, leurs exprimons nos sincères remerciements.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

## *Dédicaces*

*Nous dédions ce modeste travail à :*

*Nos chers parents*

*Nos frères et sœurs*

*Nos amies*

*Tout être humain qui nous a souhaité la joie et la réussite*

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**CHU HBB** : L'unité pédiatrique Hassiba BEN BOUALI du CHU de Blida.

**Cp** : comprimé

**E** : enfant

**EMA** : Agence Européenne des médicaments

**Fl** : flacon

**HUG** : Les Hôpitaux universitaires de Genève.

**IM /IV** : perfusion intramusculaire et/ou intraveineuses.

**N** : Nourrisson

**Ni I ni CI** : Ni indiqué ni contre indiqué

**PEDIAD** : L'étude des modalités d'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé

**Prép inj** : préparation injectable

**Susp buv** : Suspension buvable

**Sol inj** : Solution injectable

**FIG** : Figure

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**RCP** : Résumés des Caractéristiques du Produit

**WHO** : World Health organization

**CIVAS** : Centralized intravenous additive services

**AMM** : Autorisation nécessaire pour qu'un laboratoire puisse mettre un médicament à la disposition du public. Elle est accordée par l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) après l'étude d'un dossier devant montrer l'intérêt et l'absence de toxicité du produit.

### **Cyt 2D6 et Cyt 2 E1**

Isoenzymes qui participent au métabolisme soupçonnée ainsi que des substances cancérigènes établies, alors essentiellement un seul substrat cancérigène a été identifié pour la CYP2D6.

### **Cytochromes P450**

Les cytochromes P450 sont membres d'une classe d'enzymes connues comme oxygénases, et ils ajoutent un atome d'oxygène du dioxygène atmosphérique à une molécule de substrat.

### **Distilbène**

Le D.E.S. ou diéthylstilbestrol est une hormone de synthèse commercialisée depuis 1950 jusqu'en 1977 en France et vendue sous les noms de Distilbène ® et StillbestrolBorne®( d'autres oestrogènes de synthèse ont provoqué les mêmes lésions : cycladiene et hexoestrol.). Il a été prescrit pendant une trentaine d'années aux femmes pendant la grossesse pour prévenir les fausses couches, les risques de prématurité et traiter les hémorragies gravidiques.

**L'EMA** : est une agence qui applique les directives de *SanCo* (Santé et consommateurs) et votées par le parlement européen à Strasbourg.

**Isoenzymes** : Les isoenzymes (ou isozymes) sont des enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique. En médecine clinique, « isozyme » a un sens plus restreint en se limitant à l'ensemble des formes physiquement distinctes et séparables d'une enzyme au sein d'un être humain.

Ces enzymes présentent habituellement des paramètres cinétiques différents ou des propriétés de régulation différentes.

L'existence d'isozymes permet une meilleure adaptation au métabolisme pour répondre aux besoins d'un tissu ou d'un stade de développement particulier.

En biochimie, les isozymes sont des isoformes (variétés très proches) d'enzymes. En général, elles sont codées par les mêmes gènes mais ont muté avec le temps.

**PEDIAD** : Le protocole de cette étude a pour objectif d'étudier les modalités d'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé.

Il s'agit d'une étude basé sur le principe de l'observation directe de l'infirmière lorsque celle-ci administre le médicament.

Il s'agit d'une étude multicentrique ayant inclue 14 centres hospitaliers disposant de service de pédiatrie.

Elle a été réalisée avec le concours du groupe de pédiatrie de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique)

**Tableau 1** : Modifications chez l'enfant des facteurs impliqués dans l'étape d'absorption des médicaments administrés par voie orale.

**Tableau 2** : Corrélation entre la surface corporelle et le poids de l'enfant.

**Tableau 3** : Apports de liquide sur 24 heures en fonction du poids de l'enfant [Huaut 2004].

**Tableau 4** : Compartiments corporels en pourcentage du poids corporel en fonction de l'âge.

**Tableau 5** : Modification du métabolisme hépatique chez l'enfant.

**Tableau 6** : La gamme des médicaments dispensés au service de pédiatrie de l'unité Hassiba BENBOUALI CHU Blida

**Tableau 7** : les spécialités indiquées pour l'enfant et leurs posologies selon l'âge.

**Tableau 8** : les voies d'administration orale, parentérale, orale et/ou parentérale

**Tableau 9** : le Top 20 des médicaments injectables les plus prescrits au service pédiatrique de la clinique Hassiba BEN BOUALI.

**Tableau 10** : le Top 20 injectables du CHU HBB classé par classes thérapeutiques.

**Tableau 11** : le Top 20 injectables les plus prescrits au HUG

**Tableau 12** : le Top 20 injectables au CHU HB de Blida et celui au HUG de Genève.

**Tableau 13** : les comprimés dilués au CHU Beni Messouss :

**Tableau 14** : conformité de l'opération d'écrasement selon le Bulletin d'information Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique (CAPP des HUG, 2003)

*Liste des figures :*

**Figure 1** : les médicaments selon leurs indications pédiatriques.

**Figure 2** : les médicaments selon leurs indications pédiatriques

**Figure3** : Pourcentages des voies d'administration orales et parentérales à l'hôpital H.B

**Figure 4** : le Top 20 des médicaments injectables les plus prescrits au CHU Hassiba BEN BOUALI.

**Figure 5** : présentation des Top 20 injectables les plus prescrits au CHU Hassiba BEN BOUALI en secteurs.

**Figure 6**: comparaison du Top 20 injectables service pédiatrie de HBB Algérie/Top 20 injectables au HUG Genève



## I- Introduction et problématique.

La connaissance du devenir du **médicament** chez l'enfant a débuté tardivement, depuis les années **cinquante** par ses effets toxiques (malformations des fœtus suite à l'administration de **thalidomide** à la mère, membres phocomèles), puis celle des paramètres cinétiques différents que l'organisme d'un enfant ne traite pas **les xénobiotiques** de la même manière que l'organisme d'un adulte.

En effet, l'enfant est un être humain en maturation et non pas un adulte en miniature. Il est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale et à l'hôpital. L'une des raisons étant que les spécialités commerciales médicamenteuses disponibles sont souvent inadaptées. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les dosages des spécialités commerciales sont souvent très supérieurs à ce qui serait nécessaire à l'enfant tant pour les formes orales qu'injectables, conduisant au prélèvement de faibles volumes dont la précision est médiocre, générant une perte de principe actif inacceptable pour les spécialités coûteuses. Les formes sont souvent inadaptées : les formes orales solides ne peuvent être avalées par les enfants de moins de six ans. Les excipients utilisés sont parfois déconseillés chez l'enfant.

Face à cette situation, le pharmacien hospitalier en Europe et aux Etats Unis se voit dans l'obligation de déconditionner de nombreuses spécialités, afin de préparer des formes prêtes à l'emploi utilisable en pratique pédiatrique. **Les préparations magistrales** sont importantes pour combler des lacunes d'approvisionnement pour le traitement des enfants comme pour d'autres groupes spécifiques de patients ou pour des besoins thérapeutiques individuels et pour palier à l'arrêt de la production de certains médicaments. Les essais cliniques permettant de mettre au point des médicaments adaptés à l'enfant en termes de posologie et de forme galénique sont compliqués et surtout peu rentables pour les firmes pharmaceutiques. Des

incitatifs financiers sont proposés par les autorités afin de stimuler leur développement. Pourtant des études ont montré qu'en pratique des **médicaments non enregistrés** ou utilisés hors indications officielles sont administrés aux enfants hospitalisés ou non, quelque soit le pays.

Pour apprécier l'ampleur des **prescriptions hors AMM en pédiatrie**, il est possible de se référer à plusieurs études récentes qui ont permis de quantifier le phénomène. Des études américaines réalisées dans des services d'urgence pédiatrique retrouvent entre un quart et un tiers de prescription hors AMM. Ce chiffre n'est pas inquiétant, mais doit être relativisé en considérant les patients traités et les pathologies prises en charges. En France, une enquête réalisée en 1998 sous l'égide de la société française de pharmacie clinique, a analysé les préparations pédiatriques fabriquées en 1997 dans 53 pharmacies de centres hospitaliers français. Elle a fait l'objet d'un rapport remis au secrétariat à la santé, à l'AFSSAPS et au conseil national de l'ordre des pharmaciens. Elle a permis d'identifier et de quantifier les préparations pédiatriques réalisées dans les pharmacies hospitalières car commercialement indisponibles ; le manque d'information pédiatrique dans RCP en France n'est pas à démontré. L'inadéquation des RCP à la prescription en pédiatrie a été quantifiée par le pourcentage de médicaments prescrits conformément à l'AMM à l'hôpital comme en médecine libérale. **Conroy** et al. en **2000** estimaient qu'en Europe, près de **67%** des **prescriptions hospitalières pédiatriques** étaient réalisées hors AMM. Vue l'importance de ce sujet qui touche à la tranche la plus vulnérable de notre société et la nécessité de s'inscrire dans une démarche continue d'amélioration de la qualité et de la sécurisation des soins hospitaliers de l'enfant algérien, on s'est intéressé à analyser l'arsenal thérapeutique médicamenteux utilisé par le service pédiatrique du CHU de Blida.

## II- Objectif :

L'objectif de notre travail est d'une part, de faire une enquête à la pharmacie de l'hôpital Hassiba BENBOUALI relevant du CHU de Blida sur les besoins en médicaments pédiatriques en termes de classes thérapeutiques, de formes galéniques, de dosages, de posologies et de préparations hospitalières. D'autre part, de faire une analyse sur les éventuelles corrections aux dosages pédiatriques en fonction de la stabilité des médicaments qui dépend de leurs formes et de leurs compositions excipients.

### **III- Travaux antérieurs**

« 06.12.2014 10:54:43 »

### 1.1.1. Néonatalogie

La néonatalogie est une spécialité médicale qui a pour objet l'étude du fœtus et du nouveau né avant pendant et après la naissance jusqu'au vingt huit jours de vie.

La transition de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine requiert une série de processus d'adaptations biologiques qui sont importants avant tout pour **l'intégrité du système nerveux central**. La naissance et les premiers jours de vie sont aussi un événement émotionnel qui peut avoir une influence marquante sur la future relation parents-enfant.

La prise en charge périnatale se doit d'inclure et de soupeser adéquatement ces besoins biologiques et émotionnels. [Berger et al. ,2012]

La nutrition entérale (NE) permet d'éviter une dénutrition chez les nouveau-nés ne pouvant se nourrir naturellement. Elle apporte les calories nécessaires à une croissance correcte et régulière. Elle offre également l'avantage d'administrer des médicaments per os. Toutefois elle pose des problèmes pratiques et constitue une source d'iatrogénie médicamenteuse. Vu le manque de spécialités destinées aux patients pédiatriques, de nombreuses préparations sont réalisées dans le service de la Pharmacie sur prescription médicale et après validation de leurs faisabilités. Cependant certaines préparations sont encore réalisées par l'équipe infirmière sans se baser sur des recommandations.

### 1.1.2. Prématurité

La prématurité se définit comme une naissance survenue avant la 37e semaine d'aménorrhée, calculée à partir du premier jour des dernières règles. Un âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée définit la grande prématurité. En dessous de 28 semaines, on utilise le terme de prématurissime. La connaissance précise de la date des dernières règles chez une

femme ayant des cycles réguliers et/ou les données d'une échographie précoce pratiquée avant la 12<sup>e</sup> semaine permettent de connaître le terme avec précision dans la majorité des cas. Selon une enquête réalisée en France en 1988 et 1989, seul 1% des grossesses avait un terme imprécis.

Dans l'état actuel du développement des connaissances et des techniques de prise en charge des prématurissimes, la limite de « viabilité » se situe autour de 23-24 semaines d'aménorrhée et de 500 grammes de poids de naissance [JF Magny et al, 2001].

#### Prématurité et grossesse multiple

Le taux de prématurité en France a régulièrement diminué au cours des 20 dernières années. Les causes de la prématurité sont nombreuses et peuvent être intriquées. L'augmentation importante du nombre des grossesses multiples, et particulièrement de celui des grossesses triples, à partir des années 1980-1985, est essentiellement liée au développement des techniques de procréation médicalement assistée. Une meilleure maîtrise de ces techniques devrait permettre de retrouver une fréquence des grossesses multiples plus proche des normes physiologiques.

La prématurité liée aux malformations utérines devrait également décroître dans les 10 années à venir, lorsque la génération des femmes qui ont été exposées au Distilbène in utero auront dépassé l'âge de la procréation. L'augmentation du nombre de grossesses tardives chez des femmes de plus de 35 ans est un facteur actuel de prématurité. En 1981, 6% des accouchées étaient âgées de plus de 35 ans ; ce taux était de 14% en 1989.

La prématurité médicalement consentie occupe une place de plus en plus importante. En 1988-1989, 30% des prétermes admis en unité de néonatalogie étaient la conséquence d'une décision médicale pour des raisons fœtales, maternelles ou mixtes. En 1992, une étude portant sur 18 maternités d'Île-de-France a révélé un taux de prématurité « médicalement consenti »

de 1,4 %. L'avenir normal de ces grossesses menacées ne doit être envisagé que dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire obstétricopédiatrique. [JF Magny et al. 2001]

#### *4.1.2.2. Complications néonatales*

La période néonatale des prématurés peut être émaillée d'un certain nombre de complications spécifiques qu'il faut savoir dépister et traiter au plus tôt. [JF Magny et al. 2001]

#### *4.1.2.2.1. Troubles respiratoires*

Toutes les causes de détresse respiratoire néonatale peuvent être observées chez le prématuré aussi bien que chez le nouveau-né à terme. Cependant, deux étiologies, conséquences de l'immaturation, lui sont plus spécifiques : la maladie des membranes hyalines (MMH) et le syndrome d'apnées du prématuré, auxquelles il faut ajouter la complication des détresses respiratoires et des techniques de ventilation assistée en période néonatale chez le prématuré : la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). [JF Magny et al. 2001]

#### *4.1.2.2.2. Complications hémodynamiques*

Le prématuré est principalement menacé par deux types de complications hémodynamiques : l'hypoperfusion pulmonaire et la persistance du canal artériel. [JF Magny et al. 2001]

#### *4.1.2.2.3. Entérocolite ulcéronécrosante*

L'entérocolite ulcéronécrosante se définit par l'association d'au moins trois des cinq critères suivants :

1. Syndrome occlusif ;
2. Emission de sang rouge dans des selles ;
3. Crépitations à la palpation de l'abdomen ;
4. Péritonite généralisée ou plastron abdominal ;

5. Image radiologique de pneumatose intestinale ou de pneumopéritoine.

Et la colite hémorragique. [JF Magny et al. 2001]

#### *Prévalence des infections nosocomiales*

- **Infections bactériennes maternofoetales**
- **Infections nosocomiales**

Le préterme est d'autant plus à risque de développer une infection nosocomiale qu'il est plus prématuré (immaturité immunitaire) et qu'il est plus malade. [JF Magny et al. 2001]

#### *Prévalence des troubles métaboliques*

- **Métabolisme glucidique**

Hypoglycémie ou une Hyperglycémie

- **Hypocalcémie**

Chez le nouveau-né, l'hypocalcémie se définit par un taux de calcium total dans le sang inférieur à 80 mg/L (2 mmol/L)

- **Hyponatrémie**
- **Ictère à bilirubine libre**

#### *Prévalence des complications neurologiques*

Une naissance prématurée, surtout avant 32 semaines d'âge gestationnel, expose le nouveau-né aux risques d'apparition de complications cérébrales. Ces complications sont essentiellement de deux types : les hémorragies intraventriculaires et les lésions postischémiques de la substance blanche, dénommée leucomalacie. [JF Magny et al. 2001]

- **Hémorragies intraventriculaires (HIV)**
- **Lésions de leucomalacies périventriculaires (LMPV)**



## 01-2. Pharmacologie pédiatrique

### 01-2-1. Particularités des paramètres pharmacocinétiques pédiatriques.

L'enfant est un organisme en maturation, loin d'être simplement un « modèle réduit » de l'adulte. L'administration d'un médicament à l'enfant nécessite de garder en mémoire l'importante variabilité et les changements constants en termes de pharmacocinétique que subit l'organisme dans cette période de vie. [Pons G 1992]

### 01-2-2. Définition et caractéristiques de la population pédiatrique

La population pédiatrique est très hétérogène. Le terme « enfant » est un terme générique qui recouvre des individus totalement différents d'un point de vue de l'âge et du poids.

Selon la recommandation ICH E 11 relative à l'investigation clinique des médicaments au sein de la population pédiatrique . La population pédiatrique peut se classer par catégories de tranches d'âge basées sur les paramètres physiologiques et les caractères communs existant à l'intérieur de chaque tranche d'âge:

- ✓ Nouveau-né prématuré (moins de 37 semaines de gestation),
- ✓ Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours,
- ✓ Nourrisson : de 1 à 23 mois,
- ✓ Enfant (au sens strict) : de 2 à 11 ans,
- ✓ Adolescent : de 12 à 16 ou 18 ans en fonction des pays.[Auret- Leca E, 2006].

### 01-2-3. Particularités de l'absorption

Les évolutions physiologiques que subit l'enfant lors du développement entraînent une modification des différents facteurs qui influencent l'absorption et ce pour les différentes voies d'administration des médicaments.

- **Voie orale**

L'absorption gastro-intestinale est conditionnée par différents facteurs tels que la mobilité gastro-intestinale, le pH gastrique, l'état de maturation de la muqueuse intestinale, la présence de nourriture, etc., qui évoluent de façon différente avec l'âge (Tableau 1). [Labrune P 2004]

**Tableau 1:** Modifications chez l'enfant des facteurs impliqués dans l'étape d'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Facteurs	Modifications
pH gastrique	Hypochlorhydrie relative pendant les 10-15 premiers jours
	Valeur adulte atteinte vers l'âge de 2ans
Vitesse de vidange gastrique	Ralentissement lors des 6 premiers mois
	Valeur adulte atteinte vers 6-8mois
Fonction biliaire	Réduction de la vitesse de synthèse et du volume du pool des acides biliaires colonisation bactérienne est variable. chez le nouveau-né, à la naissance, le pH gastrique est neutre entre 6à8.

La sécrétion acide augmente en quelques heures et le pH diminue pour atteindre des valeurs entre 1,5 et il apparaît ensuite que le pH évolue dans les jours qui suivent vers une augmentation qui serait maximale entre le 10e et 30e jour de vie. Enfin, le niveau de sécrétion d'acide gastrique n'atteint celui de l'adulte que vers l'âge de 2 à 3 ans .

La vidange gastrique est diminuée chez le nouveau-né (demi-vie de vidange gastrique égale à 90 minutes) en comparaison avec l'adulte (demi-vie de vidange gastrique de 60 minutes). Elle augmente progressivement avec l'âge pour atteindre les valeurs de l'adulte entre le 6e et 8e mois de vie. Il faut souligner qu'elle est encore plus diminuée chez le prématuré. La vidange

gastrique est aussi modifiée par certains facteurs extérieurs à la maturation de l'enfant comme le type d'alimentation et certaines situations pathologiques.

L'hypochlorhydrie et la diminution de la vitesse de vidange gastrique chez le nouveau-né ont toutefois peu de conséquences car l'absorption a lieu essentiellement au niveau de l'intestin. Il semble que ce soit la vitesse d'absorption intestinale qui soit diminuée pour de nombreux principes actifs. La vitesse d'absorption intestinale augmente avec l'âge et atteint les valeurs de l'adulte au-delà de la période néonatale. Cette **diminution de la vitesse d'absorption intestinale** laisse prévoir, surtout pour **les principes actifs à demi-vie courte, une diminution de leur concentration maximale** ainsi qu'un retard du temps d'obtention de cette concentration [Oriot D, 2004]. **Le péristaltisme intestinal est également ralenti, irrégulier** et, dépend partiellement du régime alimentaire. L'immaturation d'autres fonctions physiologiques est susceptible d'avoir une influence sur l'absorption intestinale des médicaments:

1. L'immaturation relative de la muqueuse intestinale,
2. Le fonctionnement incomplet de la fonction biliaire, avec une réduction de la vitesse de synthèse et du volume du pool des acides biliaires,
3. La colonisation de la flore bactérienne, qui dépend de l'âge gestationnel, du mode d'accouchement et du type d'alimentation.

A ces modifications physiologiques au cours de la maturation viennent s'ajouter des phénomènes pathologiques susceptibles de modifier l'absorption des médicaments (sténose du pylore, résection étendue de l'intestin grêle, malnutrition, ...). [Aujard,1992]

- **Voie rectale**

La vitesse d'absorption est particulièrement dépendante de la forme galénique, elle est généralement très grande dans le cas d'une forme de solution, beaucoup plus que la forme de suppositoire. **L'absorption est très efficace et peu influencée par l'âge**, aucune influence de **la maturation sur l'absorption** par cette voie n'a été mise en évidence.

Ainsi, l'administration des médicaments à l'enfant par voie rectale est utile, en particulier, dans certaines situations d'urgence comme dans le traitement de la **crise convulsive**, en cas de refus de la voie orale ou en cas de vomissements.

- **Voie cutanée**

L'absorption percutanée **est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson** que chez l'adulte. La moindre épaisseur de la couche cornée de l'épiderme est l'une des explications qui ont été avancées. Cependant, à l'exception du nouveau-né prématuré, il a été montré qu'elle n'est pas plus fine chez l'enfant que chez l'adulte, la maturation et l'épaisseur étant assez rapides (environ 8 semaines). **Le taux d'hydratation** de la couche cornée plus important et le rapport élevé entre la surface cutanée et le poids de l'enfant expliquent mieux ce phénomène. L'augmentation de l'hydratation de la couche cornée joue en effet un rôle particulièrement important pour les médicaments appliqués sur le siège, les couches et les changes jouant le rôle d'un véritable pansement occlusif. Le facteur le plus important est le rapport de la surface cutanée au poids corporel, beaucoup plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte (Tableau 2). [Pons G, 1992]

**Tableau 2:** Corrélation entre la surface corporelle et le poids de l'enfant.

Ages	Poids (kg)	Surface corporelle (x 10 <sup>3</sup> cm <sup>2</sup> )	Ration surface /poids (cm/kg)	Comparaison (adulte)
Nouveau-né	3,4	2,1	617,6	2,4
6mois	7,5	3,5	466,7	1,8
1an	9,3	4,1	440,9	1,7
4ans	15,5	6,5	419,4	1,6
10ans	30,5	10,5	344,3	1,3
Adulte	70	18,12	258,6	1

L'absorption percutanée variant avec l'âge, cette voie est peu utilisée de façon fiable en thérapeutique. La forte absorption percutanée explique des manifestations cliniques de surdosage après application cutanée de **glucocorticoïdes (hypertension intracrânienne, ralentissement de la croissance)**, de pansements alcoolisés (**coma éthylique**), de produits iodés (**hypothyroïdie**), de vaseline salicylée, de camphre, d'hexachlorophène, de mercure. A l'origine de ces intoxications, se trouvent des facteurs de risque ou un mésusage, tels que l'application de trop grandes quantités sur une surface relativement importante, un pansement occlusif ou une répétition abusive des applications. Le manque d'informations spécifiquement **pédiatriques concernant la posologie de ces médicaments favorise les erreurs.** [Pons G, 1992]

- **Voie intramusculaire**

L'absorption au niveau musculaire est dépendante du flux sanguin de la masse musculaire, de la surface de diffusion de la solution in situ, et de la facilité de pénétration au travers de la paroi endothéliale des capillaires.

Chez le nouveau-né, en particulier, le taux et l'efficacité de l'absorption sont réduits et aléatoires en raison à la fois de la faiblesse des masses musculaires, de leur faible motilité comparativement à l'adulte, d'un débit sanguin musculaire relativement faible pendant les premiers jours de vie (qui peut varier ensuite de façon considérable au cours de la maturation et dans diverses situations pathologiques), de l'efficacité relative des contractions musculaires nécessaires à la diffusion de la solution injectée, et de l'importance du pourcentage d'eau dans la masse musculaire. Aussi, le nouveau-né présente une instabilité vasomotrice extrême qui entraîne une vasoconstriction réflexe exagérée .

Cette voie qui, en plus du caractère douloureux de l'injection, présente des risques de rétraction musculaire, de lésion du nerf sciatique pour les injections au niveau de la fesse, **étant à éviter dans la mesure du possible chez le prématuré et le nouveau-né.**

- **Voie intraveineuse**

La voie intraveineuse ne possède pas de spécificités propres à la pédiatrie, cependant cette voie pose des difficultés techniques en relation avec l'invasivité et la douleur de l'acte. D'autre part, **le volume à injecter ne doit pas dépasser une limite.** Le volume maximal journalier est en relation avec l'âge et le poids de l'enfant (Tableau 3). Le volume et les électrolytes apportés lors de **la perfusion ou de l'injection intraveineuse peuvent altérer l'équilibre hydrique de façon critique.** [Aujard, 1992]

**Tableau 3:** Apports de liquide sur 24 heures en fonction du poids de l'enfant [Labrune 2004].

Poids	Volume maximal par 24 heures
Moins de 3kg (nouveau-né)	150ml /kg en commençant par 40-60ml pour le nouveau-né en dose de charge
3-10kg	100ml/kg
11-20kg	1000ml plus 50ml/kg par kg supplémentaire dans la tranche 11-20kg
Plus de 20kg	1500ml plus 20ml /kg par kg supplémentaire au dessus des 20kg
Adulte	2000ml pour une femme et 2500 ml pour un homme
	besoin sodique : approximativement 3 mmol/kg/jour

#### 01-3. Particularités de la distribution.

Une fois absorbé dans la circulation sanguine générale, le médicament est distribué à travers les différents liquides et tissus de l'organisme. La vitesse d'action, l'intensité et la durée des effets pharmacologiques du médicament dépendent non seulement des taux et des vitesses auxquels il est absorbé et éliminé, mais également de la cinétique de la distribution. Le degré

**et le taux de distribution du principe actif dépendent :**

1. Des propriétés physicochimiques de la molécule,
2. Du pH des liquides physiologiques,
3. Du volume des compartiments de l'organisme,
4. Du débit sanguin au niveau de chaque organe et tissu,
5. De la proportion d'eau extracellulaire,
6. De la masse de tissu adipeux,

## 7. De la perméabilité des membranes et de l'importance de la liaison aux protéines plasmatiques.

Au cours de la maturation, les facteurs entrant en jeu dans le processus de distribution du médicament dans l'organisme subissent eux aussi d'importantes modifications .

Le Tableau 4 présente les compartiments corporels en fonction de l'âge. Chez le nouveau-né, le volume d'eau corporel est plus grand, l'eau totale de l'organisme représentant environ 75% du poids corporel (85% chez le prématuré); elle diminue avec l'âge pour atteindre la valeur de l'adulte (60%) vers un an. Chez le nouveau-né et le nourrisson, le pourcentage d'eau extracellulaire est plus élevé que chez l'adulte: l'eau extracellulaire représente environ 45% du poids du corps du nouveau-né, elle diminue avec l'âge pour atteindre 25% à un an et 15 – 20% à la puberté. L'eau intracellulaire, calculée par différence, représente 33% du poids du corps du nouveau-né, elle augmente au cours de la première année et se stabilise à 40% [Pons G 2000].



**Tableau 4:** Compartiments corporels en pourcentage du poids corporel en fonction de l'âge.

Compartiment corporel	Ages				
	1jours	1mois	1an	10ans	25ans
Eau intracellulaire	33	35	35	35	42
Eau extracellulaire	45	38	25	15	20
Plasma	4	4	4	4	4
Masse grasseuse	15	18	25	18	20

Le compartiment adipeux est lui plus réduit que chez l'adulte. Il représentant environ 15% du poids du nouveau-né (1% chez le prématuré) augmente jusqu'à 25% vers un an et diminue ensuite pour représenter environ 10% du poids du corps vers 4 ans, puis atteint 18% vers 10 – 11 ans.

La masse des muscles striés du squelette ne représente que 20 – 25% du poids corporel total chez le nouveau-né. Au contraire, les poids du foie et du cerveau sont comparativement supérieurs. Le cerveau contient moins de myélines et le débit sanguin cérébral est plus élevé que chez l'adulte. La barrière hémato-encéphalique est fonctionnellement immature à la naissance, les médicaments diffusent facilement dans le liquide céphalo-rachidien et le système nerveux central. L'acidose augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, le système nerveux central du nouveau-né, à un moindre degré chez le nourrisson, a une sensibilité particulière avec un risque accru de toxicité neurologique et de convulsions.

La liaison aux protéines des médicaments est modifiée chez le nouveau-né dans le sens d'une augmentation de la fraction libre. L'ampleur de cette augmentation dépend à la fois des propriétés physicochimiques du principe actif et des conditions physiopathologiques, à savoir:

- une concentration réduite en albumine et en globulines plasmatiques. La concentration en albumine plasmatique est diminuée chez le nouveau-né, mais elle l'est davantage encore chez le prématuré. Elle augmente avec l'âge pour atteindre la valeur de l'adulte vers un an.

La concentration de l' $\alpha$ -1-glycoprotéine acide suit une évolution comparable au cours de la première année de vie. Il a été montré qu'une baisse de la concentration de l'albumine s'accompagne d'une augmentation de la fraction libre d'un acide faible et celle de l' $\alpha$ -1-glycoprotéine d'une augmentation de la fraction libre d'une base faible;

- la persistance d'albumine fœtale, qui présente une affinité plus faible pour les principes actifs, a été avancée pour expliquer en partie l'augmentation de la fraction libre mais son rôle est controversé;
- la concentration plasmatique élevée des acides gras non estérifiés chez le nouveau-né.

En effet, ils se lient de façon réversible à l'albumine et peuvent ainsi augmenter la fraction libre des médicaments liés à cette protéine. Toutefois, les concentrations qui entraînent in vitro une diminution de la liaison des principes actifs à l'albumine sont rarement atteintes chez le nouveau-né et le rôle de ce mécanisme n'est pas démontré;

- l'hyper-bilirubinémie observée en période néonatale. La bilirubine peut en effet déplacer le principe actif de son site de liaison à l'albumine. En cas d'hyper-bilirubinémie, il y a un risque: soit de surdosage du principe actif (affinité plus faible de la molécule que celle de la bilirubine), soit d'ictère à bilirubine libre.

La liaison aux protéines plasmatiques plus faible chez le jeune enfant que chez l'adulte, associée à des différences dans les divers compartiments corporels, peut avoir des

conséquences variables qualitativement et quantitativement sur la distribution des médicaments dans les divers organes. L'augmentation de la fraction libre peut entraîner des rapports tissu/plasma différents de ceux observés chez l'adulte. Ceci a pour conséquence un risque plus élevé d'augmentation des effets pharmacodynamiques à concentrations plasmatiques apparemment analogues. [J.M.Tréluyer, 2000]

### III.3.4. Particularités de métabolisme

Dans la grande majorité des cas, les principes actifs sont liposolubles et seront transformés, au niveau du foie essentiellement, **en métabolites hydrosolubles**, moins toxiques, d'excrétion facile. La première étape du métabolisme est la captation dépendante de **la protéine Y ou ligandine**, protéine basique qui se lie également à la bilirubine et aux anions organiques.

Elle est présente au niveau des hépatocytes, des cellules tubulaires proximales et des cellules muqueuses intestinales.

Chez le fœtus et le nouveau-né, la concentration de la protéine Y est faible et atteint le niveau adulte dans les 5 – 10 jours de vie postnatale. Cela laisse prévoir que **la clairance hépatique des principes actifs dont le coefficient d'extraction est faible** sera plus faible chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé [Labrune P,2004].

Les différents systèmes métaboliques responsables de la transformation des médicaments se développent à des vitesses variables et n'atteignent pas leur stade de maturation au même moment (Tableau 5). Certains arrivent à maturité chez le nourrisson, alors que d'autres n'y arrivent que plus tard, parfois seulement à la puberté; la maturation est cependant généralement atteinte à l'âge de 6 mois. Toutefois, la plupart des systèmes enzymatiques responsables du métabolisme des médicaments (microsomes hépatiques, estérases plasmatiques et tissulaires) sont présents à la naissance, mais leur activité est faible. Au cours de l'enfance, le poids relatif du foie change et l'activité de certaines enzymes varie également

avec l'âge. Il y a également, comme chez l'adulte, beaucoup de variabilité entre les patients de même âge.

Les réactions de phase I et de phase II sont le plus souvent diminuées chez le jeune enfant. L'activité métabolique réduite chez le nouveau-né résulte de plusieurs paramètres concourants:

1. La diminution du cytochrome P450,
2. La diminution de la NADPH cytochrome C réductase,
3. La présence d'inhibiteurs endogènes d'origine maternelle,
4. La réduction du flux sanguin hépatique et l'hypoxémie relative.

Il apparaît que **le métabolisme des médicaments** chez le nouveau-né a lieu à une vitesse plusieurs fois **inférieure** à celle observé chez **l'adulte**. Cette situation se maintient pendant **les 2 – 3 premières semaines de vie extra-utérine**, puis survient ensuite **une augmentation spectaculaire des réactions de phase I**. En **5 – 6 jours**, on peut passer d'une situation où la clairance est de **1/5 à 1/10** des valeurs adultes à une situation où la clairance pourra être **5 fois supérieure** à ces mêmes valeurs adultes. Ce changement soudain peut avoir des implications thérapeutiques extrêmement importantes parce qu'on passe d'une situation où il y a **un risque de surdosage à une situation de risque de sous-dosage** : si le métabolisme est immature ou l'inverse si le métabolisme est actif . [J.Boos, 2007]

**Tableau 5:** Modification du métabolisme hépatique chez l'enfant.

Facteurs	Modification au cours du développement de l'enfant
<b>Clairance métabolique globale</b>	Diminution pendant les 2-3 premières semaines
	Rapide augmentation (2-6fois des valeurs de l'adulte)
	Diminution progressive jusqu'à atteindre la valeur adulte vers 9-10 ans
<b>Activité des enzymes impliqués dans les réactions de phase I</b>	Forte réduction chez les prématurés
	Réduction de 50% de l'activité de l'adulte chez le nouveau-né à terme pendant les premiers jours
	Augmentation jusqu'à atteindre l'activité de l'adulte vers 10-11 ans
<b>Activité des enzymes impliquées dans les réactions de phase II</b>	Sulfo-conjugaison et glycy-conjugaison normale à la naissance.
	Glucurono-conjugaison et acétylation, diminuées à la naissance, atteindre de l'activité de l'adulte vers 24-30 mois

Concernant les cytochromes P450, certains apparaissent très tôt après la naissance: c'est le cas du cytochrome 2D6 et 2E1 dont le contenu hépatique augmente rapidement après la 24e heure de vie, indépendamment de l'âge gestationnel. Les iso-enzymes de la sous-famille de cytochromes 2C apparaissent un peu plus tardivement dans les semaines qui suivent la naissance. Le cytochrome 1A2 se développe encore plus tardivement dans les mois qui suivent la naissance. Le profil ontogénique de la sous-famille de cytochromes 3A est très particulier. En effet, le contenu hépatique en cytochromes 3A varie au cours du développement du stade fœtal à l'âge adulte. Cependant, il existe plusieurs iso-formes. Dans le foie fœtal, l'iso-forme prédominante est le cytochrome 3A7, alors que chez l'adulte le

cytochrome 3A7 est absent et remplacé par le cytochrome 3A4. Ce remplacement s'effectue dans les premières semaines de vie.

L'activité des estérases est elle aussi réduite à la naissance; elle est intimement liée à l'état de développement et plus faible chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

Les réactions de phase II sont inégalement diminuées à la naissance. La glycy-conjugaison et la sulfo-conjugaison sont matures dès la naissance, alors que le glucurono-conjugaison est réduite de façon significative; les valeurs trouvées chez l'adulte ne sont atteintes qu'à l'âge de 24 – 30 mois. L'acétylation devient fonctionnelle au cours de la croissance et à différents stades selon le médicament.

Le fait que certaines réactions du métabolisme soient matures au fur et à mesure dès la naissance explique que le métabolisme se fasse selon des voies préférentielles selon l'âge. La variabilité interindividuelle est très importante et dépend du développement physique et de la génétique, mais aussi de l'exposition à des inducteurs enzymatiques xénobiotiques in utero auxquels la mère a été exposée ou pendant les premiers jours de vie extra-utérine. [G,Pons 2000]

### 11.2.5. Particularités de l'élimination

L'élimination des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies d'excrétion comme la voie urinaire, biliaire et pulmonaire. L'excrétion rénale est la principale voie impliquant trois mécanismes: la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire, qui ne sont pas matures à la naissance.

**A la naissance**, la fonction rénale est réduite dans son ensemble. **Le rein** est anatomiquement et fonctionnellement **immature**. La fonction glomérulaire est plus avancée que la fonction tubulaire, et ce déséquilibre persiste jusqu'au sixième mois. Le développement de la fonction rénale dépend de l'âge gestationnel ainsi que des changements hémodynamiques séquentiels intervenant dans les premiers jours de vie. **La maturation complète** des fonctions

glomérulaire et tubulaire n'est achevée qu'à l'âge de 6 – 8 mois. La filtration glomérulaire, mesurée par la clairance de la créatinine, est diminuée chez le nouveau-né. Elle augmente ensuite avec le développement de la fonction rénale et l'accroissement de l'irrigation rénale: l'augmentation est importante au cours des 2 – 3 premiers jours de vie, atteint les valeurs adultes à la fin de la deuxième semaine et demeure constante pendant l'enfance et l'adolescence. La maturation de la fonctionnelle glomérulaire est donc plus rapide que la croissance morphologique . [Labrune P 2004].

### III-4. L'efficacité de médicaments prévus pour la pratique pédiatrique.

Faute de médicaments pédiatriques, les enfants sont régulièrement obligés de prendre des produits prévus pour les adultes, dont les effets et le dosage ne sont pas adaptés. Selon l'U.S. Food and Drug Administration, seulement 25 % des médicaments peuvent être annoncés comme étant appropriés pour être utilisés auprès des enfants.

Cela laisse aux médecins deux choix à la prescription: éviter l'usage des médicaments non certifiés ou prescrire les médicaments même s'ils ne sont pas certifiés pour les enfants par la FDA ou n'ont pas été évalués. [C. Turberg-Romain 2012]

### III-4. Prescription des médicaments et sécurité des enfants.

On reconnaît de plus en plus que la variabilité des paramètres chez les enfants est au cœur du problème de leur sécurité. Pour assurer des soins médicaux sécuritaires, il faut d'abord apprécier et comprendre les caractéristiques uniques des enfants de moins de 18 ans, qui selon l'estimation de l'U.S. Census Bureau, représente le quart de la population. Or, d'après la revue effectuée par Salvendy (1997), Wickens Gordons et Liu (1998) (cité par Carayon, 2007) peu d'études portent sur l'intégration de la variabilité des paramètres en pédiatrie. Les enfants ne

sont que sommairement mentionnées dans les études. Parmi les études citées, quatre ont été effectuées en cardiologie, anesthésiologie néonatale et radiographie pédiatrique (Angleterre et Etats-Unis). Leurs résultats ont montré que les facteurs humains concernant les enfants sont souvent méconnus.[Bonnabry 2004]

### III-5. Emploi hospitalier des médicaments en pédiatrie.

Plusieurs études ont analysé l'emploi hospitalier des médicaments selon leurs indications **approuvées par les autorités** (Thompson, 1987) ; (Turner, 1996) ; (Turner, 1998) ; (Conroy, 1999) ; (Avenel 2000) ; (Conroy 2000) ; 't Jong 2001 ; (Pandolfini 2002) ; (Stohler 2003) ; (Di Paolo 2003). D'autres études ont récolté ces données mais leur objectif premier n'était pas ce recensement : pour les unes, il s'agissait de mettre **en relation les effets indésirables aux médicaments non enregistrés ou utilisés hors indication** (Gill, 1995) ; (Turner, 1999) et pour une autre, il s'agissait de **mettre en évidence les difficultés de préparation des médicaments** [Fontan 2004].

Les études ont principalement été réalisées l'une en Angleterre l'autre a été effectuée en parallèle dans 5 pays européens, comprenant l'Angleterre, l'Allemagne, l'Italie, la Suède et les Pays-Bas [Conroy 2000]. De manière générale, nous pouvons remarquer que les taux les plus élevés d'enfants recevant des médicaments non enregistrés ou hors recommandation sont obtenus dans les unités de **soins intensifs pédiatriques** (70% et 90%) et de **néonatalogie** (90%) pour les deux études. Ces valeurs sont très élevées et mettent en évidence qu'il s'agit de populations pédiatriques particulièrement exposées aux risques potentiels des médicaments. Ces études n'ont pas évalué les déviations des recommandations officielles en termes de modalités de préparation et l'impact qu'elles peuvent avoir sur la survenue des effets indésirables médicamenteux chez l'enfant n'est donc pas connu.



Cependant, une **étude Suisse** réalisée au niveau des Hôpitaux Universitaires de Genève, durant les années 2002-2004 par De Giorgi Isabella, montre que 40% des spécialités utilisées par les unités des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie n'étaient pas enregistrées par les autorités helvétiques. La moitié des médicaments non enregistrés en Suisse étaient des médicaments fabriqués par la pharmacie, l'autre moitié était composée des médicaments importés et des préparations hospitalières sous-traitées par des fabricants à façon.

En outre, plus de 60% des patients des deux unités de soins ont reçu au moins un médicament non enregistré en Suisse alors que le pourcentage atteignait 95.5% pour les patients des Soins intensifs de pédiatrie. Ces résultats montrent que des médicaments non enregistrés en Suisse sont utilisés de manière régulière dans les unités de Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie, et cet état de fait concerne plus d'un patient sur deux.

Parmi tous les médicaments utilisés dans les unités des Soins intensifs de pédiatrie et de Néonatalogie, une spécialité sur quatre était un médicament préparé par la pharmacie et ces préparations hospitalières représentaient la moitié des médicaments non enregistrés en Suisse utilisés par les deux unités de soins. La part des alimentations parentérales pédiatriques (APP) était de 15%. L'unité de pharmacie hospitalière revêt une importance majeure pour assister ces unités de soins par l'approvisionnement de médicaments indisponibles sur le marché ainsi que par la sécurisation de certaines préparations telles que la fabrication centralisée des APP. Le nombre de fabrications hospitalières souligne la fréquence à laquelle la pharmacie d'un hôpital doit prendre le relais de l'industrie lorsque les alternatives thérapeutiques sont inadaptées à l'enfant ( Giorgi , 2004).

Ce taux est très élevé lorsqu'on le compare aux autres résultats obtenus par des enquêtes anglaises dans des unités de soins similaires: Turner détecte 14% de médicaments non

enregistrés et Conroy seulement 10% dont 5.9% préparés par la pharmacie [Turner 1996 ; Conroy 1999]. Ce taux est du même ordre de grandeur en France [Avenel 2000].

Aux **Pays-Bas** par contre, 't Jong relève une fréquence similaire aux résultats Suisse : les médicaments non enregistrés sont de l'ordre de 48%, dont 36% préparés par la pharmacie ['t Jong 2001]. Lors d'une étude semblable effectuée dans des unités de soins généraux pédiatriques de cinq pays européens (Angleterre, Italie, Pays-Bas, Suède, Allemagne), le taux le plus élevé de médicaments non enregistrés a été observé à l'hôpital de Rotterdam [Conroy 2000]. Le produit fabriqué par la pharmacie reste un médicament non enregistré et il est important que médecins et pharmaciens soient conscients de cet état de fait [Nunn 2003]. En effet, les médicaments fabriqués par la pharmacie ne subissent jamais l'étendue des tests que peuvent se permettre de faire les industries pharmaceutiques et la technologie que dispose ces derniers est bien plus pointue que celle que peut fournir une pharmacie d'hôpital. Les préparations extemporanées se font rarement avec les substances pures car les fabricants ne les mettent qu'exceptionnellement à disposition et la pharmacie doit fréquemment transformer une forme galénique en une autre. De plus, les informations concernant les excipients utilisés par les firmes sont rarement diffusées. Selon une enquête anglaise non publiée, 54% de 112 préparations pédiatriques extemporanées avaient une date de péremption inappropriée [Nunn 2003]. Les alimentations parentérales pédiatriques (APP) sont souvent les fabrications les plus recensées parmi les préparations hospitalières injectables [Fontan 2000 ; Scott 1985]. Aux HUG, elles font l'objet d'une fabrication centralisée conforme aux principes d'« assurancealité » car elles présentent des risques pour le patient [ASHP 1994]. Une large enquête auprès des pharmacies des hôpitaux régionaux et universitaires français (N=53) a montré que pour la forme galénique la plus fréquemment préparée qu'est la gélule (dans 96% des hôpitaux ; 82% de l'ensemble de toutes les

préparations), une grande hétérogénéité dans les dosages existe [Fontan 2000]. Une standardisation devrait avoir lieu afin de faciliter la fabrication de plus gros lots de quelques dosages de valeur entière, et pour éviter l'alignement de plusieurs boîtes de divers dosages de capsules pour un même principe actif dans les armoires à pharmacie des unités de soins, pouvant concourir à commettre des erreurs.

De plus, Fontan poursuit la réflexion en s'interrogeant sur les dosages standards afin d'uniformiser les pratiques thérapeutiques et cite comme exemple le grand nombre de dosages différents de gélules d'oméprazole préparées qui contraste avec la forme pédiatrique unique de 10mg mise sur le marché français en 1998 et sa posologie d'une gélule de 10mg par jour pour les enfants de 10 à 20kg et 20mg par jour au-delà de 20kg. Il est légitime que l'hôpital doive prendre le relais des firmes pharmaceutiques dans le but de palier au nombre insuffisant de formes commercialisées adaptées à la pédiatrie, mais certaines préparations devraient être réévaluées afin que « la pédiatrie ne reste pas à l'écart d'une réflexion fondée sur les preuves, en termes d'évaluation clinique et aussi dans le domaine des formes pharmaceutiques. Ces préparations ne doivent pas encourager à l'inertie administrative et industrielle » [Prescrire 2000]. Enfin, la préparation de gélules de très faibles dosages peut entraîner le risque d'une hétérogénéité dans le lot [Pasquier, 1995].

Ainsi, les préparations liquides buvables sont une alternative beaucoup plus élégante que les capsules [Woods 1997 ; Crawford 1991 ; Grusa 2004]. Elles permettent un meilleur ajustement posologique par mesure volumétrique (à condition d'utiliser des dispositifs adaptés tels que les seringues orales), évitent la multiplication des différents dosages de capsules et facilitent la prise du médicament, pour autant que le goût soit acceptable par l'enfant. Mais il est vrai que la formulation et le contrôle d'une forme buvable sont beaucoup plus délicats que ceux d'une capsule.

Une étude dans un service de gastro-entérologie pédiatrique anglais a vérifié l'adéquation des prescriptions avec la littérature officielle ainsi qu'avec trois ouvrages de référence pédiatriques dont Medicines for Children [RCPCH/NPPG 2003], Guy's Hospital Paediatric Formulary, et Alder Hey Book of Children's Doses [Dick 2003]. Parmi les trois ouvrages, seul le premier contenait des informations sur les doses recommandées pour plus de la moitié des treize molécules « off-label/unlicensed » les plus communes au service de gastroentérologie anglais étudié (9/13 versus 6/13 et 5/13). L'information est confuse et ambiguë. Il n'a donc pas été aisé de déterminer le statut de certains médicaments ; cette difficulté et cet exercice d'interprétation ont été soulevés par d'autres études [Fontan 2004 ; Turner 1996]. Une harmonisation des terminologies caractérisant les catégories d'enfant selon l'âge est indispensable.

Ces problèmes ne sont pas uniquement helvétiques : un médecin généraliste français, dans un courrier adressé à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, équivalent français de Swissmedic), soulève le problème du manque de clarté des monographies du Dictionnaire Vidal (équivalent français du Compendium Suisse des Médicaments) [Prescrire 2004]. Avenel a déterminé que 90% des prescriptions en réanimation néonatale se faisaient hors AMM pour l'âge [Avenel 2000]. Dans une unité de soins intensifs de néonatalogie anglaise, ce pourcentage n'est que de 14%, alors qu'une étude néerlandaise détecte 5% de prescriptions « off-label » concernant l'âge dans les diverses unités de soins intensifs de pédiatrie [Conroy 1999 ; 't Jong 2001]. Dans une étude européenne, le pourcentage d'« off-label » en terme d'âge varie d'un pays à l'autre pour des enfants hospitalisés dans des unités de soins généraux, avec un maximum de 39% d'« off-label » en Angleterre et un minimum de 2% en Suède [Conroy 2000]. Conroy attribue ces différences à des habitudes de prescription et à des pôles de compétences différents.

Les posologies des antibiotiques recommandées par Medicines for Children et NeoFax étaient souvent bien supérieures aux doses recommandées par le Compendium, notamment pour la gentamicine (5-6mg/kg ; antibiotique à excrétion rénale), ce qui est assez surprenant au vu du risque de surdosage pouvant entraîner une toxicité rénale. Ainsi, afin de s'adapter à la fonction rénale des prématurés encore immature, Aujard propose d'administrer les aminosides à la posologie de 2 mg/kg toutes les 18 heures, ce qui semblait être également en vigueur dans les unités de soins genevoises [Aujard 1990].

Le contexte particulier des soins intensifs peut également expliquer en partie les écarts observés par rapports aux posologies usuelles recommandées.

Toutefois, il a été mis en évidence deux modes de prescription différents concernant le tocophérol : en ayant collecté un certain nombre d'observations (N=28), il était possible de constater que des prescriptions se faisaient en 25 mg dose par jour alors que d'autres selon la posologie de 25mg/kg/jour. Une harmonisation des modalités de prescription du tocophérol qui effectivement sont souvent contradictoires dans la littérature, mérite d'être discutée au sein de la même unité de soins [Cloherty 2004 ; Aujard 1992].

La moitié des observations réalisées lors de l'administration de médicaments injectables de l'étude **PEDIAD** montre une posologie non conforme aux recommandations des références officielles françaises [Fontan 2004]. C'est un pourcentage relativement élevé. Avenel recense 10% d'« off-label » selon la posologie pour toute voie d'administration lors de son enquête en réanimation néonatale alors que Conroy en détecte 40% [Avenel 2000 ; Conroy 1999]. L'enquête européenne dans des unités de soins généraux montre une hétérogénéité dans les pourcentages de prescription déviant des recommandations officielles en terme de posologie : en Suède ce pourcentage atteint 88%, en Allemagne 61%, en Italie 58% alors qu'en Grande-Bretagne et en Hollande un tiers des prescriptions sont « off-label » en posologie [Conroy

2000]. L'étude de 't Jong met en évidence 16% de prescriptions qui dévient des recommandations concernant la posologie ['t Jong 2001].

Conroy relève 5.3% de prescriptions « off-label » en terme de voie d'administration en réanimation néonatale alors qu'Avenel ne détecte qu'une observation sur 161 [Conroy 1999 ; Avenel 2000]. Un très faible pourcentage est également relevé par 't Jong aux soins intensifs pédiatriques, soit moins de 1% de même que dans des unités de médecine et chirurgie pédiatrique ['t Jong 2001; Turner 1998]. L'étude européenne détecte 12% de prescriptions « off-label » en terme de voie d'administration en Angleterre et en Italie, 3% en Suède et en Allemagne et 1% aux Pays-Bas [Conroy 2000].

La durée d'administration était conforme pour 40% des observations. L'amoxicilline est le principe actif qui présente la déviance la plus importante par rapport aux recommandations du Compendium qui stipule une administration en perfusion plutôt qu'une injection directe en raison des risques d'effets indésirables suite à une rapide survenue d'une concentration élevée dans le sang. L'injection directe est cependant conforme aux recommandations de Medicines for Children.

Par ailleurs, l'étude PEDIAD a évalué les déviations **du mode de préparation** des observations par rapport aux recommandations officielles françaises lors de l'administration de médicaments injectables et elles concernaient la moitié des observations [Fontan 2004]. Les études de Pandolfini et de Stohler mettent plutôt en évidence le pourcentage de formulations qui ont été modifiées, tel que l'écrasement d'un comprimé ou la préparation de capsules par la pharmacie [Pandolfini 2002 ; Stohler 2003]. Une enquête dans d'autres centres de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie suisses et étrangers permettrait de vérifier quel mode de dilution est en vigueur et d'évaluer la possibilité d'établir des solutions diluées standardisées, sur le modèle des CIVAS [Griffith 2002].

En outre, l'étude PEDIAD a montré que 36% des médicaments indiqués en pédiatrie font l'objet d'un **prélèvement de moins du quart** de la quantité présente dans la spécialité, versus 33% pour les médicaments non indiqués en pédiatrie. De plus, 11% des médicaments indiqués en pédiatrie ont fait l'objet d'**une double dilution** versus 10% pour les médicaments non indiqués en pédiatrie [Fontan 2004]. Les infirmières étaient toutes très conscientes des risques qui pouvaient découler d'un oubli d'une étape de dilution [Chappell 2004]. Ainsi, elles évitaient tant que puisse se faire ces doubles dilutions. Du coup, les prescriptions de très faible posologie pour des tout petits poids obligeaient les infirmières à des **prélèvements de volumes très faibles**. Un quart des prélèvements pour la préparation des 20 principes actifs les plus utilisés aux Soins intensifs de pédiatrie et en Néonatalogie correspondaient à des volumes inférieurs ou égaux à 0.5ml (De Giorgi Isabella, 2004). Fontan relève également ce problème dans l'étude PEDIAD et détecte que 70% des prélèvements ont été effectués avec des seringues de capacité adaptée, sans vraiment préciser toutefois sur quel critère métrique il a basé son calcul [Fontan 2004].

La seringue de plus faible volume à disposition des infirmières a une capacité de **1ml** avec une graduation au centième. Un rapide calcul permet d'évaluer sa précision lors d'un prélèvement. Si l'on ne tient pas compte de la présence de bulles d'air ou du volume minimal nécessaire à former une goutte, l'erreur possible est de 0.01ml, soit le volume compris entre deux graduations. Si l'on prélève un volume de 0.5ml l'erreur est de 2%, avec 0.25ml l'erreur monte déjà à 4% et en prélevant 0.1ml on atteint le seuil de tolérance de 10% d'erreur sur le volume que l'on veut prélever. Ainsi, la limite maximale d'un prélèvement avec une seringue devrait se fixer au dixième de sa capacité (pour autant que ses graduations soient au centième), seuil en dessous duquel, une seringue d'une plus faible capacité doit être optée afin de satisfaire les exigences de la Pharmacopée (tolérance de  $\pm 10\%$  de la valeur vraie).

La norme ISO 7886-1 définit la tolérance des volumes prélevés manuellement et fixe la précision d'une seringue à la moitié de sa capacité totale. La seringue d'un millilitre étant la plus petite, un volume de moins de 0.5ml est intolérable selon la norme ISO [Norme EN ISO 7886-1 1997]. Il est clair qu'une seconde étape de dilution est une prise de risque supplémentaire de faire une erreur mais le prélèvement d'un volume très faible n'est pas moins risqué, ne serait-ce qu'en terme de précision. Une analyse de risque de ces deux types de manipulations ainsi qu'une étude expérimentale testant différents volumes de prélèvements avec différentes seringues pourraient apporter un éclairage sur le mode le plus sûr à adopter.

De manière générale, les résultats obtenus avec les ouvrages de références pédiatriques permettent de valider plus d'observations qu'avec le Compendium mais les taux de conformités obtenus ne dépassaient jamais 80% (De Giorgi Isabella, 2004).

### III.4. Mesures réglementaires adoptées en France.

Face au manque de médicaments spécifiquement conçus et mis au point pour répondre aux besoins thérapeutiques de la population pédiatrique, les autorités françaises et européennes se sont vues dans l'obligation d'établir un cadre réglementaire visant à encourager le développement de médicaments à usage pédiatrique. Un nouveau règlement européen sur les médicaments pédiatriques est entré en vigueur en janvier 2007. Il prévoit la mise en place de mesures incitatives pour les laboratoires en faveur du développement de nouveaux médicaments pédiatriques. Les principaux objectifs visent à stimuler la mise au point de médicaments à usage pédiatrique, en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation pour ce type de médicaments.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps devenue ANSM) s'est pleinement engagée dans le domaine des médicaments pédiatriques en se dotant d'une



mission qui est devenue une cellule « médicaments pédiatriques » et d'un comité d'orientation pédiatrique. Ce comité a évalué les besoins en médicaments pédiatriques dans 9 domaines thérapeutiques, il a identifié les substances actives utilisées ou présentant un intérêt en pédiatrie. Cet état des lieux a servi de référentiel pour le travail d'évaluation des besoins en Europe mené par l'Agence européenne du médicament. Parmi ces besoins, il est souvent cité l'absence de forme galénique adaptée ou l'amélioration nécessaire de la forme actuelle en raison d'une très mauvaise acceptabilité.

L'Académie nationale de Pharmacie(France) a également travaillé sur le sujet et élaboré un rapport en juin 2005 avec certaines propositions, notamment:

- ✓ Promouvoir et généraliser le développement de formes galéniques nouvelles spécifiquement adaptées à chaque âge de l'enfant, à savoir favoriser les formes buvables (sirops, solutions, suspensions, ...), favoriser les formes orales solides nouvelles (dispersibles, orodispersibles, ...), utiliser l'administration transdermique.
- ✓ Mieux adapter la présentation de certaines spécialités existantes à chaque âge de l'enfant avec des dispositifs sécurisés d'administration comme dispositifs ou instruments de mesure de volume; mode d'expression de la concentration en substance active; bouchage de sécurité.[Auret-Leca E, 2004]

#### 4.2.2. L'absence de médicaments adaptés à l'enfant (Auret-Leca E, 2004)

La majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'est pas disponible sous une présentation adaptée en termes de posologie et/ou de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques, les préparations magistrales et, dans une plus large mesure, hospitalières sont un recours permettant l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant. Une enquête en France en 1997 a permis d'identifier et quantifier les préparations pédiatriques fabriquées par la pharmacie d'hôpital car étant commercialement indisponibles. Sur 1'185'161 fabrications

recensées, 87% étaient destinées à la voie orale, les autres 13% concernaient les injectables et les autres voies d'administration. Parmi les formes orales, 94% concernaient la fabrication de gélules, alors que les liquides pédiatriques oraux ne représentaient que 6% des cas.

Ce faible taux était expliqué par les difficultés de mise au point comparé à la préparation de capsules. La pharmacie déconditionne des spécialités commerciales pour préparer des médicaments prêts à l'emploi utilisables en pratique pédiatrique. Sans cette intervention pharmaceutique, le personnel infirmier a trop souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécisions ou d'erreurs : broyage de comprimés, mise en solution et/ou en suspension dans un liquide variable, administration par une voie différente de celle recommandée par le Compendium, etc. [Bonnabry 2007].

### III-Éthique en pédiatrie

Des dispositifs de régulation législatifs et réglementaires ainsi que des référentiels de bonnes pratiques de la presse médicale existent et sont régulièrement mis à jour. Les « recommandations aux auteurs » et aux relecteurs (au sens anglais de reviewer) des Archives de Pédiatrie, et d'une manière plus générale de la Société française de pédiatrie, vont être modifiées pour clarifier les exigences concernant les travaux originaux en matière d'éthique.

Ces recommandations sont destinées aux auteurs afin de les aider dans leurs tâches de création et de diffusion de travaux. Elles énoncent les principes éthiques de la conduite et de la publication d'une recherche. Elles ont pour buts non seulement d'améliorer la qualité et la clarté du travail mais aussi de permettre une révision plus efficace des relecteurs. Les auteurs devront se familiariser avec ces recommandations et s'y conformer. [H. Chappuy et al. 2014]

Ces recommandations sont issues de plusieurs documents officiels dont le principal est l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) plus connu sous le nom de « Groupe de Vancouver ». Ce comité a publié des recommandations « Recommendations for

the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journal » qui sont actuellement adoptées par plus de 500 revues biomédicales (dont Pediatrics, Journal of Pediatrics.). Ces « recommandations pour la conduite, la présentation, la rédaction et la publication des travaux de recherche soumis à des revues médicales » ont été traduites en français en novembre 2013 par la Haute Autorité de sante' et sont accessibles en ligne. Il est conseillé également aux auteurs de consulter les directives relatives à la présentation de certains types d'études spécifiques : les directives CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour les essais cliniques, les directives STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Pour les études observationnelles, ou les directives ENTREQ (Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research) pour les études qualitatives. [H. Chappuy et al. 2014]

### 11-9. Réglementations relatives aux médicaments pédiatriques

Pour améliorer l'offre de soins en matière de médicaments pour les enfants, une réglementation européenne relative aux médicaments à usage pédiatrique est entrée en vigueur le 26 janvier 2007. Cette réglementation prévoit de nouvelles obligations pour l'industrie pharmaceutique, assorties de récompenses et d'incitations. [Code de santé publique éd. Dalloz 2007]

#### 11-9-1. Historique

##### 11-9-1-1. Aux Etats-Unis

La première initiative date de **1994** lorsque les Etats Unis mettent en œuvre la « Pediatric Labeling Rule » qui prévoyait que les fabricants de médicaments soumettent les données de la littérature existantes sur l'utilisation de leur médicament chez les enfants et déterminent si ces données sont suffisantes pour justifier des éléments spécifiques à l'enfant sur la notice du médicament, mais n'exigeait pas d'essais cliniques. Cette démarche étant volontaire, elle a eu peu d'impact. Puis, la "Food and Drug Administration Modernization Act" (FDAMA) a

introduit un processus en 1997, finalisé en 1998, dans lequel la FDA établissait une liste de principes actifs prioritaires pour lesquels des informations complémentaires en pédiatrie seraient bénéfiques, était d'accord sur la nécessité d'études et établissait un document écrit (Written Request) à compléter pour les études pédiatriques. Cela donnait une protection supplémentaire de 6 mois pour les laboratoires qui soumettaient des études répondant au Written Request.

Cette réglementation est devenue le Pediatric Research Equity Act (PREA) en 2003. Ce texte prévoit l'obligation de fournir des données pédiatriques pour toute nouvelle demande d'AMM pour :

- ✓ les produits protégés par un brevet,
- ✓ les produits biologiques et chimiques,
- ✓ l'indication pour laquelle est faite la demande d'AMM,
- ✓ tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

Le PREA fut complété par le Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA) en 2007.

### *III. 3.3 En Europe*

Le Règlement n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour principaux objectifs,

- ✓ de faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- ✓ d'assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique,
- ✓ d'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

De plus, ces objectifs doivent être réalisés sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

Les champs d'application de ce règlement européen sont :

- 1-Les médicaments en développement,
- 2-Les médicaments déjà autorisés et couverts par des droits de brevet,
- 3-Et les médicaments déjà autorisés et non couverts par des droits de brevet.

Pour atteindre ces objectifs, le règlement a mis en place les mesures principales suivantes :

- ✓ la création d'un Comité pédiatrique (Paediatric Committee ou PDCO) au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA),
- ✓ l'obligation de soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP),
- ✓ la mise en place d'un système d'incitation et de récompenses,
- ✓ le développement d'un Réseau européen de Recherche en Pédiatrie,
- ✓ l'amélioration de l'accès du public à diverses informations sur les thérapeutiques en pédiatrie, avec mise en place de deux bases de données:
- ✓ Base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EudraCT),
- ✓ Base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (EudraPharm).

Afin d'obliger les industriels à développer des médicaments destinés aux enfants, le règlement 1901/2006 introduit la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique comme nouvelle condition à l'obtention de l'AMM (III-3-10-a.). Toutefois, un certain nombre de dérogations sont prévues (III-6-6-b.) pour ne pas retarder la mise à disposition de médicaments à d'autres populations.

#### **c-1- Une obligation pour tous les nouveaux traitements.**

L'exigence d'un plan d'investigation pédiatrique vise à assurer que le développement de médicaments à usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments, en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes [Considérant n10 du règlement 1901/2006].

En effet, le règlement 1901/2006 prévoit que pour toute demande d'AMM portant sur un médicament qui n'est pas autorisé dans la communauté à la date d'entrée en vigueur dudit règlement, le demandeur doit présenter, outre les informations habituelles, les résultats de toutes les études réalisées chez l'enfant, conformément au plan d'investigation pédiatrique.

Aux termes de l'article 2 du règlement, ce dernier peut se définir comme un « programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique ». Le document sur lequel se fondent les études sur les enfants devra être approuvé par le comité pédiatrique qui prendra en compte deux principes fondamentaux : les études ne doivent être réalisées que si on escompte un avantage thérapeutique pour les enfants et les exigences applicables aux études sur les enfants ne doivent pas avoir pour effet de retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations.

Le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique qui peuvent être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise en vue d'adapter la formulation du médicament de façon à rendre l'utilisation de celui-ci plus acceptable, plus facile, plus efficace ou plus sûre pour les enfants. Ce document doit être présenté à un stade précoce du développement du produit, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines effectuées sur des adultes afin, d'une part, que les études pédiatriques puissent être conduites en temps opportun

avant le dépôt de la demande d'AMM et, d'autre part, d'instaurer au plus vite un dialogue entre le promoteur et le comité pédiatrique.

Enfin, l'obligation de présenter des résultats d'études pédiatriques est étendue aux médicaments déjà autorisés dans l'Union européenne et protégés par un brevet (ou par un certificat complémentaire de protection) lors de l'introduction d'une demande d'enregistrement portant sur une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration.

### **c-2- Les dérogations et reports au plan d'investigation pédiatrique.**

Il est certes prévu des dérogations à l'obligation de présenter des données collectées dans la population pédiatrique :

1. Si le médicament n'offre pas de garantie suffisante ;
2. Si la maladie n'existe que chez les adultes ;
3. Si le médicament n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les enfants.

C'est l'EMA qui accorde ces dérogations par classe thérapeutique ou pour un produit spécifique à la demande du futur titulaire de l'AMM. L'Agence Européenne tient à jour une liste de ces dérogations telle que l'a établie le comité pédiatrique. Par ailleurs, lors de la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique, le demandeur peut solliciter un report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans ce plan, et ce, pour des raisons techniques ou de santé publique. Ce report sera accordé dès que la réalisation d'études sur la population pédiatrique nécessite préalablement l'achèvement des études sur la population adulte ou lorsque les essais cliniques chez les enfants prennent plus de temps que ceux réalisés chez les adultes.

Enfin, l'article 9 du règlement exclut du champ d'application de l'exigence d'un plan d'investigation pédiatrique certaines catégories de médicaments :

1. Les médicaments génériques [Article Premier de la directive 2001/83/CE];
2. Les médicaments homéopathiques [Article Premier de la directive 2001/83/CE];
3. Les médicaments d'usage médical bien établi ;
4. Les médicaments traditionnels à base de plantes.

Il s'agit là de médicaments qui, soit en raison de leur composition, soit en raison de leur utilisation, font l'objet de procédure d'enregistrement simplifiée. Ainsi, pour les médicaments d'usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la communauté et qui présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les résultats des essais précliniques et cliniques sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée. Il en va de même pour les médicaments traditionnels à base de plantes qui sont utilisés depuis 30 ans avant la date d'introduction de la demande dont au moins 15 ans dans la communauté. Quant aux médicaments génériques, ils bénéficient d'un dossier dit allégé, c'est-à-dire que le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques à l'appui de sa demande d'AMM. [M. Baumevieuille, C. Maurain, 2002]



## **IV- Travaux personnels**

## **V- Résultats et discussions**

#### IV-1. Résultats.

Le tableau 6 présente la gamme des médicaments prescrits par les médecins du service de pédiatrie de l'unité Hassiba BENBOUALI du CHU de Blida.

**Tableau 6:** La gamme des médicaments dispensés au service de pédiatrie de l'unité Hassiba BENBOUALI CHU Blida

Specialite et fabricant	DCI	Dosages	Forme	Indication Pédiatrique
Epinéphrine (Frater-razes)	Adrénaline	1 ml= 1mg	S inj IM et IV	Indiqué
Solumedrol (Sophal )( vianex S.A)	Methylprednisolone	5 mg , 25 mg 20mg/2ml 40mg/2ml	cp S inj IM et IV	Indiqué
Unidex ( Renaudine-ZA Errobi France)	Dexamethazone phosphodique	Amp.4mg /5ml Amp.20mg/5ml	S inj IM et IV	Indiqué
Hydrocortical	Hydrocortisone hemisuccinate	Fl 100 mg	Poudre pour prép inj IV/IM.	Indiqué
Pranok (global pharmatch PVT limited)	Promethasine Hydrochloride	12,5 mg /ml	Sol inj	<b>Ni Indiqué ni Contre Indiqué</b>
Phénérgan	Promethazine	25mg/ml	Sol inj	Indiqué
Xylocaine (Unimed Tunisie)	Lidocaine (chlorhydrate)	1% par 20ml 2%par 20ml en flacon. 5%	Sol inj pour infiltration locale. (IV est CI) Sol pulv buccale	Indiqué
Dobutrex	Dopamine ( DCF chlorhydrate)	50 mg	Sol inj IV stricte	indiqué
Mylan	Dobutamine	250 mg	Poudre pour s inj IV stricte	Indiqué
Lintral Nitrocine	Trinitrine	10 mg/24h(18cm <sup>2</sup> )	Dispositif transdermique	<b>Contre indiqué</b>

Atropine	Atropine sulfate	1 mg/ml	Sol inj IV et SC	Indiqué
Vitamine D3 BON (Haupt pharma livron france)	VitamineD 3	Amp.20000UI/ml	Sol buv et inj IM	Indiqué
Atrovent enfant (Laboratoire unither france)	Bromure d'ipratopium	0,25 mg/2 ml	S pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose	Indiqué
Perfalgan (Bristol-Myers del Ceraso anagni (FR) Italie)	Paracétamol	Sol prête à l'emploi 1000mg/100ml	Inj IV	Indiqué E>33 kg (11ans)
Perfalgan Enfants Et Nourrisson		Sol prete à l'emploi 500mg/50ml	Inj IV	Indiqué N et E <33kg
Aspigal (SPG chine)	Acetyl salicylate de D L-Lysine	500 mg	Poudre pour prépa inj IM et IV	Indiqué
Contramadol Buvable	Tramadol	10mg à 100mg /ml (1goutte=2,5mg)	S buv	indiqué E>3ans
Sevredol (Aguettant)	Morphine	50mg/ml  10mg/10ml	S inj IV et SC  S buv	Indiqué  CI <6mois
Néo-codion sirop nourrisson	Codéine	Fl. 125ml	S buv	Indiqué
Néo-codion adulte et enfant		Fl.125ml avec gobelet Gradué : 2,5ml,5,10 et 15ml	S buv	Indiqué
Efferalgan codéiné	Buprenorphine	30mg (E >3ans :3mg/kg / 24h)	Cp efferv	Indiqué pr E>3ans
Gardinal (sanofi winthrop industrie)	phénobarbital	Fl. 40 mg /2ml Fl. 200mg/4ml	S Inj SC , IM, et IV	Indiqué

			Sol inj IV	
Methotrexate	methotrexate	Fl. 2 ml, 10ml, 20ml 50 ml. 200ml à 2,5mg/ml , 25mg/ml ou 100mg/ml	Poudre pour prép inj IM IV	<b>Ni I ni CI</b>
Mercaptopurine	mercaptopurine	50 mg	Cp	<b>Ni I ni CI</b>
Cytarabine	cytarabine	FL. 100 mg	Poudre pour prép inj	<b>Ni I ni CI</b>
Oncovin	vincristine	FL .1 mg (diluer dans au moins 20ml de NaCl à 0.9%)	Poudre pour prép inj IV stricte	Indiqué
Velbé	vinblastine	FL. 10 mg (diluer dans 10 ml de NaCl à 0.9%)	Poudre pou prép inj IV stricte	Indiqué
Cérubidine	daunorubicine	FL. 20 mg + 4 ml d'eau ppi IV stricte	Poudre pour prép inj	<b>Ni I ni CI</b>
L-asparaginase	L-asparaginase	FL. 10000 unités + 2,5 ml d'eau ppi.	Poudre pour prép inj IV/IM	Indiqué
Adriblastine	Doxorubicine	Fl 10 mg /5ml FL 50mg/25ml FL 150mg (diluer dans 75ml d'eau ppi ou de NaCl isotonique )	Poudre pour prép inj IV stricte	<b>NI I ni CI</b>
Zytoric	allopurinol	100 mg , 200mg, 300 mg.	Cp	Indiqué E>6ans
Ventoline	Salbutamol	FL. 200 doses de 100mg	Sol pour inh	Indiqué
Bricanyl (AstraZeneca France)	Terbutaline	Amp. 0,5 mg /1 ml	Sol inj IV	Indiqué
Spasfon / Spasmex (Scharper S.p.A Milano)	Phloroglucinol	40 mg /4 ml	Sol inj IV / IM	Indiqué

Azantac / Ratidex (DZ)	Ranitidine	50 mg /2ml	Sol inj IM / IV	Indiqué E>15kg
Omepral (DZ)	Oméprazole	10, 20 mg	Gélules gastrorésistants	Indiqué E>1an
Riabal	Prifinium bromure	15 mg / 30 mg	Cp	Indiqué
Clopramid sidal (DZ)	Métoclopramide	10 mg =2 ml  10mg  0,1% :200ml à 1mg/ml soit 5mg par càc.	Sol inj  Gélule  Sol buv	<b>CI</b>
Dimépra (DZ)	Lopéramide	90 ml à 0,2mg/ml  2mg  1mg	Sol buv  Gélule  Cp	CI E<2 ans  CI E<8ans
Huile de paraffine (DZ)	Paraffine liquide	FL 250 ml FL 480ml	huile buvable	Indiqué
vitamine K1	phytoménadione	2,10 mg /ml	Sol inj/buv	Indiqué
Dicynone	Etamsylate	250 mg =2 ml  500mg	Sol inj (E:app locale)  Cp	Indiqué
Orbéline	cloxacilline	Fl 1000mg	Sol inj IV	Indiqué
Bristopen	oxaciline	Fl 1000m g	Sol inj IV	Indiqué
Clamoxyl Amoxal	amoxiciline	FL1000mg E :100,200mg/kg/ j  FL 500mg E :50mg/kg/j	Sol inj IV	Indiqué
Augmentin	amoxiciline + acide clavulanique	FL500 mg + 50 mg ac clav FL 1000mg	Sol inj IV	Indiqué

		+100mg ac clav		
Fortum	ceftazidime	FL250 ,500,1000, 2000mg	Sol inj IV	Indiqué
Ampal / Totapen	Ampicilline	F11000mg  500 mg	Poudre pour prép inje IV / IM  Gellule	Indiqué
Claforan	cefotaxime	FL1000mg	Sol inj IM/IV	Indiqué
Doxycycline (DZ )	doxycycline hyclate	100 mg	Gélules	<b>CI pour E &lt;8ans</b>
Vibramycine N (DZ)	doxycycline hydrate	Amp 5 ml	Sol inj IV	CI E<8ans
Amikacine	Amikacine	100 mg; 500 mg; 1 g	Poudre pour prép inj	Indiqué
Tiénam	Imipénem+ Cilastatine	F1.500 mg + Cilastatine sodique 500 mg	Poudre pour prép inj IV	Indiqué N>3mois
Gentamycine /Gentalline	Gentamycine	Amp.10 mg Amp.40mg Amp. 80 mg	Sol inj IM/IV	Indiqué
Abboticine  Ery ( 250mg ) (125mg)	Erythromycine	F1.12 doses à 200 mg/dose  Sac .250mg Sac .125mg	Sirop  Poudre pour sol buv	Indiqué
Lincocine	Clindamycine	500 mg  2ml=600mg	Gélule  Sol inj IM/IV	Indiqué
Ciprolon	Ciprofloxacine	F1.200 mg/ml F1.400mg/ml	Sol inj	<b>Ni I ni CI</b>
Vancomycine	Vancomycine	F1.125 mg,250mg, 500mg ou 1000mg	Poudre pour sol inj IV	Indiqué
Flagyl	Metronidazole	F1.100 ml=500mg	Sol inj IV	Indiqué

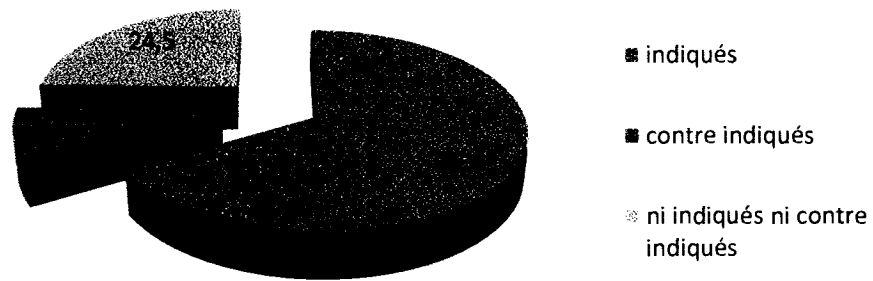
		250mg, 500mg	Cp	
Bactrim Cotrimoxazol	Sulmethoxazole+ trimetropime	Amp 5 ml : Sulmetho 400mg +triméthop 40mg	Sol inj IV	Indiqué
Rifadine	rifampicine	300 mg	Gélule	Indiqué
ISONIAZID (Lupin LTD Mumbai,India)	isoniazide	50 mg ,150mg	Cp	Indiqué
Pirilene	pyrazinamide	150 mg. 400 mg. 500mg	Cp	Indiqué
Myambutol 400mg	Ethambutol	400 mg  Amp. 10ml=1000mg	Cp  Sol inj IM/IV	Indiqué
Extencilline (Antibiotice SA Roumanie)	benzathine-benzyl- penicilline	Fl.0 ,6 MUI Fl.1,2MUI Fl.2,4MUI	Sol inj IM stricte	Indiqué  CI
Gectapen	Penicilline G	Fl.1 MUI Fl.5 MUI	Poudre pour prép inj IM /IV	Indiqué
Fungizone  Fungizone Lotion	Amphotericine B	Fl.40 m à 500mg.  Fl.30ml à 3%	Susp buv  Sol aq	Indiqué
Triflucan	Fluconazole	50 mg.  Fl 200 ml=400 mg. Fl.100 ml=200mg	Gélule  Sol inj IV	Indiqué
Aciclovir pédiatrique	Aciclovir	3% P/P.	Pommade	Indiqué
Nivaquine	Chloroquine	100 mg  Fl 150ml à 5mg/ml	Cp  Sirop	Indiqué
Valium	diazepam	2,5,10 mg 3gtes=1mg	Cp Gouttes	Indiqué



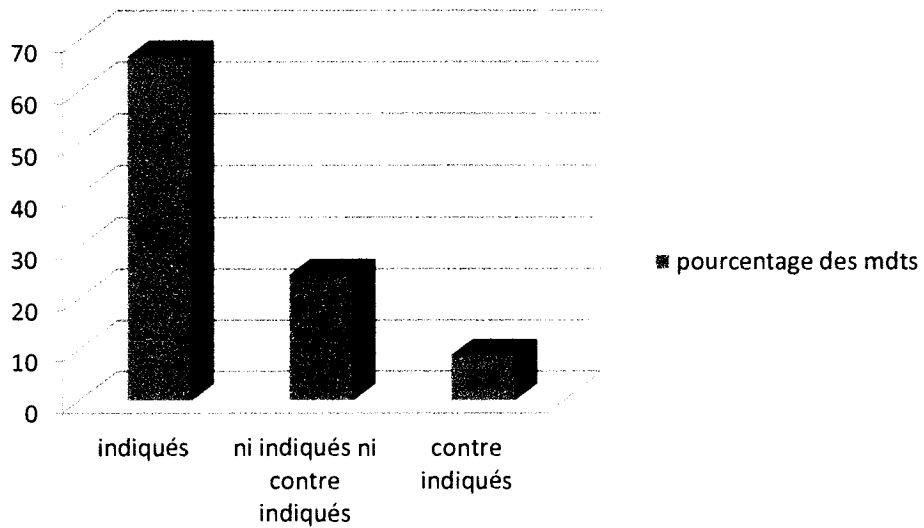
		Amp.2ml Amp.2ml=10mg	Sol inj IV Sol inj IV/IM	
Tegretol Carbatol	Carbamazepine	200 mg 400mg	Cp	Indiqué
Largactil	Chlorpromazine	25,100mg 4%	Cp Gouttes	Indiqué
Lévothyrox	Lévothyroxine sodique	25,50,75,100,125 ug	Cp	Indiqué
Dépakine	Valproate de sodium	200mg 500mg Fl.40ml	Cp à libération prolongé Sol buv	Indiqué <b>Ni I ni CI</b> Indiqué
Lasilix	furosemide	Amp.20 mg /2 ml Fl.60ml à 10mg/ml 20, 40mg	Sol inj IV /IM Sol buv Cp	Indiqué
Fluimucil	N-acetyl cysteine	Fl 5g/25ml (à diluer dans du G5)	Sol inj IV lente	<b>Ni I ni CI</b>
Catapressan	Clonidine	0,15 mg Amp.0,15mg/1ml (à diluée dans 10ml NaCl à 0,9%)	Cp Sol inj IM/IV	<b>Ni I ni CI</b>
Lopril	Captopril	25,50mg	Cp	<b>Ni I ni Ci</b>
Cordarone	Amiodarone	200 mg Amp 150mg/3ml	Cp Sol inj /IV	<b>Ni I ni C i</b>
Aldactone	Spironolactone	25,50,75mg (peuvent être écrasés et mélange a un liquid)	Cp	Indiqué
Caféine	Caféine injectable	25 mg	Sol inj	Indiqué

Digoxine/ Puragoxine	Digoxine	125,50,25 mg	Cp	<b>Ni I ni C i</b>
Actrapid	Insuline d'action rapide	FL10ml Cartouche 100UI/ml	Sol inj SC/IV	Indiqué
Coaprovel (DZ)	Irbésartan / hydrochlorothiazide	150,300mg	Cp	<b>Ni I ni C i</b>
Smecta	Diosmectite	Sac 3g	Poudre pour susp buv	<b>Ni I ni CI</b>
Telfast	Fexofenadine	120 ,180 mg	Cp	Indiqué E>12ans
Solutés salés ,  glucosés pour perfusion	Chlorure de Sodium isotonique 0.9%	Amp 2,5,10ou20ml	Sol inj	Indiqué
	Glucose 2.5 , 5, 10%	Fl.100, 500ou1000ml	Sol inj	Indiqué
<b>Total</b>		<b>102</b>		100%
<b>% Spécialités importées</b>		94		92,1%
<b>% Spécialités algériennes</b>		08		7,9%

Les figures 1 et 2 représentent les pourcentages des médicaments qui sont soit indiqués, soit ni indiqués ni contre indiqués soit contre indiqués chez l'enfant de la gamme des spécialités prescrites par les pédiatres de Hassiba Benbouali.



**Figure 1 :** les médicaments selon leurs indications pédiatriques.



**Figure 2 :** les médicaments selon leurs indications pédiatriques

Les spécialités indiquées pour enfant et présentant des posologies en fonction de l'âge sont donnée dans le tableau 7.

**Tableau 7 :** Spécialités indiquées pour l'enfant et leurs posologies selon l'âge.

Médicament indiqué	Posologie selon l'âge
Morphine	E > 6 mois la dose journalière à partir de 1 mg /kg/jour
Codéine	E de 40 à 50 kg (environ 12 à 15 ans) : 15ml/prise/6heures le maximum est 4 prises /jour.  E de 25 à 40 Kg (2 à 8 ans ) : 10 ml /prise E de 20 à 25 Kg (6 à 8 ans) 5ml /prise E de 13 à 20 Kg (30 mois à 6 ans)
Perfalgan	(Perfusion IV en 15 min) N et E < 33 Kg : 15 mg /Kg /perfusion N < 10 jours : 7.5 mg /Kg/perfusion
Gardinal	E 20 à 40 mg /j N 10 à 20 mg /j
Advil 20 mg	E de 3 mois à 12 ans : 20 à 30 mg /Kg/jour en 3 à 4 prises espacées de 6 à 8 h Soit 1 dose /Kg et par prise × 3 à 4 fois /jour
Carbamazepine	E < 6 ans 100 mg /j E > 6 ans 200 mg /j en ( 2 prises)
Vincristine	E < 10 Kg : 0.05 mg/Kg E > 10 Kg : 2 mg /m <sup>2</sup>
Vinblastine	E . 4 à 5 mg / m <sup>2</sup> /semaine sans dépasser 12 mg /m <sup>2</sup> .
Zylorike	E > 6 ans : 10 à 20 mg /Kg/jour au cours des repas.

En outre, (24.5%) des prescriptions sont présentés par les médicaments qui sont «ni indiqués ni contre indiqués» à l'enfant. Il s'agit des spécialités suivantes : Smecta , Coaprovel, Digoxine, Cordarone, Lopril, Catapressan, Fluimucil, Dépakine, Ciprolon, Adriblastine, Cérubidine, Cérubidine, Mercaptopurine, Cytarabine, Bleomycine, Methotrexate, Bicnu, Dacarbazine, Amlor, Loxen, Sectral, Avlocardyl, Adalate, Voltarène Injectable, Praonk.

L'effet de ces médicaments sur l'enfant est mal ou n'est pas du tout connu, en face de telles spécialités le prescripteur a le droit de décider selon le cas de l'enfant : son état de santé, ses antécédents personnels et familiaux, sa physiologie, est-il ou non soumis à un autre

traitement...etc. Selon ces critères et autres la décision est prise d'administrer ou de ne pas administrer le produit à l'enfant. Mais cette situation de doute laisse un large terrain d'erreur de conformité du médicament au malade et d'adaptation de posologie et la méconnaissance des excipients qui entrent dans sa composition et alors leurs effets secondaires peuvent exposer l'enfant à un danger accru.

Enfin, nous avons relevé que les produits suivants : Ciprofloxacine (anti-infectieux), Cérubidine (antineoplasiques) et Métoprolol (antiémétique) sont contre indiqués chez l'enfant et sont retrouvés dans la gamme pédiatriques de HBB. Leur administration à l'enfant est une non-conformité.

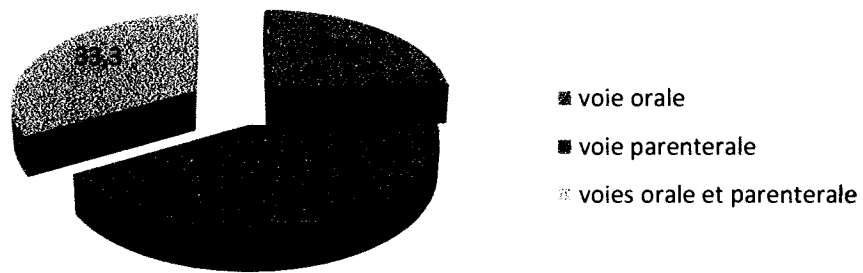
Concernant la prévalence des voies d'administrations (orale ou parentérale) prescrites nos résultats sont représentés dans le tableau suivant.

**Tableau 8 :** Pourcentages des médicaments administrés par voie orale, parentérale, et par voie orale et/ ou parentérale.

<b>Voie d'administration</b>	<b>orale</b>	<b>Parentérale</b>	<b>Orale et/ou parentérale</b>
<b>%</b>	<b>24.6</b>	<b>42.15</b>	<b>33.3</b>

La figure 3 représente les pourcentages des médicaments prescrits selon la voie d'administration orale ou parentérale et/ou orale et parentérale

% des médicaments en fonction de la voie d'administration



**Figure3:** Pourcentages des voies d'administration orales et parentérales à l'hôpital H.B

Concernant les vingt médicaments injectables les plus prescrits, le tableau 9 présente le Top 20 des médicaments injectables les plus prescrits au service pédiatrique de la clinique Hassiba BENBOUALI classés par rapport à la quantité annuelle en flacons dispensés au service pédiatrique durant l'année 2014-2015.

**Tableau 9 :** le Top 20 des médicaments injectables les plus prescrits au service pédiatrique de la clinique Hassiba BEN BOUALI.

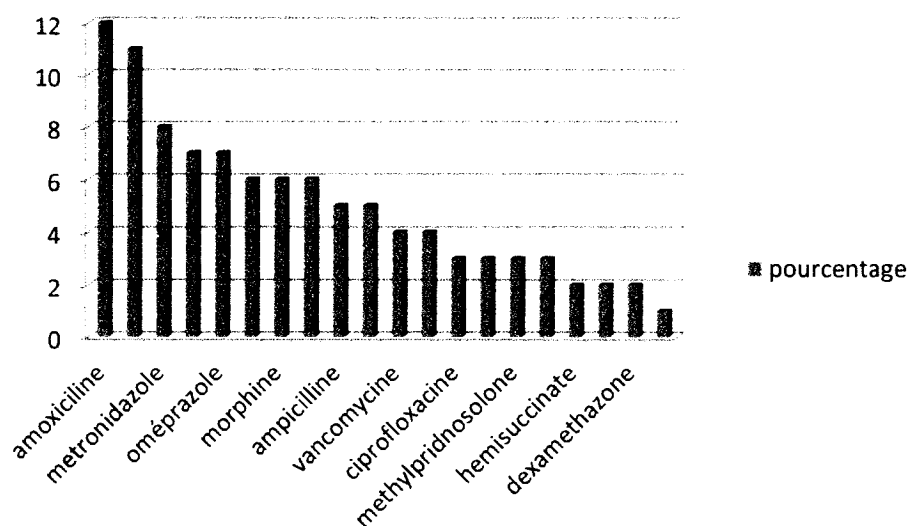
N°	Spécialité médicamenteuse injectable	Quantité en fl par l'an 2014/2015
1	Amoxicilline	1104
2	Vinblastine, Cytarabine...	1012
3	Metronidazole	736
4	Claforan : Cefotaxime	645
5	Oméprazole	644
6	Paracétamol	553
7	Morphine	552
8	Héparine	551
9	Ampicilline	461
10	Gentamicine	460
11	Tobramycine	370
12	Vancomycine	368
13	Imipenème	277
14	Lasilix	276
15	Méthylprednisolone	275
16	Amikacine	273
17	Phénobarbital	186
18	Hemisuccinate d'hydrocortisone (HHC)	184
19	Dexaméthazone	184
20	Ciprofloxacine	95

Le tableau 10 représente les pourcentages du Top 20 des médicaments injectables à l'unité HBB par classes thérapeutiques par ordre décroissant de prescription.

**Tableau 10** : Classes pharmacologiques du Top 20 injectables de CHU HBB les plus prescrites par voie parentérale.

Classe pharmacologique	Pourcentage de prescription
antibiotiques et antiviraux	46
antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens	12
anticancéreux	11
antiparasitaires	8
anti-sécrétoires gastriques	7
Corticoïdes	7
Anticoagulants	6
Neuroleptiques	3

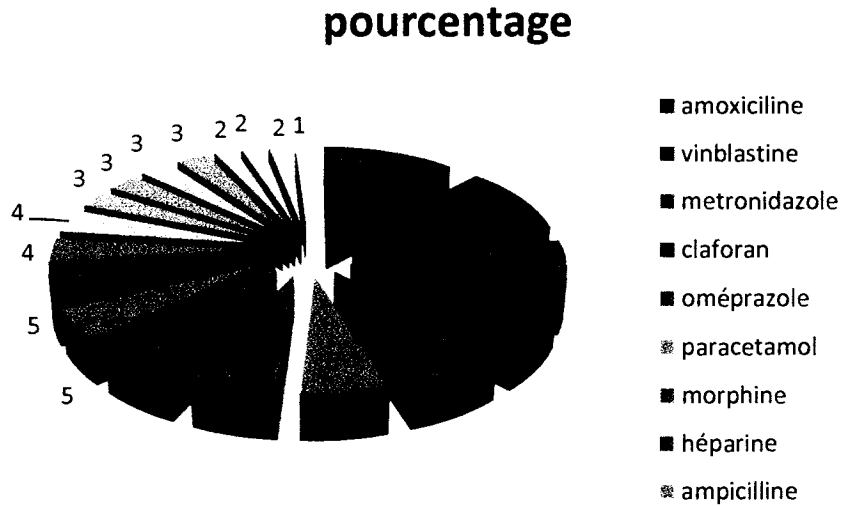
La figure 4 représente l'histogramme des pourcentages des Top 20 des médicaments injectables les plus prescrites au CHU Hassiba BEN BOUALI.



**Figure 4** : Top 20 des médicaments injectables les plus prescrites au CHU Hassiba BEN BOUALI.



La figure 5 présente les pourcentages des Tops 20 médicaments injectables à l'unité pédiatrique Hassiba BEN BOUALI au CHU de Blida en secteurs.



**Figure 5 :** présentation des Top 20 injectables les plus prescrits au CHU Hassiba BEN BOUALI en secteurs.

Le tableau 11 présente le Top 20 des médicaments injectables les plus prescrits au HUG. [Giorgie, 2005]

**Tableau 11** : le Top 20 injectables les plus prescrits au HUG.

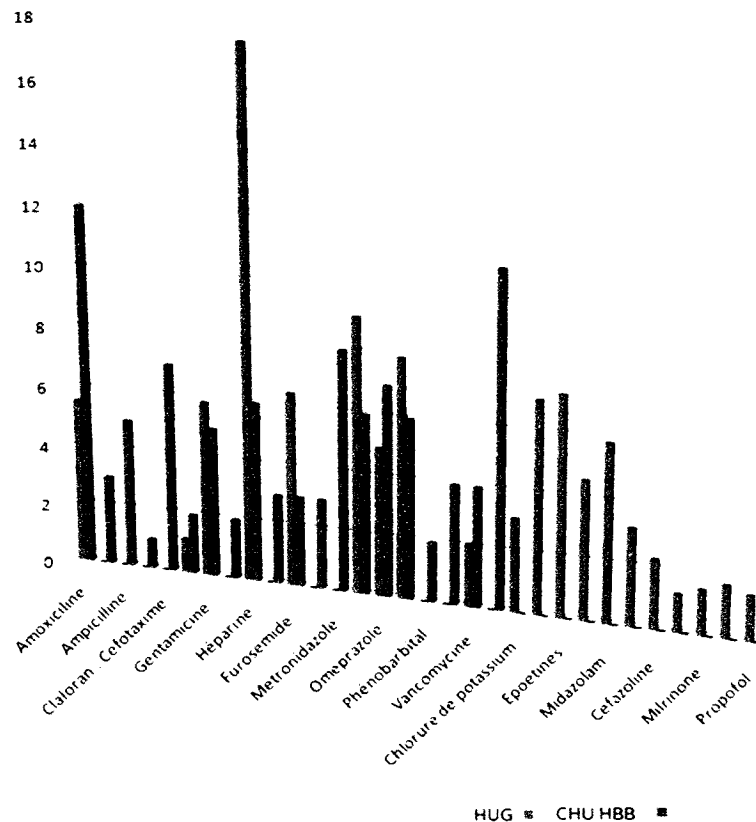
n°	DCI	Spécialités	Nbre d'obs
1	Héparine	Liquémine 25000UI/5ml, Héparine 50UI/ml, Héparine 500UI/5ml, Flush hépariné pédiatrique 10UI/20ml	152
2	Morphine	Morphine 1mg/ml, Morphine 10mg/ml, Morphine 20mg/ml, Morphine 100mg/100ml	79
3	Paracétamol	Pro-dafalgan 1g, Pro-dafalgan 2g, Perfalgan 500mg	69
4	Epoétines	Recormon 1000UI/0.3ml, Eprex 400UI/0.2ml HUG	63
5	Emulsion lipidique	Lipovenös 20%	61
6	Furosémide	Lasix 20mg/2ml, Lasix 40mg/4ml, Lasix 250mg/25ml	56
7	Gentamicine	Garamycine 20mg/2ml, Garamycine 80mg/2ml	51
8	Midazolam	Dormicum 50mg/10ml, Dormicum 15mg/3ml	51
9	Amoxicilline	Clamoxyl 250mg, Clamoxyl 500mg	48
10	Oméprazole	Antra 40mg	43
11	Inositol	Inositol 50mg/ml HUG	40
12	Tocophérol	Ephynal 100mg/2ml	28
13	Chlorure de potassium	Potassium chlorure 14.9% 20mmol/10ml Braun	27
14	Cefazoline	Cefazoline Biochimie 1g, Kefzol 1g	20
15	Vancomycine	Vancocin 500mg, Vancomycine 50mg/10ml HUG	18
16	Phytoménadione	Konaktion MM paediatric 2mg/0.2ml, Konaktion MM 10mg/ml	15
17	Milrinone	Corotrop 10mg/10ml	13
18	Propofol	Propofol 200mg/20ml, Propofol 1g/100ml, Disoprivan PFS 500mg/50ml	13
19	Dobutamine	Dobutrex 250mg/20ml, Dobutamine Fresenius 250mg/50ml	11
20	Adrénaline	Adrénaline 5mg/5ml, Adrénaline 1mg/10ml, Adrénaline 1mg/1ml	10

Le tableau 12 représentent une comparaison des médicaments Tops 20 injectables les plus prescrits au CHU HB de Blida avec les tops 20 injectables les plus prescrits aux HUG .

**Tableau 12 :** le Top 20 injectables au CHU HB de Blida et celui aux HUG de Genève.

<b>Top 20 injectables au CHU HB Blida Algérie</b>	<b>Top 20 injectables aux HUG Suisse</b>
Amoxiciline	Héparine
Vinblastine, Cytarabine...	Morphine
Metronidazole	Paracétamol
Claforan : Cefotaxime	Epoétines
Oméprazole	Emulsion lipidique
Paracétamol	Furosémide
Morphine	Gentamicine
Héparine	Midazolam
Ampicilline	Amoxicilline
Gentamicine	Oméprazole
Tobramycine	Inositol
Vancomycine	Tocophérol
Laslix	Cefazoline
Méthylprednisolone	Vancomycine
Amikacine	Phytoménadione
Phénobarbital	Milrinone
Hemisuccinate d'hydrocortisone (HHC)	Propofol
Dexaméthazone	Dobutamine
Ciprofloxacine	Adrénaline

La figure 6 représente une comparaison graphique des Tops 20 injectables du CHU HB de Blida avec les Tops 20 injectables de HUG de Genève.



**Figure 6:** comparaison du Top 20 injectables service pédiatrie de HBB Algérie/ aux HUG Suisse.

Enfin, notre enquête sur les préparations à la pharmacie hospitalières de HBB dans le but d'analyser les éventuelles opérations de dilution des comprimés pour adulte afin de réduire leurs dosages aux dosages pédiatriques a montré qu'à la pharmacie de l'hôpital HBB il n'existe pas de correction du dosage pour les médicaments qui ne sont pas adaptés à l'enfant. Les malades ayant des prescriptions de préparations magistrales pour la réduction des dosages de certains comprimés pour adultes sont orientés au CHU de Beni Messous Alger. Du fait de la proposition de ce service pharmaceutique par des pharmaciens Galénistes appartenant à ce CHU.

Le tableau 13 présente la gamme des médicaments préparés à Beni Messouss avec leurs classes pharmacologiques.

**Tableau 13 :** Les comprimés dilués au CHU Beni Messouss :

Médicament	Présentation	Classe pharmacologique
Aspegic(acacétylsalicylique)	Sachée 100 ,300 mg	Analgésique périphérique
Aldactone (sipronolactone)	Cp 25, 50, 75 mg	Diurétique hyperkaliémiant
Avlocardyl(propranolol)	Cp 10,40,80mg	B-bloquant non cardio-sélectif sans ASI
Cystagon(mercaptamine)	Gél 50,150 mg	Traite trouble métabolique rare (cystinose)
Aténor(aténolol)	Cp 50,100mg	B-bloquant cardio sélectif
Cordaron(amiodarone)	Cp 200 mg	Anti arythmique
Digoxine(digoxine)	Cp 0,125 ; 0,25 mg	Agents inotrope /toni cardiaque
Flucand(métronidazole)	Cp 500,250 mg	ATB anti anaérobie
Hydrea(hydroxycarbaide)	Cp 500mg	Anticancéreuse (chimiothérapie)
Hydrocortisone	Cp10 mg	Hormone glucocorticoide
Lasilix (furosemide)	Cp 20,40 mg	Diurétique hyperkaliméant
Lopril(captopril)	Cp 25,50 mg	Inhibiteur d'enzyme de conversion
Corgard(nadolol)	Cp 5, 20,80 mg	B-bloquant cardio-sélectif

Concernant l'analyse de la conformité de l'opération d'écrasement des comprimés dans le but de les diluer par ajout d'un diluant puis mis sous forme de gélules, nous sommes référés à un travail qui a été effectué par les pharmaciens HUG pour le service de gériatrie et publié dans *le Bulletin d'information Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique*.

Le tableau 14 donne les résultats de notre analyse.

**Tableau 14 :** conformité de l'opération d'écrasement selon le *Bulletin d'information Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique* (CAPP des HUG, 2003)

<b>Comprimé écrasé</b>	<b>Conformité de l'opération d'écrasement</b>
Esoméprazole	<b>Non conforme</b>
Aspigic(acide acétylsalicylique)	Conforme
Avlocardil(propanolol)	<b>Non conforme</b>
Lasilix(furosemide)	Conforme
Aldactone (spironolactone)	Conforme
Corgard (Nadolol)	<b>Non Conforme</b>
Atenor (aténolol)	<b>Non conforme</b>
Hydrea (hydroxycarbaide)	<b>Non conforme</b>
Cystagan	<b>Non conforme</b>
Flucand (métronidazole)	Conforme
Hydrocortisone	Conforme
Digoxine (digoxine)	Conforme
Lopril (captopril)	<b>Non conforme</b>
Cordarone	<b>Non conforme</b>

## IV-2. Discussions.

### Matériels et méthodes.

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie de l'hôpital Hassiba BENBOUALI du CHU de Blida. L'Hôpital Hassiba BENBOUALI possède les services médicaux suivants : pédiatrique, de gynécologique, de chirurgie infantile et le laboratoire d'analyse médicale.

Par ailleurs, le service de pédiatrie est organisé en :

- Hôpital de jour ;
- Urgences pédiatriques ;
- Unité oncologie /hématologie.

Dans un premier temps, nous avons conduit une enquête pour identifier la gamme pédiatrique de la clinique « Hassiba Benbouali » et calculer le pourcentage de médicaments enregistrés dans des monographies officielles pour enfant. Nos référentiels ont été le dictionnaire Vidal version 2013, les RCP des différentes spécialités, la pharmacopée européenne, les bases de données Thériaque, les informations des dossiers d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ou diverses publications de l'OMS.

Nous avons retenue que toute monographie ayant une indication ou une posologie pour enfant est considérée comme indiquée pour l'enfant. Puis observant qu'il y a une mise en garde pour ne pas utiliser chez l'enfant et considérer dans ce cas l'utilisation du médicament comme non conforme. Par contre, dans les monographies où aucune phrase ne faisait allusion à la population pédiatrique il a été décidé que les informations de la monographie peuvent être appliquées, laissant le bénéfice du doute.

En outre, nous avons calculé le pourcentage (%) d'administration des médicaments par voie parentérales et les médicaments administrés par voie orale et identifier le Top 20 des

médicaments les plus utilisés par la voie parentérale et comparez au Top 20 des « HUG »  
[Giorgie, 2005]

Enfin, nous avons calculé le pourcentage des spécialités injectables ayant une monographie pour les enfants.

Dans un deuxième temps nous avons récolté l'information sur les actes de préparation éventuels au CHU de Blida et au CHU de BENI MESSOUS et comparé aux spécialités préparées à la pharmacie des HUG [Giorgi Isabella 2004] pour vérifier la conformité des actes de dilution des comprimés . En effet, L'ouverture d'une capsule, le partage ou l'écrasement d'un comprimé doit être décidé en fonction des propriétés galéniques de la préparation de la stabilité et de la marge thérapeutique des principes actifs si l'on souhaite diviser un comprimé il est recommandé d'utiliser un appareil (partage – comprimé) plutôt que de le faire à la main. Un médicament contient une ou des substances actives mais aussi d'autres substances dites auxiliaires(les excipients). Les excipients ont des rôles très variés, ils peuvent servir à favoriser l'absorption, à modifier le goût ou seulement à faciliter la fabrication : chaque forme galénique présente des spécificités et un usage particulier, il convient de bien respecter les précautions d'emploi mentionnées sur la notice pour garantir le maximum d'efficacité et de sécurité. Les comprimés nus sont la forme la plus utilisée mais il en existe de nombreuses autres sortes :

- Comprimés à libération accélérée (comprimés effervescents) ;
- Comprimés gastrorésistants;
- Comprimés à libération prolongée.

Certains comprimés ne doivent surtout pas être écrasés (LP et gastrorésistants).

-Les gélules : certaines gélules à libération prolongée peuvent dans certains cas être ouvertes pour être administrées plus facilement ou bien pour faire réduire leurs doses.



Les besoins en médicaments du service de pédiatrie de HBB représentés dans le tableau 6 indique un totale de 102 spécialités dont 92.1% sont importées et 7.9% sont fabriqués en Algérie. Les classes pharmacologiques aux quelles appartiennent les médicaments prescrits par les pédiatres sont des anti-infectieux, des antalgiques, des antipyrétiques, des antispasmodiques, des anti-inflammatoires, des antinéoplasiques, des anti-arythmiques, des anticoagulants, des solutions nutritives, des bronchiolytiques, des pansements gastriques, des antiallergiques, des antiépileptiques et des anesthésiants. Il est à noter que les achats en médicaments hospitaliers en Algérie se font de façon centralisée par la PCH et l'institut pasteur.

La majorité des spécialités (66.7%) prescrites au service de pédiatrie (fig. 1) de l'hôpital HBB sont indiquées pour « enfant ». Parmi ces médicaments nous avons analysé les médicaments présentant des variations posologiques en fonction de l'âge de l'enfant. Les informations donnent une seule posologie sur un intervalle plus ou moins large de l'âge (ou du poids qui correspond à cet âge) et non pas une posologie précise sur un âge donné ou un poids donné ; par exemple : Morphine E > 6mois, mais est-ce qu'on peut administrer la même posologie à deux enfants qui ont le même poids mais deux âges différents ?

En se référant à la littérature pour expliquer l'approche de la combinaison entre ce qu'on citait dans la bibliographie sur la chronologie de la maturation physiologique de l'enfant et les effet immature avec nos observations pratiques (tableau 7) en ce qui concerne la difficulté à déterminer si telle indication est réellement attribuée à telle classe d'âge et pour telle forme galénique, selon (DICK 2003) cette détermination d'indication, de forme galénique et de posologie en fonction de l'âge est un obstacle rigoureux, à cause que l'enfant est à tout moment en cours de maturation et de changement (variations intra individuelles) , et

qu'il y a des différences inter individuelles qui entrent en jeu.

Concernant les monographies incluant les différentes formes galéniques selon un article dans le journal prescrire 2004 [pub ScienceDirect] ; les médicaments en solutés buvables en particulier les antibiotiques dont le mode d'administration est effectué par des pipettes graduées en dose –mg ou dose –kilos ou dose –millimètres étaient le sujet adressé par courrier de la part d'un médecin français à l'AFSSAPS dans lequel il soulève le problème du manque de la clarté des monographies de ces médicaments dans le Dictionnaire Vidal.

En outre, la prescription des médicaments qui ne sont ni indiqués ni contre indiqués ( fig.2 ) à HBB, il est à remarquer que la littérature scientifique montre que ce problème du manque des spécialités conformes à l'enfant s'étend au niveau international et que les monographies des molécules médicamenteuses ont des lacunes concernant l'information pédiatrique en raison des règles éthiques qui protège l'enfant des essais cliniques et du fait que la population pédiatrique reste médiocre devant celle adulte alors les industries pharmaceutiques ont tendance à s'intéresser plus à l'adulte et ne pas dépenser des budgets sur des produits qui n'auront certainement pas un espoir de si bon rendement que celui des médicaments pour adulte comme le confirme l'extrait suivant : Selon (Leff 1987 ; Zenk 1994 ; Conroy 2003) « Des considérations économiques se cachent souvent derrière ce manque : un exemple est illustré par la caféine qui est le médicament de choix contre l'apnée du nouveau-né mais dont aucune firme pharmaceutique ne veut développer une formulation pédiatrique. La mise en forme liquide de comprimés ou de capsules est risquée en raison du manque d'informations concernant la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, même certains liquides ne sont pas adaptés car ils doivent subir des dilutions pouvant entraîner des erreurs. D'autre part, la présence d'excipients indésirables et/ou non mentionnés ne permet pas l'administration des médicaments à l'enfant. La quantité correcte de diluant que recommande le fabricant correspond ou dépasse parfois les quantités journalières de liquide à

administrer au nouveau-né. De part le manque de connaissance concernant la pharmacologie du développement, un risque potentiel à des désastres thérapeutiques subsiste. »

Concernant la voie d'administration la plus prescrite le tableau 8 montre que malgré la délicatesse des manipulations de la voie parentérale on observe que la majorité des médicaments utilisés par le service de pédiatrie sont sous forme injectable. On peut expliquer la prévalence de l'administration par la voie parentérale par rapport à la voie orale à l'hôpital HBB par le fait que les spécialistes ont visé d'adapter la forme galénique selon l'état du patient hospitalisé ; être hospitalisé veut dire pour la plus part des moments être dans un état de santé critique ne pouvant alors accomplir les gestes quotidiens simples comme par exemple avaler un comprimé ou alors s'administrer un suppositoire , et donc l'obligation de soumettre à un soutien et d'une assistance spécialisés et continus par le personnel médical durant cette période de séjour à l'hôpital jusqu'aboutissement aux objectifs thérapeutiques et curatifs de l'hospitalisation, et en plus la très bonne biodisponibilité rapidement atteinte par cette voie d'administration contribue efficacement dans sa valorisation et sa large utilisation en milieu hospitalier. Quoique la voie parentérale exprime aussi des inconvénients qui peuvent être considérés comme vrais menaces à la vie du patient. En effet, en plus de la douleur causée à l'enfant, le risque de non respect des règles de l'asepsie qui peut conduire à une septicémie chez le malade, aussi parlant spécifiquement de l'enfant hospitalisé le petit diamètre de ses vaisseaux et le danger de thrombose veineuse lors de l'administration des molécules de grand diamètre par cette voie. Vue l'importance de ce dernier point, on peut citer ici le cas d'un hôpital français qui a formé une catégorie de médecins pédiatres pour les techniques de piquer un enfant et de bien s'assurer de l'innocuité du produit administrée et ses caractéristiques organoleptiques. Dans la mesure où la voie orale reste privilégiée pour l'enfant en raison de sa sécurité et facilité d'administration, les chiffres (tableau 8) montrent le manque de spécialités pédiatriques sous forme orale.

Il est à noter qu'il y a des médicaments qui n'existent que sous forme orale comme par exemple : Digoxine, Captoprile et les Macrolides et d'autres que pour la voie parentérale comme l'Oméprazole.

En outre, Les vingt molécules sous forme injectables les plus fréquemment (Tableau.9.) prescrites dans le service pédiatrique de Hassiba Benbouali sont entre autre des antibiotiques tels que l'Amoxicilline, la Gentamicine, la Claforan et la Vancomycine, des anticancéreux tel que la Vinblastine et la Cytarabine , des analgésiques tels que le paracétamol et la morphine, et les antiseptoires gastriques comme l'Oméprazole. Par comparaison avec ceux administrés aux HUG (Tableau12) nous avons constaté que dans ce CHU Helvétique les classes pharmacologiques les prescrites par la voie parentérale sont les substituts sanguins et solutions pour perfusion, les anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et thrombolytiques (avec l'héparine en tête) ont formé le plus grand groupe de médicaments utilisés à l'unité de soins intensifs au HUG, soit celui du sang et organes hématopoïétiques. Les autres médicaments phares correspondaient au système nerveux central en particulier le midazolam ainsi que des analgésiques comme la morphine ou le paracétamol- au système digestif –avec une forte présence des médicaments contre l'hyperacidité utilisés en prévention de l'ulcère de stress- et au système cardio-vasculaire où les médicaments cardioactifs étaient très présents puisqu'ils englobaient de nombreuses molécules utilisées en réanimation telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la milrinone, la dobutamine et la dopamine.

La comparaison des Top 20 injectables entre le CHU HBB et les HUG montre la différence des pathologies traitées entre ces deux pays. A Genève on observe une fréquence élevée, notamment des maladies du sang et des organes hématopoïétiques et des maladies du système nerveux et les pathologies cardiovasculaires.

En revanche, les pathologies dominantes au CHU HBB sont d'abord les maladies infectieuses avec une fréquence élevée d'administration des antibiotiques ce qui aggrave la problématique de la multirésistance aux antibiotiques ; suivies par les cancers de l'enfant; Il est à noter que les solutés hydroélectrolytiques (dans les cas de déshydratations ) ont une place importante dans les urgences l'unité HBB du CHU de Blida ce qui reflète la fréquence bien importante des diarrhées et les brûlures de l'enfant.

Enfin, l'analyse de la faisabilité des opérations de broyages des comprimés pour adultes (tableau 14) dans le but de les diluer, service pharmaceutique effectué par des pharmaciens du CHU de Beni Messous pour répondre aux prescriptions des pédiatres du CHU HBB nous montre que certains comprimés étaient écrasés alors que c'était non conforme aux guidelines de la pharmacie des HUG (CAPP des HUG, 2003). Il s'agit des spécialités suivantes : Avlocardil, Atenor, Hydrea, Corgard , Digoxine, Lopril, Cordarone ; cette non-conformité peut être expliquée par leur seuil thérapeutique qui est étroit, la nature et les caractéristiques physico-chimiques des excipients et les recommandations sur le RCP qui déconseillent l'écrasement de ces comprimés.

### VI- 3 Recommandations.

Pour palier aux problèmes de l'inadéquation de l'indication, de la forme galénique et de la posologie discutés avant, nous proposons selon nos consultations littéraires des solutions qui peuvent participer à une meilleure prise en charge de l'enfant hospitalisé ;

**Premièrement :** Faire une sensibilisation généralisée et continue sur la vulnérabilité de l'enfant, pour la population et au niveau des hôpitaux (touchant le personnel médical en général et celui au service de pédiatrie en particulier), par les médias, sur les sites sociaux d'internet, des journées de formation, des conférences et des stages sur le terrain.

Il est à noter que la formation estudiantine au cours des études médicales pour les pharmaciens, médecins et paramédicaux est d'une importance primordiale, n'oubliant pas les tuteurs de l'enfant et leur conscience des risques de l'automédication; ce qui est capable d'améliorer la situation des prescriptions et les thérapies de l'enfant.

**Deuxièmement :** Faire sensibiliser les industries pharmaceutiques pour s'intéresser plus aux spécialités pédiatriques et d'adapter des programmes de recherche scientifiques à l'égard de l'innovation de ces spécialités, alors les médecins ne seront pas obligés de prescrire à l'enfant des médicaments non conformes tant qu'ils auront ce qui est propre à lui.

**Troisièmement :** L'exemple suivant illustre comment la pharmacie hospitalière peut contribuer à l'adaptation des médicaments à la pédiatrie, lorsque les spécialités du commerce ne répondent pas aux besoins en pratique et dont la mauvaise utilisation peut annuler leur effet thérapeutique.

#### **Exemple d'adaptation de la forme galénique : cas de l'Oméprazole :**

Les comprimés MUPS (Multiple Unit Pellet System) de l'Oméprazole sont composés de 1000 (20mg) ou 2000 (40mg) microbilles filmées résistantes au suc gastrique, d'un diamètre d'environ 0.5 mm.

Ces comprimés ne doivent pas être écrasés car cela détruit l'enrobage gastro-résistant qui entoure chaque microbille. Sans son enrobage gastro-résistant, l'Oméprazole ne peut atteindre le milieu alcalin de l'intestin grêle où il est efficace car il est dégradé auparavant, par le pH acide de l'estomac.

Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, il est possible de disperser les comprimés dans de l'eau ou des boissons légèrement acides (par ex. jus de fruit, yaourt ou lait caillé). Pour une administration par sonde entérale d'au moins 8 French, le fabricant recommande de placer le comprimé dans une seringue et de la remplir avec 20ml d'eau. Les microbilles se mettent en suspension en 2 à 3 minutes. Le volume total est administré en deux fois, en agitant la seringue entre les deux administrations. Le fabricant propose de rincer la tubulure avec 20ml d'eau. Cette suspension est stable 30 minutes.

D'après les recommandations du fabricant (sonde dès 8 French), tous les enfants de Néonatalogie et une partie des enfants des Soins intensifs de pédiatrie ne peuvent donc pas recevoir la suspension de microbilles par sonde entérale.

En pratique par contre, les infirmières de ces deux unités de soins devaient également écraser les comprimés pour les faire passer à travers des sondes entérales de 8 French. Lors de la préparation de la suspension injectable d'omeprazole il apparaît clairement impossible d'effectuer cette manœuvre de manière homogène, la sédimentation des microbilles étant trop rapide. Ainsi, une règle de trois ne peut être tolérée car l'imprécision de la dose purgée est trop importante.

Le passage de quelques millilitres de la suspension a effectivement bouché la sonde de 8 French : il paraît pourtant étonnant que des microbilles de 0.5 mm de diamètre ne puissent pas passer des tubulures de 2.1 mm de diamètre interne ! Ce qui semble se produire est une agglomération de microbilles de part leur surface rugueuse. Il faudrait continuellement tourner la seringue afin de mettre en suspension les microbilles durant toute l'administration.

La pharmacie des HUG a donc décidé de mettre au point une suspension d'oméprazole à 2mg/ml dans du bicarbonate de sodium 8.4% à partir du principe actif en poudre. Le pH de la suspension est de 8-9 et son osmolarité est de 2000 mosm/l. Il s'agit donc d'une suspension hyperosmolaire mais d'autres liquides oraux utilisés en pédiatrie le sont également (ex : osmolarité proche de 3000 mosm/l pour la solution de Propranolol 2mg/ml, de Spironolactone 10mg/ml, de Furosémide 4mg/ml). Elle peut être diluée avec de l'eau dans une proportion 1 : 1 si nécessaire. Cette suspension est disponible pour toutes les unités de soins pédiatriques depuis l'été 2004. D'autres pharmacies d'hôpitaux suisses, par exemple le CHUV, fabriquent cette suspension.

En raison d'une rapide sédimentation du principe actif, un émulsifiant a été ajouté à la suspension. Avec 1mg/ml de Tween 80, la suspension est homogène au moins durant 30 minutes. L'innocuité ainsi que la toxicité des excipients en général, et du Tween 80 en particulier, sont peu décrites dans la littérature. Les effets indésirables les plus décrits avec le Tween 80 concernent l'injection intra-veineuse d'une préparation de vitamine E contenant 9% de Tween 80 et 1% de Tween 20, administrée aux prématurés [Zenk 1994 ; American Pharmaceutical Association 2000]. Des études in vitro ont pu démontrer l'imputabilité du polysorbate 80, dont l'accumulation altère la fluidité de la membrane des cellules, modifiant ainsi leur structure et leur fonction. Durant les années 80, des effets toxiques ont été attribués au Tween 80 à des doses supérieures à 100 mg/kg/j. La dose journalière admissible (ADI en anglais) est de 25 mg/kg/j selon les recommandations de la WHO.

La posologie d'oméprazole recommandée par la plupart des livres de référence pédiatriques dont NeoFax et Medicines for Children est comprise entre 0.7 mg et 1.4 mg/kg/j en Néonatalogie et de 0.7 mg à 3.5 mg/kg/j avec un maximum de 60 mg/j pour les enfants jusqu'à 2 ans. Ainsi, un enfant prématuré de 1kg pourrait donc recevoir au maximum 1.5mg



de Tween 80 par le biais de la suspension d'oméprazole 2mg/ml contenant 1mg/ml d'émulgateur. De même, un enfant de 2 ans recevant la dose maximale d'oméprazole absorberait 30mg de Tween 80 par jour. Pour comparaison, en Néonatalogie au Québec, des multivitamines MVI-Pediatric® contenant du Tween 80 comme excipient sont régulièrement administrées aux prématurés, ce qui correspond à des doses de Tween 80 de 15 mg/j pour des prématurés de moins de 1kg et 33.7 mg/j pour ceux dont le poids est compris entre 1 et 3kg. Comme le Tween 80 est utilisé à des doses inférieures aux doses toxiques établies, il est peu probable qu'il cause des effets indésirables lors de l'administration de la suspension d'oméprazole 2mg/ml fabriquée par la pharmacie des HUG.

## VII- Conclusion

L'enfant est un être humain en maturation et non pas un adulte en miniature. Il est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale et à l'hôpital. L'une des raisons étant que les spécialités commerciales médicamenteuses disponibles sont souvent inadaptées. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les dosages des spécialités commerciales sont souvent très supérieurs à ce qui serait nécessaire à l'enfant tant pour les formes orales qu'injectables, conduisant au prélèvement de faibles volumes dont la précision est médiocre, générant une perte de principe actif inacceptable pour les spécialités coûteuses. Les formes sont souvent inadaptées : les formes orales solides ne peuvent être avalées par les enfants de moins de six ans. Les excipients utilisés sont parfois déconseillés chez l'enfant.

De ce fait, notre enquête à la pharmacie du CHU HBB quant à cette problématique a montré que 66.7% des médicaments étaient indiqués pour les enfants et confirme que 24.5% des médicaments étaient administrés aux enfants sans qu'ils n'aient fait l'objet d'une étude clinique pédiatrique. Par contre, 8.8% des médicaments administrés aux enfants étaient contre indiqués : Trinitrine, Clopramid, Dimépra, Extencilline(1.2 et 2.4 MUI), Vibramycine, et Doxycycline.

Concernant la voie d'administration, la prévalence de l'administration par la voie parentérale par rapport à la voie orale pour des malades dans un état de santé critique s'explique notamment, par la très bonne biodisponibilité rapidement atteinte par cette voie d'administration. Quoique la voie parentérale exprime aussi des inconvénients qui peuvent être considérés comme une vraie menace à la vie du patient, septicémie par manque d'asepsie,

le petit diamètre des vaisseaux sanguins des enfants les exposent au danger de thrombose veineuse lors de l'administration des molécules de grand diamètre par cette voie.

En outre, la comparaison entre le Top 20 des médicaments injectables de l'unité HBB et le Top 20 des médicaments injectables des HUG a montré que dans cette hôpital était traité notamment des maladies du sang et des organes hématopoïétiques et des maladies du système nerveux et les pathologies cardiovasculaires. En revanche, les pathologies dominantes au CHU HBB sont surtout les maladies infectieuses avec une fréquence élevée d'administration des antibiotiques ce qui aggrave la problématique de la multirésistance aux antibiotiques.

Par ailleurs, les très rares préparations magistrales réalisées par les pharmaciens hospitaliers nous n'avons observé que celles du CHU Beni Messous, la pharmacie du CHU HBB ne réalisant pas de préparations ne sont pas toujours conformes et n'apportaient pas toujours l'efficacité et la sécurité exigeaient des médicaments.

Face à la situation qu'en pratique des médicaments non enregistrés ou utilisés hors Indications officielles sont administrés aux enfants hospitalisés ou non, en Algérie et qui prévaut dans d'autres pays du monde nous recommandons que des incitatifs financiers soient proposés par les autorités sanitaires algériennes afin de stimuler le développement de formes galéniques destinées aux enfants et de réaliser les essais cliniques permettant de mettre au point des médicaments adaptés à l'enfant en termes de posologie et de forme galénique.

Par ailleurs, le pharmacien hospitalier peut contribuer en développant la préparation des formes prêtes à l'emploi, conformes au référentiel des Bonnes Pratiques des Préparations hospitalières (BPPH), utilisables en pratique pédiatrique. Les préparations magistrales sont importantes pour combler des lacunes d'approvisionnement pour le traitement des enfants.

## VIII- Bibliographie.

**Anonyme.** Préparations Pédiatriques À L'hôpital. La Revue **Prescrire** **2000**<sup>1</sup> ; 20(212) : 869-70

**Anonyme.** Peu De Médicaments Évalués En Pédiatrie. La Revue **Prescrire** **2000** ; 20(212) : 870

**ASHP**, American Society Of Hospital Pharmacists. Guidelines For Providing Pediatric Pharmaceutical Services In Organized Health Care Systems. Am J Hosp Pharm **1994**; 51: 1690-92

**Avenel S**, Bomkratz A, Janaud Jc, Danan C. Incidence Des Prescriptions Hors Autorisation De Mise Sur Le Marché En Réanimation Néonatale. Arch Pediatr **2000**; 7: 143-47

**Aujard Y** et al. Vitaminothérapie – Oligoéléments. In Pharmacologie Et Thérapeutique Pédiatriques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France **1992** : 215-16

**Abdelmoumene** et al., “Urgences pharmacologiques de l'enfant application à la prescription des médicaments et perfusion hydroélectrolytique“(2012)

**Afssaps.** “Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'Afssaps. Janvier 2008-janvier 2010. Disponible sur [www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/appFontan](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/appFontan) J, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé“( Arch Pédiatr. 2004)

**Autret-Leca E**, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Ped 2006 ; 13 :181-5.

**Arnaud P**, Brion F. Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant : aspects galéniques, pharmaceutiques et réglementaires. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 : 41-47.

**Aujard Y** Et Al. Pharmacocinétique Des Antiinfectieux Dans Le Premier Mois De Vie. Implications Thérapeutiques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France 1990 : 265-73

**Aujard Y** et al. Vitaminothérapie – Oligoéléments. In Pharmacologie Et Thérapeutique Pédiatriques. Paris : Flammarion Médecine Sciences France **1992** : 215-16

**A.P.Jonville-Béra**, et E.Autret-Leca “Actualités en pharmacovigilance pediatriques ( pub Elsevier masson 2010)

**Aujard Y** “ infections néonatales(1) :Encyclopédie Médico-Chirurgicale 002-4-R-90“(2011)

**Aujard Y**“ infections néonatales (2) :Encyclopédie Médico-Chirurgicale 4-002-R-92 »

**A. Bowles**, J. Keane, T. Ernest, D. Clapham, and C. Tuleu, “Specific aspects ofgastro-intestinal transit in children for drug delivery design,” *Int J Pharm*, vol. 395,no. 1–2, pp. 37–43, 2010.

**A. Dotta**, A. Braguglia, and G. Salvatori, “Pharmacological research in

neonatology,” *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, vol. 24 Suppl 1, pp. 44–46, 2011.

**American Academy Of Pediatrics.** Policy Statement On Prevention Of Medication Errors In The Pediatric Inpatient Setting. *Pediatrics* 2003; 112(2): 431-36

**A. B. Bashaiwoldu**, F. Podczeck, and J. M. Newton, “A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets,” *Eur J Pharm Sci*, vol. 21, no. 2–3, pp. 119–129, 2004.

“**Article Premier** de la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire des médicaments à usage humain Modifiée”.

“**Article L. 1122-2** du Code de la santé publique tel qu’il résulte de la loi no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et publiée au *Journal officiel* du 11 août 2004”.

“**Article Premier** de la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire des médicaments à usage humain modifiée”.

“**Article Premier** de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire des médicaments à usage humain modifiée”.

**ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE** : Promouvoir Les médicaments pédiatriques : *Recommandations de l’Académie nationale de pharmacie* Suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012

**A.-L. Pouliquen**, G Benoit, G Leverger “ Médicaments hors autorisation de mise sur le marché en hématologie–oncologie pédiatrique” (Pub Elsevier Masson 2007)

**Berger et al.** “Prise en charge et réanimation du nouveau-né “(*Paediatrica* 2012).

**Better Medicines For Children** 2002 [http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf) (consulté le 20/01/2015)

**Botting J.** “ The history of thalidomide : Drug News Perspect 2002”.

**Bonnabry** “ Pharmacie hospitalière défis actuels et futurs d’amélioration”(pub Elsevier Masson 2010)

**B. Song**, S. L. Rough, and D. I. Wilson, “Effects of drying technique on extrusionspheronisation granules and tablet properties,” *Int J Pharm*, vol. 332, no. 1–2, pp. 38–44, 2007.

**B. Kassai**, J.M. Treluyer, E. Jacqz-Aigrain, et G. Pons “ Evaluation of medicinal products in children. “ <http://www.eudipharm.net/>

Disponible sur internet le 12 mai 2006 (consulté le 06/03/2015)

© Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**CAPP des HUG, 2003** <http://www.heuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> consulté le 20 juin 2015.

**Crawford S, Dombrowski S.** Extemporaneous Compounding Activities And The Associated Informational Needs Of Pharmacists. *AJHP* **1991**; 48: 1205-10

**Chappell K, Newman C.** Potential Tenfold Drug Overdoses On A Neonatal Unit. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* **2004**; 89:F483-84

**Cloherly J, et al.** Hematologic Problems. *In* Manual Of Neonatal Care. Philadelphia: Lippincott W & W, USA **2004**; 467

**Crawford S, Dombrowski S.** Extemporaneous Compounding Activities And The Associated Informational Needs Of Pharmacists. *AJHP* **1991**; 48: 1205-10

**C.Turberg-Romain**“Journal de pédiatrie : Catalogue Elsevier Masson“(2012)

**Considérant** no 10 du règlement 1901/2006.

**Choonara IA, Harris F.**“ Adverse drugs reactions in medical inpatients :Arch Dis Child “(1984).

**Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, et al.**“ Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians : Arch Dis Child“(2000).

**Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, et al.** Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803–11.

**C Damase-Michel, M Rolland, J Tricoire et C Azogui-Assouline** “ médicaments et allaitement maternel :Encyclopédie Médico-Chirurgicale“(2012)

**Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd B, Heuschkel R, Afzal N.** Use Of Unlicensed And Off-Label Medications In Paediatric Gastroenterology With A Review Of The Commonly Used Formularies In The UK. *Aliment Pharmacol Ther* **2003**; 17: 571-75

**DreCaroline Fonzo-Christe**“ PÉDIATRIE: L’ASPECT PRATIQUE EN OFFICINE Pharmacie des HUG Formation continue UNIL-EPFL “( 29 janvier 2013)

**Décret N° 2012-742** du 9 mai 2012 relatif aux *recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques*. JO du 10 mai 2012.

**Décret N° 2012-740** du 9 mai 2012 relatif à *la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits et prestations*. JO du 10 mai 2012.

**Évelyne JACQZ-AIGRAIN** “ Principes de pharmacologie pédiatrique Problèmes particuliers posés par les médicaments psychotropes“(pub Elsevier Masson 2014)  
[www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int): Pharmacoopée Européenne

**E Jacqz-Aigrain, R Serreau et al.**“ risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du fœtus : Pharmacologie foetomaternelle“(Encyc Med-Chir 2002)

**E. Schirm, H. Tobi, T. W. de Vries, I. Choonara, and L. T. W. De Jong-van den Berg,** “Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community,” *Acta Paediatr.*, vol. 92, no. 12, pp. 1486–1489, 2003.

**Fontan J, Combeau D, Brion F.** Les Préparations Pédiatriques Dans Les Hôpitaux Français. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 :825-32

**Fontan J, Mille F, Brion F.** L’administration des médicaments à l’enfant hospitalisé. *Arch Pédiatr.* 2004 ; 11 : 1173-84

**Griffiths W, Matthey B.** Centralized Intravenous Additive Service. Qu’Est Ce Que Les CIVAS? 2002 [http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/rd/civas\\_p.htm](http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/rd/civas_p.htm) (consulté en 03/2015)

**Grusa E.** Extemporaneous Oral Drug Formulations. *Hospital Pharmacy Europe* 2004 ; 3 : 71-72

**Guillot M.** Perfusion périphérique, problèmes techniques. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 564-9.

**Guillot M.** Besoins en eau, phosphore, calcium et glucose. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 570-3.

**G.Pons** :Archive de pediatrie2006

“Gas adsorption theory,” *Micromeritics*. [Online]. Available: <http://www.micromeritics.com/Library/Scientific-Posters.aspx>.(10/12/2014)

**Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M.** Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatient. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 665-70.

**Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH.**“ Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists : *Acta Paediatr.* (2005).

**HJ Philippe, R Lenclen, A Paupe, M Fiorenza, M Cantaloube** “Thérapeutique fœtale“(Encyc Med-Chir 2009)

**Horen B, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M.** Adverse drug reaction and offlabel drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665–70.

**H. W. Seyberth and R. E. Kauffman,** “Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology,” *Handb Exp Pharmacol*, vol. 205, pp. 3–49, 2011.

**HJ Philippe, R Lenclen, A Paupe, M Fiorenza, M Cantaloube** “Thérapeutique fœtale. ”*Encycl Méd Chir* (2002).

**International Pharmaceutical Federation**

Fédération Internationale Pharmaceutique  
Boîte postale 84200, NL-2508 AE La Haye, Pays-Bas

**Institut national de santé publique du Québec**  
Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans 2008

**Jacqz-Aigrain, E., and R. Serreau.** "Pharmacologie foetomaternelle: risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du fœtus." *Encycl Méd Chir* (2002).

**J.M. Tréluyer, G. Pons** "Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique ?"  
(Reçu le 21 août 2000 ; accepté le 28 août 2000) (pub Elsevier Masson)

**J.M. Treluyer** "Pharmacologie des antirétroviraux chez l'enfant : Pharmacology of antiretroviral agents in children" ( Disponible sur internet le 30 avril 2005) (pub Elsevier Masson)

**J. Breitreutz and J. Boos,** "Paediatric and geriatric drug delivery," *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 4, no. 1, pp. 37–45, 2007.

**L. Hasznos, I. Langer, and M. Gyarmathy,** "Some factors influencing pellet characteristics made by an extrusion/spheronisation process - Part I: Effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets," *Drug Dev Ind Pharm*, vol.18, no. 4, pp. 409–437, 1992.

**L. S. C. Wan, P. W. S. Heng, and C. V. Liew,** "Spheronization conditions on spheroid shape and size," *Int J Pharm*, vol. 96, no. 1–3, pp. 59–65, 1993.

**Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huault G.** Urgences pédiatriques – Fiches pratiques de pharmacologie. Paris, Estem 2004 : 402.

**Lalande F, Roussille B.** Les essais cliniques chez l'enfant. Paris: Inspection Générale des Affaires Sociales; 2004.

**M. Baumevielle, C. Maurain –** L'autorisation de mise sur le marché – Conditions de forme (normes communautaires) op. cit.

**M.D. Champion, G. Viala –** Les médicaments génériques – Droit Pharmaceutique – LexisNexis – fascicule 35 – 2001.

**Martin RM, Wilton LV, Mann RD, et al.** " Unlicensed and off label drug use for paediatric patients : General practitioners prescribe SSRIs to children off label".(1998).

**Mac Kinzie JP., Wright SW., Wren" KD, \*** Pediatric drug therapy in the emergency department : does it meet FDA-approved prescribing guidelines "(*1 AmJ Emerg Med, 1997*)



**A. Blanc** – C.Beyler A.Moyllet de “Pédiatrie 5eme édition par Marc bellaiche et Jérôme viala “(pub Elsevier Masson 2007)

**M. Baumevielle** et C. Maurain – L’autorisation de mise sur le marché : conditions de forme (normes communautaires) – Droit Pharmaceutique – Lexis-Nexis – fascicule 34 – 2002.

**M. Baumevielle**, C. Maurain – L’autorisation de mise sur le marché –Conditions de forme (normes communautaires 2002) .

**M.D. Campion**, G. Viala – Les médicaments génériques – Droit Pharmaceutique – LexisNexis – fascicule 35 – 2001.

**M. Baumevielle** et C. Maurain – L’autorisation de mise sur le marché : conditions de forme (normes communautaires) – Droit Pharmaceutique – Lexis-Nexis – fascicule 34 – 2002.

**Pr Olivier Claris**, and Dr Murielle Essomo-Owono-Mégnier “ Evaluation et soins du nouveau-né à terme ”(2004)

**Pr Olivier Claris**<sup>1</sup>, Dr Murielle Essomo-Owono-Mégnier“ ÉVALUATION ET SOINS DU NOUVEAU-NÉ À TERME“[olivier.claris@chu-lyon.fr](mailto:olivier.claris@chu-lyon.fr) (consulté le 22/12/2014)

**Pandolfini C**, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Prescrizioni Off-Label Nei Reparti Di Pediatria Generale In Italia. *Acta Paediatr* **2002**; 91:339-47

**Pasquier O**, Bernheim C, Lefort J, Vernois J. Assurance Qualité Des Fabrication Des Gélules. *J Pharm Clin* **1995** ; 14: 117-26

**Proposition** de règlement du Parlement européen et du conseil relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004, [http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/\\_2004\\_09/FR.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/_2004_09/FR.pdf).G

**P. Kleinebudde**, “Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose - I. Shrinking properties,” *Int J Pharm*, vol. 109, no. 3, pp. 209–219, 1994.

**Pons G.**“ Modifications du devenir des médicaments dans l’organisme au cours de la maturation de l’enfant. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 : 18-22.“

**Pons G.**“ Retentissement des pathologies sur la pharmacocinétique. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 36-41. “

**Pons G.**“ Règles de posologie. Nomogrammes. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 48-9.“

**P. J. Dor** and J. A. Fix, "In vitro determination of disintegration time of quickdissolve tablets using a new method," *Pharm Dev Technol*, vol. 5, no. 4, pp. 575–577,(2000).

**Particularité** de l'évaluation des médicaments en pédiatrie et son application à la prescription en pédiatrie [www.ssp.hin.ch/paediatica/vol13/n3/index.htm](http://www.ssp.hin.ch/paediatica/vol13/n3/index.htm) consulté le 04/2015

**Réseau** d'investigation pédiatrique des produits de santé-Interface Inserm-SFP / Archives de pédiatrie 13 (2006) 631–637

**Réanimation** pédiatrique et néS38 onatale / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28S (2009) S37–S40(pub Elsevier Masson )

"**Report** of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children."OMS, 2008.

**Règlement** CE no 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. Journal officiel de l'Union européenne du 27 décembre 2006: L 378/1-L. 378/19.

**RCPCH/NPPG**, Royal College Of Paediatrics And Child Health/Neonatal And Paediatric Pharmacists Goup. Pocket Medicines For Children. London: British Medical Association, 2<sup>nd</sup> ed, United Kingdom **2003**

**Stohler** N, Fahnenstich H, Grünig H, Lampert M, Saxer A. Use Of „Off-Label“ And Unlicensed Drugs In The Intensive Care Units Of A Paediatric University Hospital In Switzerland. Diploma Thesis In Pharmacy At The University Of Basel, Switzerland **2003**

**S. K. El-Arini** and S. D. Clas, "Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer," *Pharm Dev Technol*, vol. 7, no. 3, pp.361–371, 2002.

**S. Micard**<sup>1</sup>, J. Bloch<sup>1</sup>, Y. Aujard<sup>2</sup>, E. Bingen<sup>3</sup>, E. Jacqz-Aigrain<sup>4</sup>, F. Brion<sup>5</sup>" Évaluation de l'utilisation des aminosides dans un hôpital pédiatrique" (pub Elsevier Masson 2010)

**S. L. Rough** and D. I. Wilson, "Extrudate fracture and spheronisation of microcrystalline cellulose pastes," *Journal of Materials Science*, vol. 40, no. 16, pp.4199–4219, 2005.

**'t Jong** G, Vulto A, de Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, van der Anker J. A Survey Of The Use Of Off-Label And Unlicensed Drugs In A Dutch Children's Hospital. *Paediatrics* **2001**; 108:1089-93

**Turner** S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use Of Off Label And Unlicensed Drugs In Paediatric Intensive Care Unit. *Lancet* **1996** ; 347: 549-50

**T. Nunn** and J. Williams, "Formulation of medicines for children," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 59, no. 6, pp. 674–676, 2005.

**Turner S**, Nunn AJ, Fielding K et al. "Adverse drug reactions to unlicensed and offlabel drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999"

**Wood N**, Marlow N, Costeloe K, Gibson A, Wilkinson A. Neurologic And Developmental Disability After Extremely Preterm Birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* **2000**; 343(6): 378-84

**Zenk K**, Challenges in providing pharmaceutical care to pediatric patients, *Am J Hosp Pharm.*, 1994, 51, 688-94

## Résumé.

**Introduction et problématique :** l'enfant est un être humain en maturation et non pas un adulte en miniature. Il est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale et à l'hôpital. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les essais cliniques permettant de mettre au point des médicaments adaptés à l'enfant en termes de posologie et de forme galénique sont compliqués et surtout peu rentables pour les firmes pharmaceutiques. Des incitations financières et des obligations réglementaires sont instituées par les autorités sanitaires internationales pour leur réalisation.

**Objectif :** conduire une enquête à la pharmacie de l'hôpital Hassiba BENBOUALI relevant du CHU de Blida sur les besoins en médicaments pédiatriques en termes de classe thérapeutique, de formes galéniques, de dosage, des posologies et de préparations hospitalières. D'autre part, faire une analyse sur les possibilités de corrections aux dosages pédiatriques en fonction de la stabilité des médicaments qui dépend de leurs formes et de leurs compositions excipients.

**Matériel et méthode :** identifier les médicaments pédiatriques de la clinique Hassiba Benbouali du CHU Blida et calculer le pourcentage des médicaments enregistrés dans des monographies officielles pour enfant. Calculer le pourcentage (%) d'administration des médicaments par voie parentérale et les médicaments administrés par voie orale et identifier le Top 20 des médicaments les plus utilisés par la voie parentérale et comparez au Top 20 des « HUG ». Récolter l'information sur les actes de préparation éventuels à la pharmacie de HBB et statuer sur la conformité des actes de dilution des comprimés par écrasement, ajout de diluant et mis sous forme de gélules.

**Résultats et Discussion:** La majorité des spécialités (66.7%) prescrites au service de pédiatrie (fig.2) de l'hôpital HBB sont indiquées pour « enfant », que 24.5% des médicaments étaient administrés aux enfants sans qu'ils n'aient fait l'objet d'une étude clinique pédiatrique. Par contre, 8.8% des médicaments administrés aux enfants étaient contre indiqués. La prévalence de l'administration par la voie parentérale est supérieure à la voie orale. Le Top 20 des médicaments injectables de l'unité HBB a montré que les pathologies dominantes au CHU HBB sont surtout les maladies infectieuses avec une fréquence élevée de l'administration des antibiotiques ce qui aggrave la problématique de la multirésistance aux antibiotiques. Par ailleurs, les très rares préparations magistrales réalisées par les pharmaciens hospitaliers nous n'avons observé dans la région du centre que celles du CHU Beni Messous, la pharmacie du CHU HBB ne réalisant pas de préparations hospitalières. Ces préparations magistrales ne sont pas toujours conformes et n'apportent pas toujours l'efficacité et la sécurité exigées pour les médicaments.

**Conclusion :** la problématique de la sécurisation des médicaments pédiatriques par la mise au point de forme galénique et de dosages adaptés à l'enfant se pose en Algérie comme dans les autres pays du monde. Nous recommandons sa prise en charge par les autorités sanitaires et le développement de préparations hospitalières pédiatriques conformes aux BPPH.

## Résumé.

**Introduction et problématique :** l'enfant est un être humain en maturation et non pas un adulte en miniature. Il est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale et à l'hôpital. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les essais cliniques permettant de mettre au point des médicaments adaptés à l'enfant en termes de posologie et de forme galénique sont compliqués et surtout peu rentables pour les firmes pharmaceutiques. Des incitations financières et des obligations réglementaires sont instituées par les autorités sanitaires internationales pour leur réalisation.

**Objectif :** conduire une enquête à la pharmacie de l'hôpital Hassiba BENBOUALI relevant du CHU de Blida sur les besoins en médicaments pédiatriques en termes de classe thérapeutique, de formes galéniques, de dosage, des posologies et de préparations hospitalières. D'autre part, faire une analyse sur les possibilités de corrections aux dosages pédiatriques en fonction de la stabilité des médicaments qui dépend de leurs formes et de leurs compositions excipients.

**Matériel et méthode :** identifier les médicaments pédiatriques de la clinique Hassiba Benbouali du CHU Blida et calculer le pourcentage des médicaments enregistrés dans des monographies officielles pour enfant. Calculer le pourcentage (%) d'administration des médicaments par voie parentérales et les médicaments administrés par voie orale et identifier le Top 20 des médicaments les plus utilisés par la voie parentérale et comparez au Top 20 des « HUG ». Récolter l'information sur les actes de préparation éventuels à la pharmacie de HBB et statuer sur la conformité des actes de dilution des comprimés par écrasement, ajout de diluant et mis sous forme de gélules.

**Résultats et Discussion:** La majorité des spécialités (66.7%) prescrites au service de pédiatrie (fig.2) de l'hôpital HBB sont indiquées pour « enfant ». que 24.5% des médicaments étaient administrés aux enfants sans qu'ils n'aient fait l'objet d'une étude clinique pédiatrique. Par contre, 8.8% des médicaments administrés aux enfants étaient contre indiqués. La prévalence de l'administration par la voie parentérale est supérieure à la voie orale. Le Top 20 des médicaments injectables de l'unité HBB a montré que les pathologies dominantes au CHU HBB sont surtout les maladies infectieuses avec une fréquence élevée de l'administration des antibiotiques ce qui aggrave la problématique de la multirésistance aux antibiotiques. Par ailleurs, les très rares préparations magistrales réalisées par les pharmaciens hospitaliers nous n'avons observé dans la région du centre que celles du CHU Beni Messous, la pharmacie du CHU HBB ne réalisant pas de préparations hospitalières. Ces préparations magistrales ne sont pas toujours conformes et n'apportent pas toujours l'efficacité et la sécurité exigées pour les médicaments.

**Conclusion :** la problématique de la sécurisation des médicaments pédiatriques par la mise au point de forme galénique et de dosages adaptés à l'enfant se pose en Algérie comme dans les autres pays du monde. Nous recommandons sa prise en charge par les autorités sanitaires et le développement de préparations hospitalières pédiatriques conformes aux BPPH.