

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA 1-
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thème :

ETAT DES LIEUX ET LA SECURISATION DE LA
DISPENSATION DES MEDICAMENTS PER OS A LA
POPULATION PEDIATRIQUE

Mémoire de fin d'étude :

PRESENTE EN VUE DE LOBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : Juillet 2021

MOTS CLES

Pédiatrie, Formes galéniques per os, Prescription hors AMM, Erreurs médicamenteuses évitables

Présenté par

- **CHERRAIRI Fatma Zohra**

Encadré par :

- **REGGABI Ferial** –Pharmacienne – Maitre Assistante en Biophysique

Examiné par :

- **MAHFOUD Mohamed** -président de jury-

Maitre-assistant hospitalo-universitaire en Microbiologie –CHU Frantz Fanon- BLIDA.

- **GUERFI Bahdja**

Maitre-assistant en Chimie thérapeutique.

- **BELAIDI Farah**

Maitre-assistant en Chimie analytique.

REMERCIEMENT

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les personnes qui, au sein de la faculté ou dans le monde professionnel, m'ont apporté leur aide et leur soutien dans la réussite de mes études.

AUX MEMBRES DE JURY :

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt que vous y avez porté, veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude, et mon plus profond respect.

A MON ENCADREUR DE THESE :

MADAME LE DOCTEUR REGGABI FERIEL :

Merci pour vos relectures nombreuses et attentives de ce travail. Merci pour vos conseils avisés et votre disponibilité. Vous m'avez permis de réaliser un travail dont je suis fière. Recevez le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur ALIOUSALAH Ilhem

Pour m'avoir accueilli très tôt dans votre officine, et donné l'envie d'exercer votre métier. Pour m'avoir toujours formée et aiguillée dans mes choix, avec patience et sympathie.

A ceux qui ont participé à ce travail et sans qui il n'aurait pas abouti : les pharmaciennes de PUI du CHU Douera. Les internes en médecine au niveau du HDJ pédiatrie, pour leur intérêt et le temps investi dans ce projet.

Je remercie également toute l'équipe de la pharmacie ALIOUSALAH, pour m'avoir toujours réservé un accueil très chaleureux et m'avoir toujours aidée et soutenue tout au long de mes études.

À mes parents, mes sœurs et mes frères :

Maman, je vous aime tant ! Je ne saurais vous remercier assez pour votre amour, et vos sacrifices qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui, Docteur en Pharmacie.

À Ahlem, notre premier Médecin interniste, notre aînée et notre modèle. À Nesrine, notre ingénieur d'état en informatique. À notre courageuse chimiste Mouna. Et à Fedwa notre futur ingénieur en aéronautique. Mes chères sœurs, je suis fière de ce que nous sommes devenus. Pour notre complicité et les bons moments que nous avons passés ensemble, Pour avoir toujours été à mes côtés. Je vous souhaite le meilleur pour la suite de vos études et de vos vies.

A mes neveux Anis et Iyed, ma nièce Mirel les plus chers de ma vie.

A mes amies : Yasmine, Kheira, Safia, Amani, Sihem, Selma, Hadjer. Pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	1
CHAPITRE 01 : GENERALITE SUR LA POPULATION PEDIATRIQUE :	2
1. SPECIFICITES DE LA POPULATION PEDIATRIQUE	3
1.1. DEFINITION DE LA PEDIATRIE.....	3
1.2. EVOLUTION ET DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT :	3
1.3. PARTICULARITES DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES EN PEDIATRIE :	4
1.3.1. Particularités de l'absorption et de biodisponibilité :	4
1.3.2. Particularités de la distribution :	5
1.3.3. Particularités de métabolisme hépatique :	7
1.3.4. Particularités de l'élimination rénale	8
1.3.5. Tolérance médicamenteuse de la population pédiatrique :	9
1.4. PARTICULARITES PHARMACODYNAMIQUES EN PEDIATRIE :	10
2. DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA PRISE EN CHARGE :	12
2.1. DIFFICULTES DE LA PRESCRIPTION / LA DELIVRANCE / L'ADMINISTRATION.....	13
2.2. ERREURS MEDICAMENTEUSES	14
CHAPITRE 02 : CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES	16
1. GALENIQUE DES FORMES ORALES :	17
1.1. FORMES ORALES LIQUIDES :	17
1.1.1. Solutions buvables/Gouttes buvables :	18
1.1.2. Sirops	18
1.1.3. Suspensions buvables	18
1.1.4. Emulsions :	19
1.2. FORMES ORALES SOLIDES :	19
1.2.1. Comprimés :	20
1.2.2. Comprimés orodispersibles :	20
1.2.3. Gélules :	20
1.2.4. Granulés, poudres orales et préparations multiparticulaires :	21
1.2.5. Formes effervescentes :	22
1.3. EXCIPIENTS	22
1.4. ADAPTATION DE LA FORME GALENIQUE :	24
2. DIFFICULTES DE LA PRESCRIPTION :	25
2.1. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	25
2.1.1. Autorisation de Mise sur le Marché et le parcours d'un médicament :	25
2.1.2. Procédures d'autorisation de mise sur le marché	27
2.1.3. Définition et statut juridique d'un médicament pédiatrique :	27
2.1.4. Essais cliniques en pédiatrie	28
2.1.5. Aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie	30
2.2. TROP DE PRESCRIPTION HORS AMM	31
2.2.1. Médicaments prescrits hors AMM et médicaments non autorisés :	31
2.2.2. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en Algérie	33
2.2.3. Rareté des médicaments pédiatriques et recours aux prescriptions hors AMM	34
2.3. REGLEMENTATION PEDIATRIQUE :	37
2.3.1. Règlement européen :	37
2.3.2. Objectifs du règlement européen sur les médicaments pédiatriques	37

2.3.3.	Comité pédiatrique.....	38
2.3.4.	Impact et avantages du règlement :	38
2.4.	PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ L'ENFANT :	39
2.4.1.	Choix du médicament à prescrire	39
2.4.2.	Règles de prescription	40
2.4.3.	Pour la pratique hospitalière :.....	41
3.	ADAPTATION DES POSOLOGIES :	41
3.1.	POSOLOGIE ET ADAPTATION DE POSOLOGIE :	41
3.2.	DETERMINATION DE LA POSOLOGIE EN PEDIATRIE :.....	41
3.3.	ADAPTATION DES POSOLOGIES ET LA POSSIBILITE D'ERREUR :.....	42
4.	DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION EN PEDIATRIE :	45
4.1.	VARIABILITE DES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION.....	45
4.2.	DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION ET ERREURS MEDICAMENTEUSES :.....	49
4.3.	PREMIERES VICTIMES : LES NOURRISSONS ET LES ENFANTS DE 2 A 11 ANS	49
4.4.	SECURISATION DE L'UTILISATION DE DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION PER OS	50
4.4.1.	Recommandations aux industriels pharmaceutiques :.....	50
4.4.2.	Recommandations aux professionnels de santé :	51
4.4.3.	Conseils aux patients, leurs parents et leurs proches.....	51
4.5.	SPECIFICITE D'UN DISPOSITIF D'ADMINISTRATION :	51
CHAPITRE 03 : SECURISATION DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS PER OS A LA POPULATION PEDIATRIQUE.....		53
1.	ETAT DES LIEUX AU NIVEAU HOSPITALIER	54
1.1.	CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	54
1.2.	MATERIELS ET METHODES	54
1.3.	RESULTATS	54
2.	ETAT DES LIEUX AU NIVEAU OFFICINAL.....	55
2.1.	CONTEXTE ET OBJECTIF	55
2.2.	MATERIELS ET METHODES	56
2.3.	RESULTATS	56
2.3.1.	Description de la population étudiée.....	56
2.3.2.	Médicaments dispensés lors de l'étude.....	56
2.4.	EVALUATION ET DISCUSSION	59
3.	MESURES PROPOSEES POUR LA SECURISATION DE LA DISPENSATION	60
3.1.	PRESCRIPTION.....	60
3.2.	DISPENSATION	61
3.3.	CONSEILS DU BON USAGE	62
CONCLUSION		64
RESUME :		I
ABSTRACT:.....		II
الملخص		III
ANNEXE 1 : EXEMPLE D'UNE AFFICHETTE DE CAMPAGNE DE SENSIBILISATION PUBLIEE PAR L'ANSM FRANÇAISES « NE VOUS MELANGEZ PAS LES PIPETTES ».....		IV
ANNEXE 2 : LES EXCIPIENTS LIQUIDES AROMATISES DITES VEHICULES DE SUSPENSIONS BUVABLES TYPES ORA-SWEET®:.....		V

ANNEXE 3 : SECURISATION DE L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS : ADMINISTRATION EN PEDIATRIE ...VI
BIBLIOGRAPHIEVIII

LISTE DES ABREVIATIONS :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

ATU : Autorisation Temporaire d'utilisation

CAT : Conduite à Tenir

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COPD : Comité Pédiatrique

c.a.c : cuillère à café

c.a.s : cuillère à soupe

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EM : Erreur Médicamenteuse

EIM : Evènements Iatrogènes Médicamenteux

EI : Effets Indésirables

ENDIC: European Network for Drug Investigation in Children

EMA : European Medicines Agency

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PECM : Prise En Charge Médicamenteuse

PUMA : Pediatric Use Marketing Authorisation

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

RTU : Recommandation Temporaire d'utilisation

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ODT : OroDispersible Tablets

PA : Principe Actif

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

HDJ : Hôpital de jour

LISTE DES FIGURES

ERREUR ! AUCUN NOM DE FICHIER N'A ETE SPECIFIE DANS LE RENVOI DE DOCUMENT A LA PAGE 1

FIGURE 01 : LES VARIATIONS DES FONCTIONS GASTRO-INTESTINALES EN FONCTION D'AGE EN PEDIATRIE	5
FIGURE02 : REPARTITION DES SITES DE DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'AGE	6
FIGURE 03 : ACTIVITES DES CYTOCHROMES ET DE L'UDP-GLUCURONOTRANSTERASE EN FONCTION DE L'AGE.	7
FIGURE 04 : AQUISITION DE LA FONCTION RENALE D'APRES KEARNS (KEARNS ET AL. 2003).....	9
FIGURE 05 : MODIFICATIONS HYPOTHETIQUES DE LA REPOSE PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT PAR RAPPORT AUX ADULTES D'APRES MULLA (MULLA 2010).....	11
FIGURE 06 : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DANS UN ETABLISSEMENT DISPOSANT D'UNE PUI.....	12
FIGURE 07 : DIAGRAMME DE VENN MONTRANT LA RELATION ENTRE LES EVENEMENTS IND2SIRABLES MEDICAMENTEUX, LES EFFETS INDISIRABLES ET LES ERREURS MEDICAMENTEUSES MODIFES D'APRES FERNER (FERNER ET ARONSON 2006) [61].....	14
FIGURE 08 : LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT D'APRES LES ENTREPRISES DES MEDICAMENTS.....	26
FIGURE09 : LE PLAN D'UNE PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ L'ENFANT.....	39
FIGURE 10 : UN PRINCIPE D'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE SELON LE POIDS EN PEDIATRIE QUI IGNORE LES VARIATIONS DES PARAMETRES PHARMACOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT.	42
FIGURE 11 : LES VALEURS DE LA POSOLIGIE DU PARACETAMOL PAR PRISE EN FONCTION DU POIDS DU PATIENT EN PEDIATRIE	43
FIGURE 12 : PIPETTE GRADUEE EN ML.....	45
FIGURE 13 : PIPETTE GRADUEE EN MG	46
FIGURE 14 : PIPETTE GRADUEE EN KG.....	46
FIGURE 15 : PIPETTE COMPTE-GOUTTES.....	47
FIGURE 16 : GODET DOSEUR GRADUE EN ML	47
FIGURE 17 : FLACON COMPTR-GOUTTE	47
FIGURE 18 : CUILLERE MESURE GRADUEE EN ML	48
FIGURE 19 : LA PIPETTE DOSEUSE AVEC 4 TROUS A LA BASE FOURNIE AVEC XYDOL MERINAL	50
FIGURE 20 : UN CAS TYPE DE LA SPECIFICITE D'UN DISPOSITIF D'ADMINISTRATION POUR SON MEDICAMENT	52
FIGURE 21 : REPARTITION DE 76 PRESCRIPTIONS NON IDEALES AU NIVEAU DU SERVICE DE PEDIATRIE AU NIVEAU DU CHU DOUERA.....	55
FIGURE 22 : REPARTITION DES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES ORALES DELIVREES A LA POPULATION PEDIATRIQUE (N= 485, NOMBRE TOTAL DE FORMES GALENIQUES ORALES DISPENSEES)	58

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 01 : LES EXCIPIENTS ET TOXICITE CHEZ L'ENFANT. [55]	23
TABLEAU 02 : L'ADAPTATION DES FORMES GALENIQUES ORALES AUX CATEGORIES D'AGE EN PEDIATRIE	24
TABLEAU 03 : LES DOSES HABITUELLES DE MIDAZOLAM INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT DES CONVULSIONS FEBRILES, CLASSEES PAR TRANCHE D'AGE.	43
TABLEAU 04 : LES MEDICAMENTS LES PLUS UTILISES PER OS EN URGENCES PEDIATRIQUES	44
TABLEAU 05 : DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION MEDICAUX UTILISES DANS LA POPULATION PEDIATRIQUE	48
TABLEAU 06 : LA DISPENSATION MEDICAMENTEUSE AU NIVEAU DE L'OFFICINE AUX DIFFERENTES SOUS POPULATIONS PEDIATRIQUE	56
TABLEAU 07 : TABLEAU RECAPITULATIF DES DISPENSATIONS MARS-MAI 2021	56
TABLEAU 08 : LA DISPENSATION DES DIFFERENTES FORMES ORALES A LA POPULATION PEDIATRIQUE AU NIVEAU DE L'OFFICINE DANS 3 MOIS	58
TABLEAU 09 : LES DIFFERENTS DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION FOURNIS AVEC LES SPECIALITES BUVABLES DISPONIBLES AU NIVEAU DE L'OFFICINE (46 SPECIALITES)	59

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 01 : Exemple d'une affiche de Campagne de sensibilisation publiée par l'ANSM françaises « Ne vous mélangez pas les pipettes »

ANNEXE 02 : Les excipients liquides aromatisés dites véhicules de suspensions buvables types Ora-Sweet® :

ANNEXE 03 : Sécurisation de l'administration des médicaments : administration en pédiatrie

INTRODUCTION :

La carence en médicaments pédiatriques est un sujet d'actualité. Malgré les différentes réglementations incitant les industriels à développer des médicaments pédiatriques, les besoins en ces médicaments sont loin d'être couverts. Alors les professionnels de santé sont confrontés à des difficultés de prise en charge médicamenteuse adéquate.

Pour ces raisons, la population pédiatrique est une population où le risque iatrogène est particulièrement élevé. En effet, plusieurs facteurs de risque d'erreurs médicamenteuses sont spécifiques à cette population : l'absence des essais cliniques permettant l'obtention d'AMM, l'absence de formulations, dosage et formes galéniques adaptées, la nécessité de calculer les posologies en fonction de poids et/ou la surface corporelle.

Ces problématiques sont très présentes en milieu hospitalier, mais également en ambulatoire. Alors le personnel pharmaceutique est confronté aux difficultés de dispensation des médicaments prescrits aux enfants : dispositifs d'administration non adaptés ou absents, ouverture de gélules, écrasement des comprimés...

L'objectif de mon travail est d'établir un état des lieux de dispensation des médicaments per os à la population pédiatrique de manière à identifier les situations à risques lors de l'administration afin de mettre en place, dans un deuxième temps, les mesures visant à sécuriser cette dispensation.

Ce travail vise à répondre aux problématiques mentionnées. La première partie comporte deux chapitres, où on explique les données générales sur les différences pharmacologiques existantes entre les adultes et les enfants abordant l'administration des médicaments par voie orale, et les risques des erreurs médicamenteuses. Aussi que la galénique pédiatrique, et les particularités des essais cliniques en pédiatrie,

Une deuxième partie présentera l'état des lieux réalisé sur une durée de quatre mois répartie en : un mois au niveau du service de pédiatrie CHU Djillali Bounaâma Douera et 3 mois au niveau d'une pharmacie officine. Nous proposerons ensuite des pistes de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

Chapitre 01 : GENERALITE SUR LA POPULATION PEDIATRIQUE :

1. Spécificités de la population pédiatrique

1.1. Définition de la pédiatrie

La pédiatrie est une branche spécialisée de la médecine qui étudie le développement psychomoteur et physiologique normal de l'enfant, ainsi que toute la pathologie qui y a trait (maladies infantiles), de la naissance à la période postpubertaire où il devient adulte ; c'est la médecine des enfants.

La pédiatrie est différente de la médecine générale puisque s'adressant spécialement à un organisme en développement et en transformation permanente. La précocité du diagnostic et de traitement est ici, encore plus qu'ailleurs, vitale pour la santé future de l'enfant et déterminante pour le pronostic.

1.2. Evolution et développement de l'enfant :

En Algérie 29.58% de la population sont des enfants [70]

Les professionnels de santé qui travaillent en pédiatrie sont confrontés à une grande hétérogénéité de patients :

- Âge variant de 1 jour à 18 ans,
- Âge gestationnel des nouveau-nés variant de 24 à 42 semaines,
- Clairance à la créatinine pouvant osciller entre 10 et 200 ml/min
- Poids de 500 g voire moins évoluant jusqu'à plus de 60 kg...

Cette population été divisée en sous-populations, en basant sur la classification de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation, afin de tenir compte de développement et de la pharmacologie chez l'enfant :

- Prématurés : naissance avant 37 semaines d'aménorrhées.
- Nouveau-nés : de la naissance à 1 mois.
- Nourrissons : de 1 mois à 2 ans.
- Enfants : de plus de 2 ans à 11 ans.
- Adolescents : de 12 à 18 ans.

De plus, dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, la catégorie enfant est subdivisée en enfants préscolarisés (de 2 à 5 ans) et enfants scolarisés (de 6 à 11 ans) en fonction de leur capacité ou non d'avaler les formes orales solides (gélules, capsules molles et comprimés).

La limite supérieure est variable selon les régions du monde. En France et dans l'Union Européenne, la population pédiatrique regroupe les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 17 ans inclus; aux Etats-Unis, la limite est de 21 ans.

1.3. Particularités des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie :

Des accidents graves ont attiré l'attention sur le fait que l'organisme d'un enfant, en particulier du fœtus et du nouveau-né, ne traite pas les xénobiotiques de la même manière que l'organisme d'un adulte.

L'enfant est un organisme humain en maturation. L'administration d'une dose adulte proportionnelle au poids de l'enfant d'un médicament ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre équivalente car l'enfant n'est pas un adulte en miniature. Il se distingue non seulement par la taille mais également par son état de croissance, la maturation fonctionnelle rapide des différents organes et des transformations physiologiques. C'est pourquoi l'adaptation de la posologie doit se faire également en fonction de la tranche d'âge.

Ces modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption du médicament, sa distribution, son métabolisme et son élimination. Elles requièrent une attention particulière en raison des changements liés au développement de l'enfant.

1.3.1. Particularités de l'absorption et de biodisponibilité :

La plupart des médicaments sont administrés per os chez la population pédiatrique, et leur absorption sera influencée par plusieurs facteurs de la fonction gastro intestinale qui se varient selon l'âge de l'enfant (figure 01).

La production de l'acide chlorhydrique est faible à inexistante à une semaine, tandis qu'elle est bien présente à l'âge de 5 ans. Concernant le pH de l'estomac d'un nouveau-né, il est élevé (pratiquement neutre), qui va diminuer lentement chez un nourrisson jusqu'à des valeurs entre 4 et 2, puis, il rejoint la valeur d'adulte environ l'âge de 3 ans.

Le temps de vidange gastrique est retardé chez les nouveau-nés et atteint les valeurs adultes dans les 6 – 8 premiers mois de vie.

Le temps de transit intestinal est ralenti chez les nouveau-nés à cause d'un péristaltisme réduit et irrégulier mais il est accéléré chez les nourrissons en raison d'une augmentation de la motilité intestinale.

D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle dans l'absorption des médicaments comme l'incompatibilité de la muqueuse intestinale qui conduit à une augmentation de la perméabilité, une fonction biliaire immature, une réduction de l'effet de premier passage hépatique, une flore intestinale immature, et aussi les systèmes de transport actifs et passifs qui ne sont pas totalement développés jusqu'au l'âge de 4 mois .

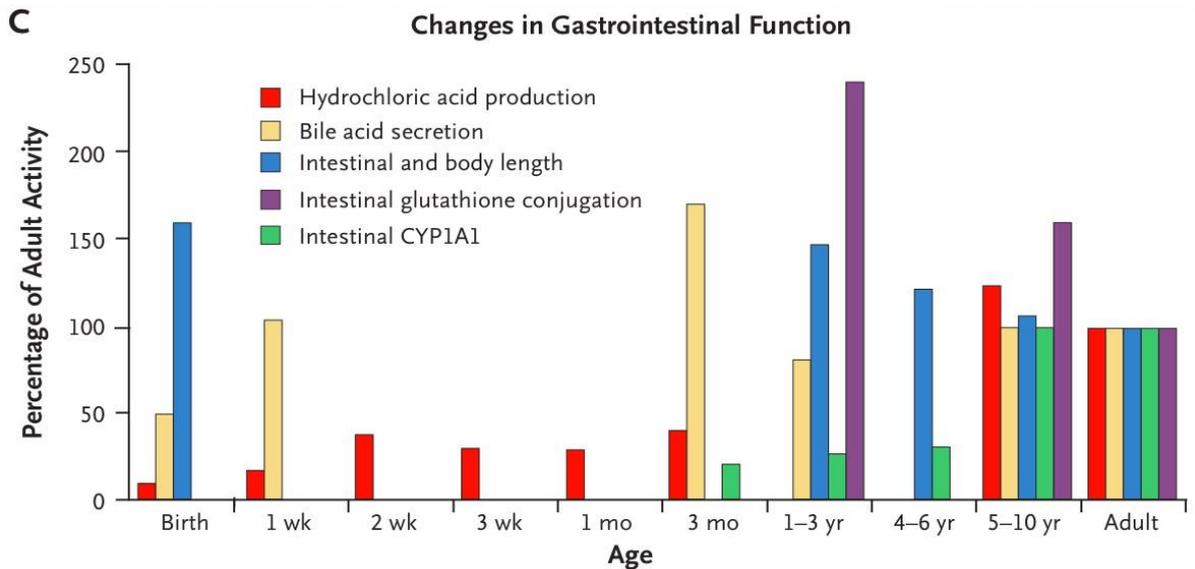


FIGURE 01 : LES VARIATIONS DES FONCTIONS GASTRO-INTESTINALES EN FONCTION D'AGE EN PEDIATRIE

Ainsi, la biodisponibilité et le taux de résorption d'un médicament peuvent être influencés par ces facteurs et alors, ils vont conditionner la durée et l'intensité de l'effet thérapeutique chez l'enfant.

En générale la biodisponibilité des acides faibles (phénobarbital, phénytoïne) et des molécules lipophiles est diminuée alors que celle des molécules instables en milieu acide (benzylpénicilline, érythromycine...), des molécules basiques et celles avec un effet de premier passage important est augmentée.

La vitesse de la résorption intestinale réduite chez le nouveau-né laisse prévoir pour les médicaments à temps de demi-vies courtes, une réduction de la concentration maximale et un retard de T_{max} .

1.3.2. Particularités de la distribution :

1.3.2.1. Taille des compartiments :

A la naissance, le nouveau-né présente un compartiment hydrique important, correspond de 75% à 80 % du son poids corporel total (85% pour un prématuré). ce compartiment atteindra les valeurs adultes dès la première année de vie, soit 60% du poids total. L'eau extracellulaire représente environ 45% à la naissance et diminue au cours des premières années de vie pour atteindre 15% à l'âge adulte. Certains médicaments comme la digoxine ou la pénicilline G se répartissent dans cet espace extracellulaire et présentent ainsi un volume de distribution plus grand que chez l'adulte. Il faudra donc donner une dose par poids corporel suffisamment élevée, pour qu'un pic plasmatique efficace puisse être atteint. Les variations des volumes liquidiens sont en étroite corrélation avec les modifications de la surface corporelle, de sorte que celle-ci est souvent utilisée pour déterminer la posologie appropriée.

En ce qui concerne le compartiment adipeux, la graisse varie selon la façon suivante : elle représente environ 15% du poids du nouveau-né (1% chez le prématuré). Elle augmente jusqu'à

30% vers 9 mois, diminue ensuite et représente environ 25% du poids du corps vers 10 ans, puis 10-15% vers 20 ans. (figure 02)

D'une manière générale pour les molécules hydrophiles le volume de distribution est augmenté. En revanche, il y a peu de changements pour les molécules lipophiles.

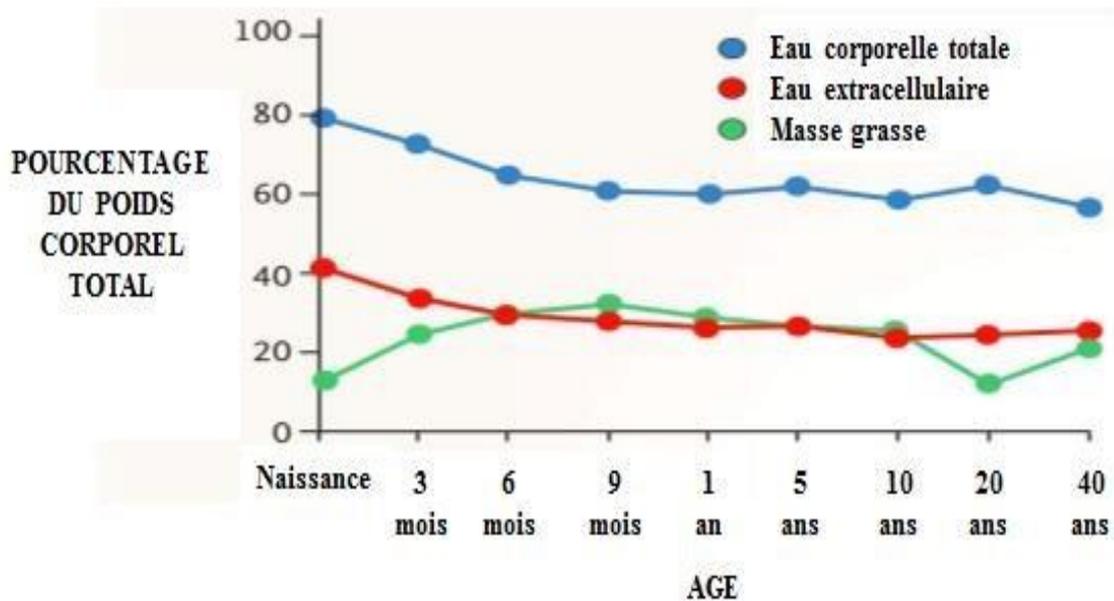


FIGURE02 : REPARTITION DES SITES DE DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'AGE

1.3.2.2. Fixation aux protéines plasmatiques

La liaison moindre des médicaments aux protéines chez le nouveau-né et le nourrisson s'explique par la réduction de la concentration et de l'affinité aux protéines plasmatiques totales telles que l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéines, mais aussi par la compétition des acides gras non estérifiés et de la bilirubinémie (élevée en période néonatale).

Ceci entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments qui en résulte se normalise au cours de la première année de vie pour les quelques médicaments étudiés. La sensibilité accrue du nouveau-né qui en découle peut se manifester par un ictère, ou une aggravation d'un ictère déjà présent. Un déplacement possible de la bilirubine de ses sites de liaison par les médicaments prescrits à forte liaison aux protéines plasmatiques (Sulfamides, Ceftriaxone) en est responsable. C'est pour cette raison que ces médicaments doivent être évités chez les nouveau-nés et les nourrissons.

1.3.2.3. La barrière hémato-encéphalique :

Elle n'est pas très efficace chez le nouveau-né. La pénétration intracérébrale de substances lipophiles comme les anesthésiques, les sédatifs tels que la morphine, les barbituriques ou les tétracyclines est accélérée dans les premiers mois de vie, ce qui peut avoir pour conséquence une augmentation de la toxicité de ces substances.

1.3.3. Particularités de métabolisme hépatique :

La clairance hépatique est déterminée par le flux sanguin hépatique, le métabolisme hépatique et les systèmes de transport hépatique.

À la naissance, les enzymes de phase I de détoxification (cytochromes 3A, 2B, 2D, 1A qui sont responsables de l'oxydation, la réduction, et l'hydrolyse) et de phase II de de solubilisation (glucuroconjugaison, conjugaison au glutathion et au glycocolle, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation) sont immatures, cette immaturité est bien documentée . Le développement de ces enzymes varie beaucoup selon les nouveau-nés et peut être retardé en cas de prématurité. De plus, chaque isoenzyme a un profil de maturation unique (Figure 3) :

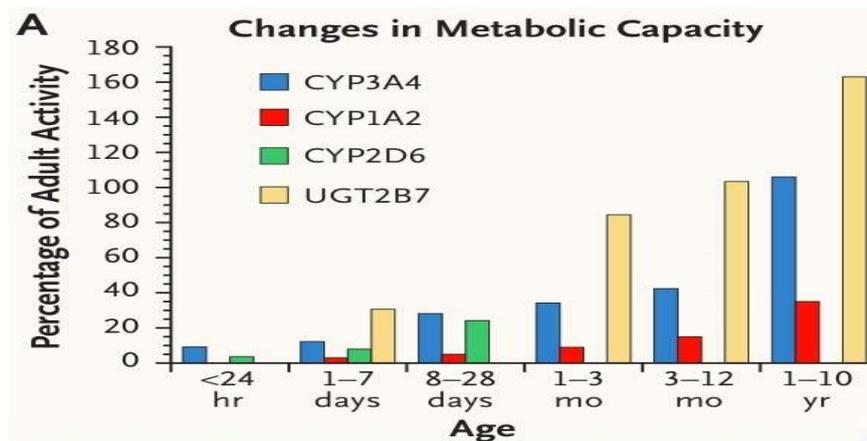


FIGURE 03 : ACTIVITES DES CYTOCHROMES ET DE L'UDP-GLUCURONOTRANSTERASE EN FONCTION DE L'AGE.

Le CYP3A7 est le cytochrome P450 majeur chez le fœtus (entre 30 et 50%) mais il disparaît après la naissance au profit d'une augmentation de l'activité du CYP3A4 et 2D6 qui apparaît durant la première semaine de vie alors que le cytochrome 1A2 est le dernier à apparaître entre 1 et 3 mois de vie.

En général chez le nourrisson et l'enfant, l'activité métabolique est importante et se traduit par une clairance plus élevée que chez l'adulte, et une diminution de $t_{1/2}$, d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires après la période néonatale.

L'âge de transition entre le statut d'hypométaboliseur constant du nouveau-né et celui d'hypermétaboliseur du nourrisson ou de l'enfant est établi pour quelques médicaments (caféine vers deux mois d'âge post natal).

Le foie immature ne peut hydroxyler le diazépam dont la demi-vie normale de 17 heures pour un foie fonctionnel est augmentée à 75 heures chez le nouveau-né. Chez le nourrisson, l'alcool déshydrogénase n'est presque pas actif, son activité à l'âge de 2 mois représente moins de 3% de celle de l'adulte. Ainsi, les médicaments contenant de l'alcool sont contre-indiqués. La clairance de la morphine augmente avec le temps, avec une demi-vie de maturation de 88,3 jours. [73]

Une étude portant sur 45 substances chez des enfants de différents âges a montré que la demi-vie d'élimination approche celle des adultes à 2 mois de vie [74] et il est admis qu'à 6 mois la plupart des enzymes hépatiques sont matures.

Pour résumer entre 0 et 6 mois, la clairance hépatique est diminuée et la demi-vie du médicament est donc augmentée exposant ainsi à un risque d'accumulation et d'intoxication. A l'inverse, chez l'enfant, la clairance hépatique peut être supérieure à celle de l'adulte (exemple : la carbamazépine dont les doses en mg/kg doivent être plus importantes chez les enfants par rapport aux adultes pour atteindre des taux plasmatiques efficaces).

Certaines voies de métabolisation sont parfaitement fonctionnelles et matures dès la naissance, telle que la sulfoconjugaison, qui semble compenser le déficit en glucuroconjugaison pour des molécules métabolisées par les deux systèmes enzymatiques

Les enfants présentant un déficit génétique de certains systèmes enzymatiques, tel que le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase, ont un risque accru de toxicité qui peut entraîner un ictère hémolytique.

1.3.4. Particularités de l'élimination rénale

Le rein est le principal organe d'élimination des médicaments et les mécanismes qui sont en jeu sont la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire. Ces mécanismes subissent une maturation postnatale mais à des vitesses différentes

1.3.4.1. Filtration glomérulaire :

La maturation de la fonction rénale commence durant la vie fœtale et est complète dans la petite enfance. L'organogénèse est complète à 34 semaines de gestation mais le débit de filtration glomérulaire augmente dans les premières semaines de vie en raison d'une augmentation du flux sanguin rénal. Chez le nouveau-né à terme, le DFG est de 2 à 4 ml/min/1,73 m² (peut être de 0,6 à 0,8 ml/min/1,73 m² chez les prématurés). Puis il va augmenter rapidement pour atteindre 70 ml/min/1,73 m² chez les nourrissons après les deux premières semaines de vie. Les valeurs adultes 100-120 ml/min/1,73m² sera atteinte vers l'âge de 12 mois, Ces variations de la maturation du système rénal sont illustrées par la gentamicine dont la clairance et la demi-vie varient de façon linéaire avec l'âge gestationnel et de façon exponentielle avec l'âge post-natal.(figure04)

En pédiatrie, la clairance de la créatinine est calculée en utilisant la formule de Schwartz :

$$Cl \text{ (ml/min)} = k \times T / \text{Créatm}$$

Avec :

- T la taille en cm
- Créatm la créatininémie en mg/dl
- k est la constante qui va varier suivant l'âge ainsi pour les:
 - Nourrissons de moins d'un an et de poids < 2,5 kg: k = 0,33 ;
 - Nourrissons de moins d'un an : k = 0,45
 - Enfants de 2 à 13 ans : k = 0,55 ;
 - Adolescents : k = 0,55 ;

- Adolescents : $k = 0,7$.

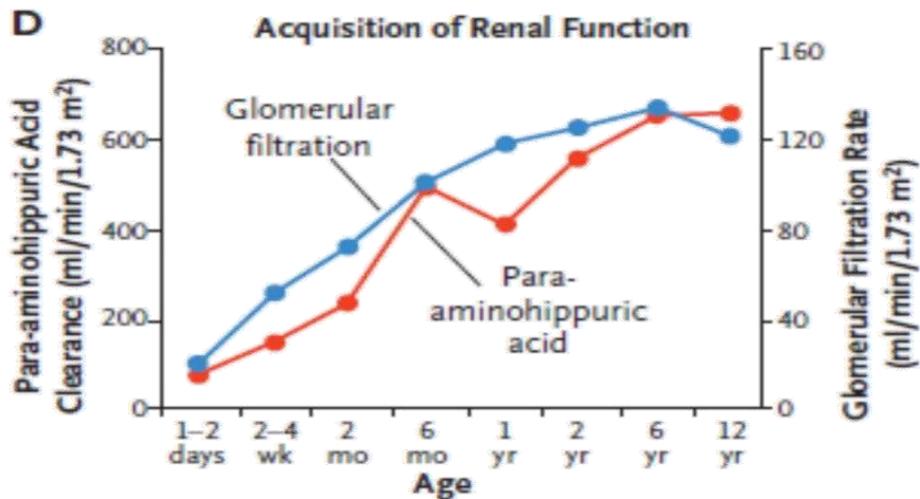


FIGURE 04 : AQUISITION DE LA FONCTION RENALE D'APRES KEARNS (Kearns et al. 2003)

1.3.4.2. Sécrétion et réabsorption tubulaire

La sécrétion tubulaire est diminuée chez le nouveau-né sa maturation prend environ 1 an. Ainsi, des molécules qui sont activement sécrétées par le tubule rénal comme le furosémide ou les pénicillines telles que l'amoxicilline voient leurs demi-vies prolongées.

La réabsorption tubulaire est relativement importante dès la naissance mais la maturation va être continue jusqu'à l'adolescence.

En conséquence, chez les enfants de moins d'un an, il faudra être vigilant avec les médicaments ayant une excrétion rénale importante par filtration ou sécrétion puisque la clairance est diminuée et donc le temps de demi-vie du médicament se verra augmenté avec un risque d'accumulation du médicament et donc de toxicité accrue pour l'organisme. C'est par exemple le cas des pénicillines, des céphalosporines et des aminosides. Dans ce cas, la cinétique des paramètres tels que la créatininémie ou l'urée est suivie de près de manière à évaluer l'évolution de la fonction rénale, particulièrement en néonatalogie. Schématiquement, la diminution de l'élimination rénale des médicaments, liée à l'immaturation de l'organe, implique l'administration de doses proportionnellement plus faibles que chez l'adulte et l'augmentation de la demi-vie d'élimination implique souvent une augmentation de l'intervalle entre les doses.

1.3.5. Tolérance médicamenteuse de la population pédiatrique :

Les phénomènes de maturation expliquent également une efficacité et une tolérance particulières de certains médicaments destinés à l'enfant. La tolérance aux médicaments est en général meilleure chez l'enfant que chez l'adulte en raison de prescriptions et Coprescriptions moins nombreuses, de polyopathologies moins fréquentes. Alors qu'il est plausible que l'utilisation hors AMM augmente le risque d'effets indésirables. Une seule étude a montré une fréquence plus élevée d'effets indésirables lorsque le médicament est utilisé hors AMM.

1.4. Particularités pharmacodynamiques en pédiatrie :

La pharmacodynamie est définie comme l'influence du médicament sur l'organisme avec d'une part les effets thérapeutiques (efficacité) et d'autre part les effets indésirables (toxicité). Lors du développement, à côté des changements des processus physiologiques affectant la pharmacocinétique, des transformations affectent également les récepteurs des cibles thérapeutiques intermédiaires de l'action pharmacologique, c'est-à-dire la pharmacodynamie, et par conséquent la réponse clinique. La pharmacodynamie développementale étudie ainsi l'impact sur l'effet pharmacologique du développement et de la maturation des structures et fonctions biologiques. Comprendre la relation pharmacodynamique– pharmacocinétique est essentiel à la compréhension de l'action des médicaments pédiatriques et à l'optimisation des schémas thérapeutiques. La figure (05) montre comment la réponse pharmacologique peut être altérée chez l'enfant par rapport à l'adulte. Ces altérations peuvent être la conséquence de changements dans l'affinité ou la densité d'un récepteur ainsi que dans la transduction du signal. Dans certains cas, récepteurs ou médiateurs peuvent être absents chez les enfants et dans ce cas aucune réponse n'est observée. Dans d'autres cas l'altération de la réponse est la conséquence de changements plus en aval, dans les voies biochimiques. Il existe également des exemples de réponses paradoxales à des médicaments reflétant les rôles différents joués par les neurotransmetteurs, récepteurs et hormones dans l'enfance par rapport à l'adulte. Cette dépendance vis-à-vis de l'âge ne s'applique pas seulement à l'effet pharmacologique souhaité mais également à la sensibilité particulière des enfants à certains médicaments comme :

- Un retard de croissance induit par les corticoïdes,
- un épaissement des os longs et une ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones et les rétinoïdes,
- des dyschromies dentaires associées aux cyclines,
- des effets paradoxaux des benzodiazépines,
- syndrome de Reye en lien avec la prise d'aspirine,
- une hypertension intracrânienne induite par la prise de vitamine A.
- un retentissement sur le développement psychomoteur causé par les psychotropes et les antiépileptiques

En conclusion, une meilleure connaissance de la relation pharmacocinétique - pharmacodynamie et de la réponse pharmacologique associée est nécessaire pour prescrire efficacement et de manière sécurisée les médicaments à la population pédiatrique. Cela passe notamment par le développement d'études cliniques capables d'évaluer cette relation. Les études cliniques doivent également permettre de déterminer la ou les formes galéniques adaptées à toutes les tranches d'âges.

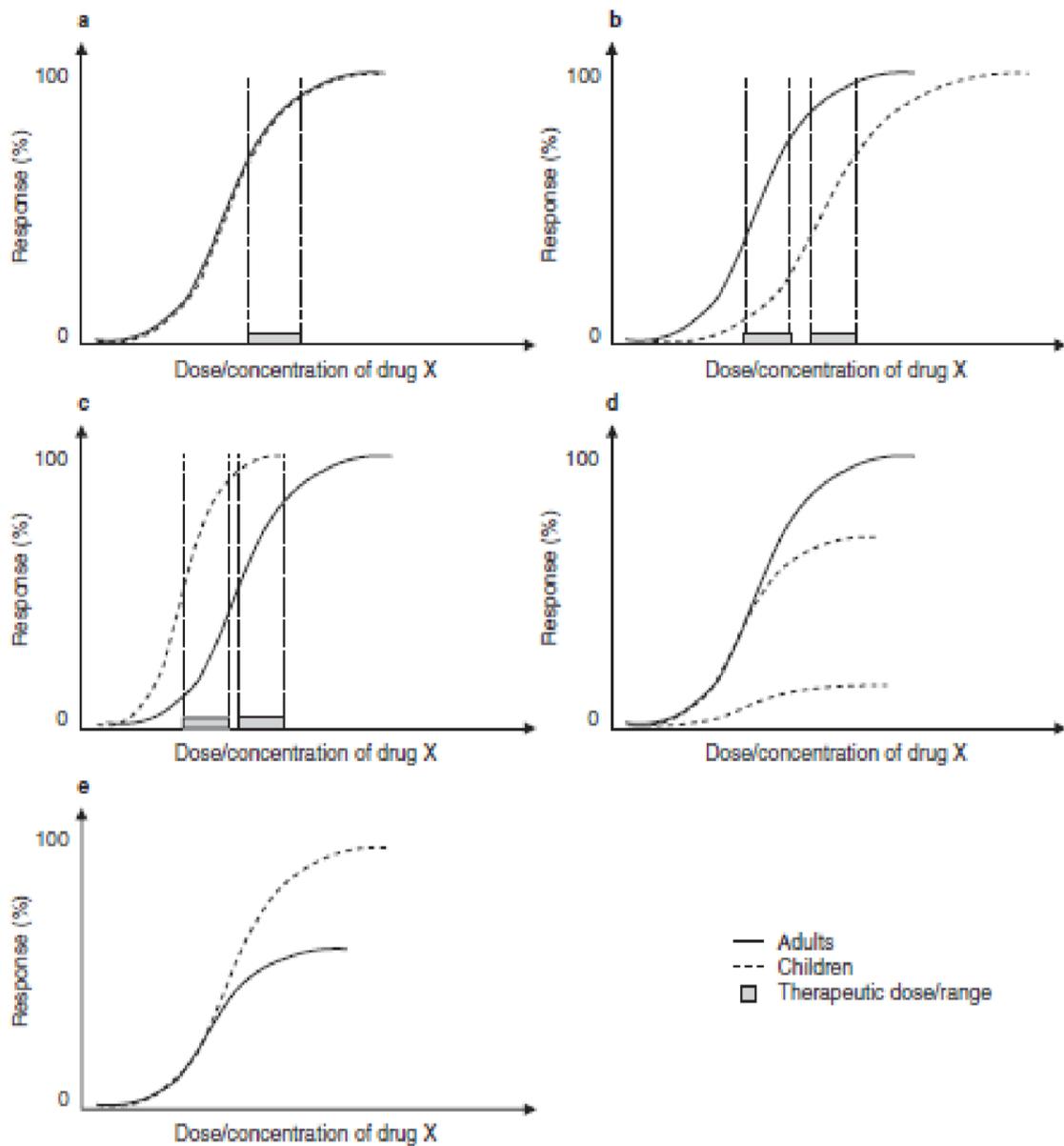


FIGURE 05 : MODIFICATIONS HYPOTHETIQUES DE LA REONSE PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT PAR RAPPORT AUX ADULTES D'APRES MULLA (Mulla 2010)

[(a) pas de changement, (b) puissance de l'effet réduite chez les enfants, (c) puissance de l'effet augmentée chez les enfants, (d) efficacité réduite (ligne supérieure) ou minimale (ligne inférieure) chez les enfants, (e) efficacité augmentée chez les enfants]

2. Difficultés rencontrées lors de la prise en charge :

Le pilotage de la prise en charge médicamenteuse est réalisé par une sous-commission de la commission médicale d'établissement, chargée du médicament et des dispositifs médicaux, qui en fixe les objectifs prioritaires, dont la prévention et la surveillance des événements indésirables évitables, susceptibles de survenir dans ce circuit.

L'organisation de la PECM (figure06) est établie selon des modalités déterminées en commun par les professionnels de la pharmacie et des secteurs d'activité clinique, avec la participation des patients. Les modalités d'organisation concernent chaque étape de la PECM, et aussi les relations entre les acteurs. Le recueil et la déclaration de tous les événements indésirables évitables sont obligatoire, aussi, l'analyse des modes de défaillances en vue de leur prévention ou de leur correction. Et à la fin le recueil d'indicateurs de la qualité du circuit.

Le circuit du médicament en établissement de santé est composé d'une série d'étapes successives, réalisées par des professionnels différents :

- La prescription qui est un acte médical
- La dispensation, un acte pharmaceutique
- L'administration, un acte infirmier ou médical

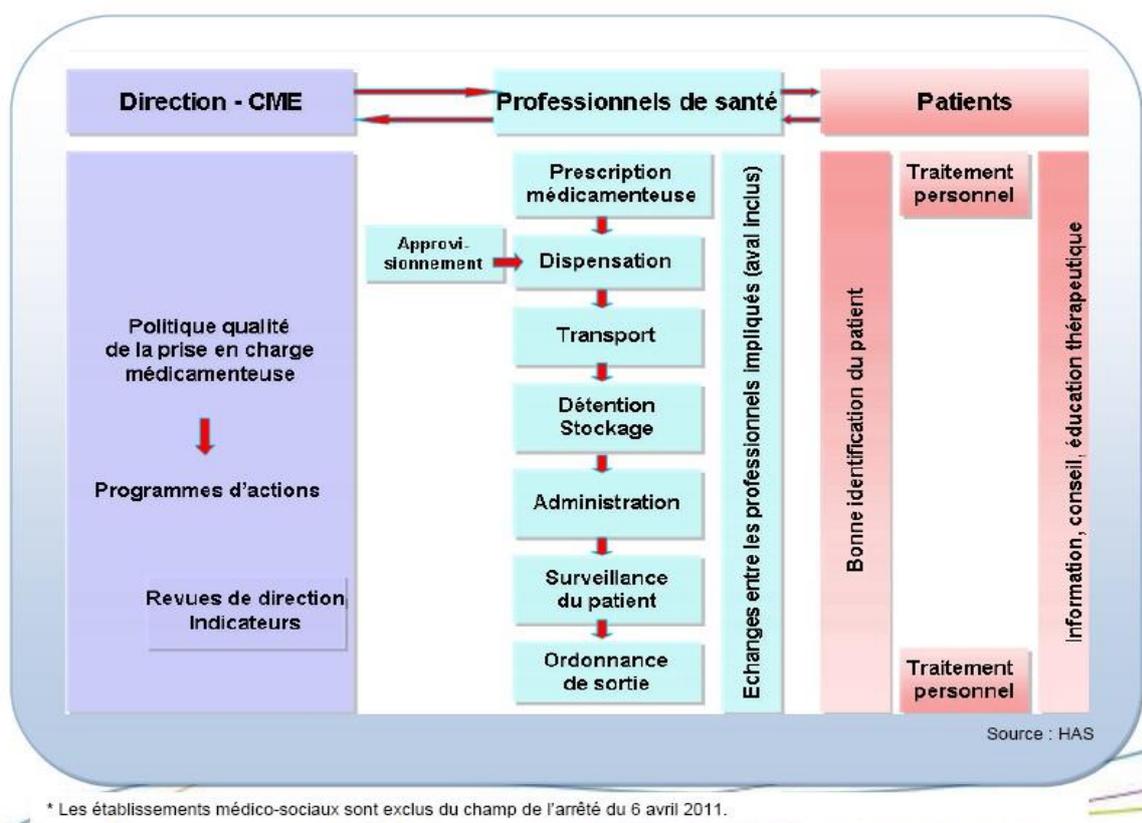


Figure 06 : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DANS UN ETABLISSEMENT DISPOSANT D'UNE PUI

2.1. Difficultés de la prescription / la délivrance / l'administration.

Chaque étape de cette PECM est une source potentielle d'erreurs qui peut engendrer des risques pour la santé de notre population.

La prescription médicamenteuse est l'un des aspects les plus complexes du travail des médecins. Elle nécessite que les cliniciens intègrent simultanément les informations relatives au patient, au processus physiopathologique et au contexte clinique afin de prescrire le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et selon la bonne voie.

La prescription pour un enfant se complique encore par la nécessité de prendre en compte le poids du patient, sa pharmacologie, la maturité des organes, leur capacité à accepter de prendre un médicament (la capacité à avaler...), et bien d'autres facteurs... Cette complexité est renforcée par la pauvreté du nombre de médicaments autorisés dans la population pédiatrique. L'utilisation de médicaments en dehors des termes de leurs autorisations, voire même de médicaments n'en possédant pas une pratique courante en pédiatrie. En absence d'alternative, certains médicaments sont utilisés chez l'enfant, sous la responsabilité du prescripteur, alors qu'ils sont théoriquement contre-indiqués du fait de l'absence de données précises ou du fait d'effets secondaires connus. Il existe 3 groupes de médicaments : les médicaments ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication, les médicaments réservés à l'adulte et les médicaments dépourvus de mention particulière chez l'enfant.

Ce sont les médicaments ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication qui doivent être choisis en priorité, ce qui ne dispense pas de s'assurer que pour l'enfant le bénéfice est supérieur au risque. L'AMM signifie seulement que le médicament est efficace dans cette indication, mais ne situe pas le médicament par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication. Une contre-indication fondée sur un risque réel chez l'enfant, dû au principe actif, ne doit jamais être outrepassée. L'absence d'indication pédiatrique conduit souvent à une contre-indication relative, et le prescripteur doit pouvoir justifier, en cas d'effet indésirable ou d'inefficacité, de l'intérêt attendu du médicament à partir de critères scientifiques. L'absence de posologie pédiatrique oblige le prescripteur à choisir la posologie admise par la communauté scientifique pédiatrique.

Concernant la dispensation, une absence de forme galénique pédiatrique oblige les pharmaciens à déconditionner les médicaments ce qui peut être source d'erreur. Les médicaments utilisés par voie parentérale sont parfois utilisés par voie orale en raison d'une plus grande facilité de fractionnement par rapport aux formes solides. Si la posologie est exprimée en mg/kg, elle est adaptable à l'enfant surtout si la forme galénique est fractionnable (formes liquides, formes injectables). Si la posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement, le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

L'administration s'effectue généralement en présence des parents. Ces derniers représentant un véritable intermédiaire entre les soignants et l'enfant. Il peut arriver que cette présence soit source de difficultés. A titre d'exemple, la réalisation de gestes techniques sous le regard des parents peut représenter une complication.

2.2. Erreurs médicamenteuses

Une erreur médicamenteuse est un échec non intentionnel dans le circuit du médicament qui conduit, ou, a le potentiel de conduire à un dommage pour le patient ».[75]

La figure (07) montre de quelle façon l'erreur médicamenteuse ainsi définie s'inscrit dans le schéma général des événements indésirables médicamenteux. Cette définition est celle adoptée par l'Agence Européenne du médicament. La survenue d'un événement indésirable en lien avec l'utilisation d'un médicament constitue l'iatrogénie médicamenteuse (1+2+3+4) imputable aux effets indésirables propres de médicaments (2+3) mais aussi aux erreurs médicamenteuses (3+4+5). En effet, l'erreur médicamenteuse est un acte non conforme, et l'effet indésirable peut être une conséquence de ce dysfonctionnement (3). Lorsqu'un événement indésirable médicamenteux s'avère secondaire à une erreur médicamenteuse, il est considéré comme évitable. L'articulation entre iatrogénie médicamenteuse, effet indésirable et erreur médicamenteuse est donc primordiale afin de définir les champs d'action des différents acteurs.

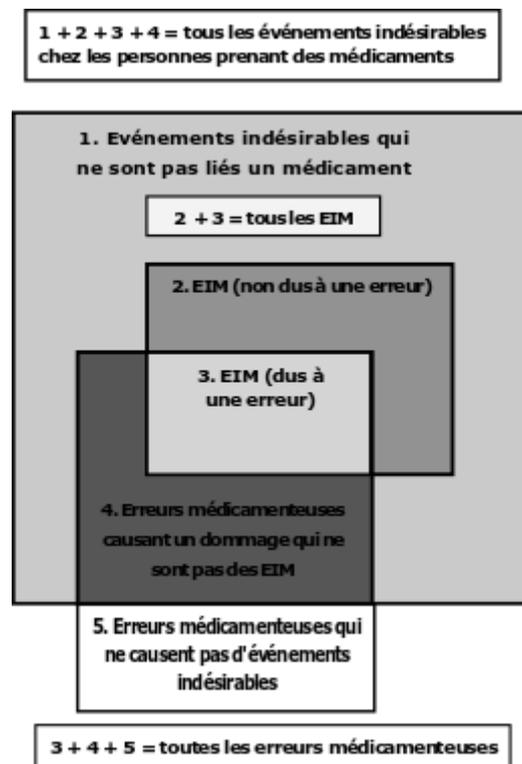


FIGURE 07 : DIAGRAMME DE VENN MONTRANT LA RELATION ENTRE LES EVENEMENTS IND2SIRABLES MEDICAMENTEUX, LES EFFETS INDISIRABLES ET LES ERREURS MEDICAMENTEUSES MODIFES D'APRES FERNER (Ferner et Aronson 2006) [61]

Les erreurs médicamenteuses (EM) en pédiatrie représentent un problème important tant dans le milieu hospitalier qu'en ambulatoire. L'étude « Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients » [10], réalisée en 2001, avait pour but d'évaluer les taux d'erreurs médicamenteuses et d'événements indésirables médicamenteux (EIM) dans la population pédiatrique. Les résultats de l'étude ont montré que c'est dans le secteur de néonatalogie et dans

le service de réanimation que le risque d'EM est le plus élevé (2,8% EM en réanimation néonatale contre 0,78% en pédiatrie). Ces données soulignent la vulnérabilité de cette sous-population pédiatrique.

Les alertes de l'ANSM concernant les EM dans cette population sont nombreuses. Nous pouvons citer en exemple les cas de malaises et de fausses routes lors de l'administration de l'UVESTEROL D® et A.D.E.C®, rapportés au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM française. Ces formes ont fait l'objet de fausse route, en particulier chez les nouveau-nés prématurés. Des recommandations ont été formulées dans l'attente de la mise à disposition d'une forme galénique moins à risque de fausses routes par l'industrie pharmaceutique. En ville, une des erreurs les plus souvent rapportées est la confusion entre les différents dispositifs d'administration (pipettes, seringues) pour les solutions buvables. Cette confusion peut occasionner des sous, voire des surdosages lors de l'administration avec un dispositif non adapté.

L'ANSM française a lancé une campagne d'information « Ne vous mélangez pas les pipettes » à destination des professionnels de santé mais aussi du grand public.

De plus, les EM chez le nourrisson sont liées la plupart du temps à des confusions entre médicaments ou à des erreurs de doses. En juin 2016, l'ANSM a publié une alerte en raison d'un risque d'erreurs de doses lié au dispositif d'administration du tramadol en solution buvable. Un manque d'information ou de compréhension de la posologie a conduit à des nombreux surdosages et sous-dosages L'ANSM recommande notamment aux pharmaciens d'officine de vérifier et d'inscrire la posologie en nombre de gouttes sur le flacon d'une façon claire.

Chapitre 02 : CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

1. Galénique des formes orales :

Les critères nécessaires à la commercialisation d'un médicament adapté à la population pédiatrique sont notamment : l'adaptation de la forme galénique à l'administration chez l'enfant et l'ajustement de la dose du médicament à une posologie pédiatrique. Les formes galéniques utilisées dans la prise en charge médicamenteuse des enfants doivent correspondre à leur âge, leur poids, leur état physiologique, leur stade de développement et aux exigences du traitement. Des médicaments pédiatriques adaptés sont la clé pour atteindre une administration sûre et précise, réduisant le risque d'erreur médicamenteuse et améliorant l'adhésion au traitement. La voie d'administration la plus fréquente pour la population pédiatrique est la voie orale. Mais avoir des formes galéniques orales adéquates pose, chez les enfants, des problèmes non connus chez les adultes comme la difficulté d'avaler les comprimés et les gélules, des problèmes de sécurité posés par certains excipients utilisés dans les formes adultes ainsi que des problèmes d'observance liés au goût désagréable du médicament.

Alors un médicament pédiatrique idéal pour la voie orale doit posséder plusieurs caractéristiques [01], [04], parmi lesquelles qu'il :

- Permettre une adaptation facile des doses à administrer.
- Comporter un minimum d'excipients.
- Avoir un goût et un arrière-goût agréable (notion de palatabilité).
- Etre sûr et facile à administrer.
- Etre stable à la lumière, la chaleur et l'humidité (la stabilité physico-chimique).

Or un tel médicament n'existe pas. Beaucoup de formes orales, liquides ou solides, sont disponibles chacune avec leurs avantages et inconvénients.

1.1. Formes orales liquides :

Les formes liquides sont les plus adaptées chez les nouveau-nés et les jeunes enfants qui présentent des difficultés à avaler une forme solide. L'avantage supplémentaire des formes liquides est de permettre la mesure et l'ajustement de la dose en fonction des caractéristiques du patient. La saveur de la préparation ainsi que le volume administré par unité de prise sont des paramètres clés dans l'acceptabilité du médicament. Par exemple les grands volumes peuvent conduire à une ingestion incomplète et donc à un sous-dosage. Généralement et selon les recommandations de l'EMA [02] [03], le volume cible est de 5 ml ou moins pour les enfants de moins de 5 ans et 10 ml, ou moins, pour les enfants de 5 ans ou plus. A noter que des plus grands volumes seront tolérés, si la palatabilité de la formulation est bonne.

Cependant ces formes galéniques liquides peuvent se montrer instables à cause d'instabilité physico-chimique du PA ou de contaminations microbiennes. Elles nécessitent souvent l'ajout d'agents stabilisants tels que des conservateurs, des antioxydants ou des systèmes tampons.

Le conditionnement de ces formes peut être unidose par exemple sous forme des ampoules buvables, si la précision du dosage est critique, ou bien multidose. Les préparations multidoses sont parfois associées avec un dispositif d'administration, la graduation et la précision des

volumes sont ainsi mieux contrôlées. Généralement les seringues orales sont privilégiées plutôt que des pipettes graduées ou des cuillères en plastiques, moins précises. [03] Plusieurs catégories de formes liquides peuvent être distinguées :

1.1.1. Solutions buvables/Gouttes buvables :

Les solutions sont obtenues par dissolution du ou des PA dans un solvant ou un mélange des solvants. Ces formes sont utiles pour administrer de petites doses ou des petits volumes. Elles ne sont adaptées que pour des médicaments dont la marge thérapeutique est large. Il existe, avec les flacons compte-gouttes, un risque d'erreur de comptage des gouttes qui peut être évité par l'utilisation d'un dispositif de mesure comme une seringue graduée par exemple.

Intérêts : le principe actif étant déjà dissous dans la solution alors la phase biopharmaceutique est plus courte que pour les formes sèches de type comprimé et leur biodisponibilité est plus élevée, le conditionnement en unidoses ou multidoses offre une flexibilité maximale des doses. Elles sont faciles à être avaler. Aussi possibilité d'aromatiser si besoin.

Limites : problèmes de solubilité de PA (nécessite de tampons, solvants,..) Problèmes de stabilité physique, chimique et/ou microbiologique, problèmes de l'utilisation des conservateurs si conditionnement multidose, durée de conservation limitée. Il est également nécessaire que les caractéristiques organoleptiques soient agréables, ce que posent les problèmes de masquage du goût : arômes et/ou édulcorants souvent nécessaires. Ces formes donnent une opportunité limitée pour des formes à libération modifiée.

1.1.2. Sirops

La Pharmacopée Européenne 8.5 (PE 8.5) décrit les sirops comme des solutions sucrées et de consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à concentration au moins égale à 45% m/m, qui leur confère leur viscosité, ou d'autres édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 ml ou multiples de 5 ml

Intérêt : cette forme très sucrée et souvent aromatisée plaît aux enfants.

Limites : le saccharose fait partie des excipients à effet notoire. Il peut être substitué par d'autres sucres, des polyols, ou des édulcorants intenses. Des épaississants sont alors ajoutés pour obtenir une viscosité proche de celle du sirop à base de saccharose. Leur rôle est de modifier les propriétés rhéologiques du milieu en augmentant la viscosité de la formulation. Les agents épaississants sont des gommés (acacia, adragante), des polyoses (alginates, carraghénates, dérivés cellulosiques), ou des composés synthétiques (carbopol).

1.1.3. Suspensions buvables

Les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion appelé phase externe. Elles sont préparées lorsque le PA est insoluble en milieu aqueux ou lorsqu'il est nécessaire de trouver un compromis entre la dose et le volume à administrer. Si la sédimentation de PA ne peut être évitée, la remise en suspension doit être aisée avec une agitation modérée afin de réduire le risque d'erreur de dose (surdosage ou sous-dosage) causé par une distribution non homogène de la substance active.

Intérêts : les suspensions permettent de concentrer le PA et donc de réduire le volume de préparation à administrer. Cette forme galénique peut aussi être choisie lorsque le PA présente des caractéristiques organoleptiques déplaisantes. Une libération modifiée, après enrobage des particules ou par complexation avec des résines échangeuses d'ions, est également envisageable pour ajuster la biodisponibilité.

Limites : les suspensions sont moins bien acceptées par l'enfant que les solutions buvables et elles présentent un risque d'instabilité lié à son caractère biphasique. Une contrainte de cette forme consiste ainsi à agiter les suspensions orales avant leur utilisation pour assurer l'homogénéité de la préparation. En effet, il peut y avoir des variations de doses à cause des phénomènes de sédimentation ou d'agglomération pendant la durée de stockage.

1.1.4. Emulsions :

Les émulsions sont des préparations généralement liquides constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Par exemple une émulsion peut être composée de globules huileux dispersés dans une phase aqueuse (émulsion huile dans eau).

Intérêts : l'huile ou l'émulsion peuvent être utilisées comme vecteurs pour l'administration de principes actifs, offrant ainsi la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement absorbés. De plus, l'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal tel que le traitement de la constipation par exemple. Les liposomes sont employés dans l'industrie pharmaceutique comme vecteurs de substances actives. Ils sont aussi parfois utilisés comme vecteurs de thérapie génique ou encore comme supports de vaccins.

Limites : l'émulsion est naturellement instable. Les phases se séparent plus ou moins vite au repos. Certaines instabilités physiques sont réversibles par agitation de l'émulsion alors que d'autres sont irréversibles.

1.2. Formes orales solides :

Les formes solides peuvent être avalées directement (voie orale) ou être maintenues dans la cavité buccale (voie buccale). Sur le plan galénique, les formes solides sont homogènes avec une concentration déterminée par unité de prise, généralement unidoses. Elles présentent une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Une saveur ou une odeur désagréable peuvent être masquées par enrobage ou mise en gélule. Il est de plus possible de développer des formulations à libération modifiée, techniquement plus difficile à mettre en œuvre pour les formes liquides.

Un des inconvénients lorsqu'une forme solide est administrée est le délai d'apparition de l'effet thérapeutique. Il est plus long qu'après administration d'une forme liquide en raison du temps nécessaire à la désagrégation de la forme et à la dissolution du PA. L'inconvénient majeur des formes solides orales réside dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides.

1.2.1. Comprimés :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par d'autres procédés tels que l'extrusion ou la lyophilisation. Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées : les comprimés non enrobés, les comprimés enrobés, les comprimés gastro-résistants, les comprimés à libération modifiée, les comprimés effervescents, les comprimés solubles, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles, et les comprimés à croquer. **Intérêts** : par rapport aux liquides, les comprimés présentent une meilleure stabilité, précision dans le dosage et facilité de transport. Afin d'améliorer la palatabilité, la saveur désagréable peut être masquée par enrobage, par complexation du PA avec des résines échangeuses d'ions. La forme de comprimé offre également la possibilité de prolonger ou retarder la libération du PA.

Limites : cette forme ne convient pas aux enfants qui ont des difficultés à déglutir. L'âge admis à partir duquel un enfant est capable d'avaler un comprimé est 6 ans mais cela va dépendre de chaque patient, selon son entraînement et les conseils de son entourage. La taille du comprimé devra être la plus petite possible. L'administration de plusieurs minicomprimés sera préférée à la prise d'un seul comprimé.

1.2.2. Comprimés orodispersibles :

Le comprimé orodispersible (ODT) est défini comme étant un comprimé non pelliculé destiné à être placé dans la bouche où il va se disperser rapidement avant d'être dégluti. Il y a donc une rapide désintégration du comprimé au contact de la salive (moins de 3 min selon la PE 8.5), sans la nécessité d'eau. Une fois dissous dans le liquide gastrique, le PA est absorbé à travers la muqueuse gastro-intestinale pour atteindre sa cible et produire l'effet thérapeutique. **Intérêts** : les ODT présentent un avantage d'administration et d'utilisation. Ces comprimés se placent dans la cavité buccale et s'y désagrègent très rapidement sans nécessité d'eau, à la différence des comprimés conventionnels et des gélules. Les comprimés ODT représentent de plus une alternative pour les patients ayant des difficultés de déglutition, tels que les patients pédiatriques. Cette facilité d'administration permet d'améliorer l'observance des patients. **Limites** : la sensation en bouche, les caractéristiques physiques de la forme, la quantité limitée de PA (généralement, la dose maximale est de 500 mg de principe actif par comprimé), ainsi que la sensibilité du comprimé orodispersible à l'humidité ou à la température.

1.2.3. Gélules :

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. D'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des édulcorants, des colorants autorisés par l'Autorité compétente et des aromatisants peuvent également être ajoutés. Les gélules peuvent porter des indications imprimées. Le contenu des capsules peut être solide,

liquide ou de consistance pâteuse. Il est constitué d'une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients tels que solvants, diluants, lubrifiants et désagrégants. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu. Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. La ou les substances actives, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduites dans l'une des 2 parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés.

Intérêts : les gélules non gastro-résistantes présentent l'avantage de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour faciliter la prise.

Limites : comme les comprimés, cette forme ne convient pas aux enfants qui ont des difficultés à déglutir. L'âge admis à partir duquel un enfant est capable d'avaler une gélule est 6 ans mais cela va dépendre de chaque patient, selon son entraînement et les conseils donnés par son entourage.

1.2.4. Granulés, poudres orales et préparations multiparticulaires :

Les poudres orales sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants autorisés par l'Autorité compétente et d'aromatisants. Elles sont généralement administrées dans ou avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Dans certains cas, elles peuvent être avalées telles quelles. Des poudres orales effervescentes existent et sont destinées à être dissoutes ou dispersées dans l'eau avant administration. Les poudres se présentent soit sous forme de préparations unidoses, soit sous forme de préparations multidoses. Les poudres orales multidoses nécessitent l'emploi d'un dispositif de mesure permettant de délivrer la quantité prescrite. Chaque dose des poudres orales unidoses est présentée en récipient individuel, par exemple un sachet ou un flacon.

Les préparations multiparticulaires ne sont pas inscrites à la Pharmacopée Européenne. Elles sont constituées de sphéroïdes (minigranules de taille uniforme ronde dont le diamètre est compris entre 0,5 et 3 mm) ou bien de minicomprimés. Ces granules sont souvent produits par extrusion/sphéronisation tandis que les minicomprimés sont obtenus par compression, avec un diamètre ne dépassant pas 4 mm. Ces formes sont présentées dans des sachets ou dans des gélules qui permettent une administration directe ou après manipulation, en préparant une forme orale liquide ou en parsemant la poudre dans la nourriture.

Intérêts : les poudres et préparations multiparticulaires sont développées pour des PA instables en milieu liquide ou lorsque la saveur ne pouvait pas y être masquée. Elles offrent les mêmes avantages que des comprimés ou des gélules conventionnels en permettant le masquage de saveur par enrobage, l'amélioration de la stabilité du PA ou encore la possibilité de modifier le profil de libération du PA. Ces formes sont faciles à administrer à la population pédiatrique. De plus, elles permettent, selon l'âge de l'enfant, de prendre la dose appropriée en fonction du nombre de granules ou de minicomprimés à administrer. Un système pour compter et délivrer ces formes est parfois nécessaire.

Limites : en cas de mélange avec la nourriture, il est parfois nécessaire d'éviter certains aliments pour éviter des interactions ou des problèmes de saveur. Ces informations sont notées sur la notice. Il est vrai que certains aliments ralentissent, diminuent ou, plus rarement, augmentent l'action des médicaments ou leurs effets secondaires.

1.2.5. Formes effervescentes :

Les formes effervescentes peuvent concerner les comprimés, les granules ou les poudres. Elles sont destinées à être dissoutes dans de l'eau avant administration. Ces formes contiennent des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone.

Intérêts : l'administration est plus facile car ces formes sont dissoutes dans l'eau et l'absorption du PA est plus rapide car les étapes de libération du PA et de dissolution sont déjà réalisées. Les formes effervescentes sont une alternative aux formes liquides pour des substances instables en milieu aqueux.

Limites : l'utilisation de ces formes nécessite souvent un grand volume d'eau qui peut être problématique pour l'enfant. Il est utile que la notice mentionne le volume minimal d'eau à utiliser et rappelle la nécessité d'attendre la fin de l'effervescence pour éviter l'ingestion de carbonate d'hydrogène.

Enfin, l'eau est indispensable pour l'administration de ces formes et l'ingestion de potassium ou de sodium peut entraîner des effets secondaires chez les patients présentant une insuffisance rénale.

1.3. Excipients

Les formulations pédiatriques nécessitent souvent plus d'excipients que les formes adultes afin de surmonter les problèmes de solubilité et de stabilité et masquer goût et odeur désagréables de la substance active.

Certains excipients garantissant la conservation, l'aromatisation ou la coloration peuvent être dommageables aux enfants (Tableau 1). Leur possible toxicité varie selon l'âge et peut différer entre l'enfant et l'adulte. [55]

Tableau 01 : Les excipients et toxicité chez l'enfant.

Excipient	Toxicité
Acide benzoïque (benzoate, alcool benzylique)	<ul style="list-style-type: none"> - Prématurés et nouveau-nés de moins de 8 semaines : risque d'accumulation et d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire - Gasping syndrome décrit chez les nouveau-nés - Réactions toxiques et réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans - Balance bénéfice/risque à peser avec le clinicien
Alcool	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables au niveau du système nerveux central - Dose maximale tolérée inconnue, ainsi que les effets d'une prise répétée sur la fonction hépatique et rénale - Quantité en % de vol d'éthanol à calculer, en mg par dose, pour obtenir l'équivalence en ml. - Balance bénéfice/risque à peser avec le clinicien
Aspartam	<ul style="list-style-type: none"> - Dipeptide composé de deux acides aminés dont la phénylalanine - Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
Lactose	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée, déshydratation et acidose métabolique - Métabolisation en galactose et glucose - Interaction avec les amines primaires comme l'amlodipine - Choix d'un excipient inerte comme la cellulose
Propylène glycol	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool déshydrogénase pas totalement mature chez les patients de moins de 4 ans - Utilisation déconseillée par la dépression du système nerveux central qui peut survenir.
Saccharose	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué chez les patients qui ont une intolérance héréditaire au fructose (se métabolise en glucose et fructose) - Attention en cas de diète cétogène pour une épilepsie réfractaire : recalculer les apports en saccharose pour ne pas risquer de déséquilibrer le régime instauré - Présence de saccharose ou d'édulcorant de synthèse pouvant varier entre les médicaments princeps et génériques : composition réelle du médicament administré à vérifier - Possibilité de substituer par un édulcorant de synthèse surtout si traitement chronique chez un patient diabétique.
Sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées osmotiques - Métabolisation en fructose et donc contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose

1.4. Adaptation de la forme galénique :

L'adaptation des formes galéniques orales à l'âge est présentée dans le tableau 02.

TABLEAU 02 :L'ADAPTATION DES FORMES GALENIQUES ORALES AUX CATEGORIES D'AGE EN PEDIATRIE

Forme pharmaceutique orales		Nouveaux-nés prématurés	Nouveaux-nés à terme	Nourrissons	Enfants pré-scolarisés	Enfants scolarisés	Adolescents
Age		< 37 SA *	0 à 28 jours	1 mois à 2 ans	2 à 5 ans	6 à 11 ans	12 à 18 ans
Formes orales	Solutions buvables/gouttes		X	X	X	X	X
	Suspensions buvables			X	X	X	X
	Comprimés effervescents		X	X	X	X	X
	Poudres/granulés				X	X	X
	Comprimés					X	X
	Gélules					X	X
	Formes orodispersibles				X	X	X
Formes IV *		X					

Des nombreuses formes galéniques ne sont pas adaptées à la population pédiatrique. Les médicaments administrés per os nécessitent le plus d'adaptation de ces formes galéniques. La mise à disposition de formes galéniques inappropriées représente un facteur de risque d'erreur d'administration, notamment dans les unités de néonatalogie. En 2001, une étude observationnelle des modalités d'administration des médicaments (PEDIAD) a mis en évidence l'inadaptation des médicaments à l'enfant hospitalisé. Pour le sous-groupe d'enfants hospitalisés en néonatalogie, la répartition des formes galéniques a permis de mettre en évidence les difficultés rencontrées par les soignants devant des formes galéniques non adaptées à cette sous-population pédiatrique (24,9% de gélules, 11,6% de comprimés, 7,5% de sachets et 5% de comprimés effervescents). Dans la mesure où la dose de médicaments est adaptée au poids de l'enfant et que la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie sont présentés et conditionnés pour les adultes. En pratique, cette adaptation de formes galéniques peut se faire de deux manières différentes : par les soignants dans les unités des soins ou de manière centralisée par la pharmacie. En ce qui concerne la voie orale, lors de la préparation extemporanée des médicaments avant administration à l'enfant, les pharmaciens doivent manipuler les formes orales solides (fractionnement, broyage des comprimés, dilution de la poudre, ouverture des gélules...), surtout pour les patients de moins de 6 ans qui ne pouvant pas avaler les comprimés ou les gélules sans risque de fausse route. Ces modifications de la forme galénique, aussi le mélange avec de la nourriture ou une boisson sont des pratiques fréquemment utilisées pour administrer des médicaments aux enfants hospitalisés.

Selon les recommandations de l'ANSM, Les formes galéniques liquides doivent être privilégiées, comme les solutions, les sirops, les suspensions, les gouttes ou les émulsions, à condition que la préparation présente une concentration homogène

En pratique, certaines formes orales solides unitaires sont plus adaptées à une dispersion avant administration comme les comprimés granulés effervescents ou les comprimés orodispersibles.

L'utilisation du comprimé présente une double complexité : celle du fractionnement souvent nécessaire mais pas toujours possible à partir d'une forme destinée à l'adulte ou à marge thérapeutique étroite, et celle de l'écrasement pour dispersion dans un liquide. Ces actions sont associées à plusieurs risques : l'imprécision de dose, l'incompatibilité avec les véhicules dispersants, la mauvaise acceptabilité par le patient et la sécurité de la personne réalisant l'administration. De plus il n'est pas possible de les réaliser à partir de certains comprimés revêtus d'un enrobage gastro-résistant ou à libération modifiée (prolongée) qui ne peuvent être ni broyés ni cassés sous peine d'altérer les propriétés pharmacocinétiques, la stabilité et l'efficacité du principe actif.

Ces pratiques peuvent modifier la biodisponibilité du médicament. Des études de bioéquivalence comparant les formes modifiées et non modifiée, des données de la littérature ou des études *in-vitro* sont nécessaires pour justifier ces pratiques et assurer l'efficacité et la sécurité du patient comme de la personne modifiant le médicament.

Au niveau mondial, pour pallier au manque de formes galéniques adaptées, les pharmaciens hospitaliers ou d'officine ont recours à la réalisation de préparations hospitalières ou magistrales, et à la mise à disposition des suspensions buvables sous ATU en absence de traitement sous formes appropriées. Pour faciliter ces pratiques d'intégration des principes actifs, les états unis et la France ont commercialisé des excipients liquides aromatisés dites véhicules de suspensions buvables types Ora-Sweet® ou InOrpha®. [Annexe 02]

Pour les médicaments sous formes galéniques solides pour administration per os, le pharmacien galéniste est souvent obligé de déconditionner les spécialités afin de préparer des formes prêtes à l'emploi. Il peut ainsi réaliser des gélules qui correspondent à la dose pédiatrique, c'est la méthode utilisée au niveau du CHU Blida.

Il est recommandé aux cliniciens de connaître la problématique des formes galéniques chez les enfants et les avantages et inconvénients de chacune afin de prescrire le médicament le plus adapté à leur patient. Cependant le manque de médicaments pédiatriques conduit souvent à la prescription de médicaments destinés aux adultes en dehors de leur AMM alors il fallait absolument rationaliser les principes actifs et les dosages prescrits dans l'objectif d'optimiser les stratégies thérapeutiques en choisissant de préférence des médicaments évalués chez l'enfant.

2. Difficultés de la prescription :

2.1. Autorisation de mise sur le marché

2.1.1. Autorisation de Mise sur le Marché et le parcours d'un médicament :

Le développement d'un médicament nécessite 10 à 15 ans de recherche pour aboutir à une commercialisation. Le médicament fait l'objet dans son parcours d'études précliniques puis d'études cliniques afin de déterminer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Parallèlement des essais relatifs au développement industriel, au mode d'administration (forme injectable,

orale...) et à la galénique (gélule, comprimé, sirop...) sont menés. Tous ces travaux sont strictement encadrés par des exigences légales et réglementaires.

Les essais cliniques sont soumis à une autorisation délivrée par le ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Les résultats de ces travaux vont permettre de constituer le dossier qui sera soumis à l'autorité compétente en vue d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché ou la décision d'enregistrement, une autorisation administrative délivrée par le Directeur de la Pharmacie et des Equipements à l'établissement pharmaceutique qui souhaite mettre un médicament sur le marché algériens. L'unité du contrôle des essais cliniques rattachée à la direction de la pharmacie du ministère de sante, de population et de la réforme hospitalière prend sa décision en suivant les avis de comités d'éthique. [07]

L'AMM ne peut être délivrée qu'après évaluation du ce dossier et, plus précisément, après l'évaluation de la qualité pharmaceutique du produit, de son efficacité thérapeutique et de son innocuité dans les conditions normales d'utilisation. La balance bénéfices/risques, donc l'efficacité et l'innocuité d'un produit, est appréciée au cours des essais cliniques et doit être positive dans l'indication revendiquée pour qu'un médicament puisse prétendre à sa mise sur le marché. [10] [11]

Le développement clinique d'un médicament se divise en 4 phases, comme le montre la figure08.

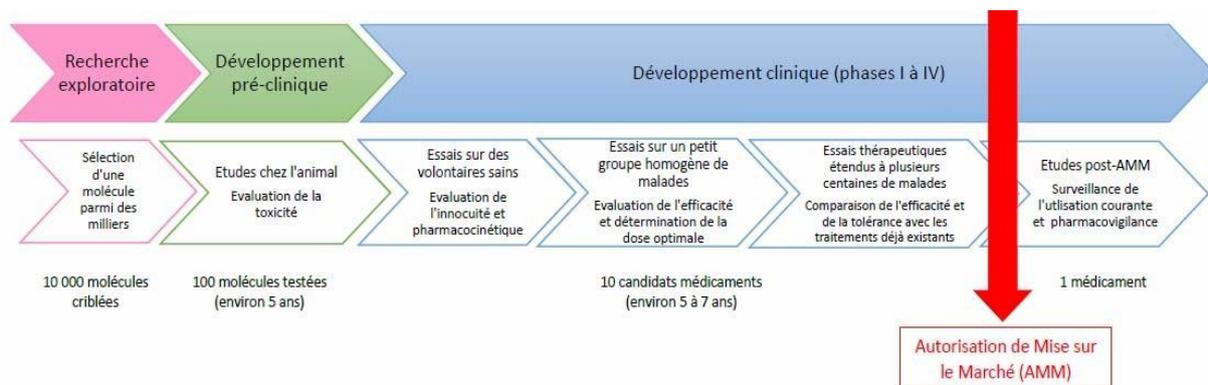


FIGURE 08 : LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT D'APRES LES ENTREPRISES DES MEDICAMENTS

Un essai clinique se déroule en 4 phases :

- La phase de préparation et de rédaction du protocole de recherche, avec mise en évidence de manière très précise, de la question à laquelle on souhaite répondre.
- L'obtention de l'autorisation de mise en œuvre de l'essai clinique, délivrée par l'autorité compétente, après avis d'un comité d'éthique.
- La phase dite « opérationnelle », qui comprend le recrutement des patients et la réalisation de l'essai (phase I à IV).
- La phase d'analyse et de publication, lorsque toutes les données issues de l'essai clinique ont été recueillies et jugées cohérentes.

Le promoteur d'après l'article 05 de l'arrêté n°387 relatif aux essais cliniques «...est toute personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique, responsable du

lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique ». Il peut s'agir par exemple d'un laboratoire pharmaceutique, d'un établissement de soins, ou encore d'un groupe d'experts) doit informer dans les 90 jours suivant la fin de l'essai (date de la dernière consultation du dernier patient) les autorités compétentes concernées, ainsi que le comité d'éthique.

La finalité de l'AMM est d'assurer que la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments ont été étudiées. En général, la plupart des médicaments administrés aux adultes ont une AMM qui résume ses indications, doses et voie d'administration ainsi que les tranches d'âge pour lesquelles le médicament est autorisé. Quand une demande d'AMM est effectuée pour la première fois par un laboratoire, les informations sur l'utilisation pédiatrique peuvent être limitées voire absentes et conduire à des contre-indications chez les enfants ou à l'impossibilité de recommander l'utilisation chez l'enfant. [11]

2.1.2. Procédures d'autorisation de mise sur le marché

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché diffèrent selon le statut du médicament. Une demande d'AMM pour un médicament non encore autorisé est valable uniquement si les résultats de l'ensemble des études effectuées sont conformes à un PIP approuvé. Dans le cas contraire, l'EMA doit accorder une dérogation pour le médicament ou pour la classe thérapeutique, ou doit accorder un délai pour effectuer les études cliniques afin que la demande soit approuvée.

Pour les médicaments déjà autorisés dans l'Union européenne, on distingue 2 cas :

- La procédure d'AMM est la même que précédemment pour la demande d'une nouvelle indication, qu'elle soit pédiatrique ou non, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou voie d'administration pour des médicaments couverts par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet.
- Le second cas concerne celui de l'AMM en vue d'un usage pédiatrique (*Paediatric Use Marketing Authorisation* : PUMA). Afin d'inciter les industries pharmaceutiques à effectuer des recherches sur l'usage pédiatrique potentiel de médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et ont été autorisés pour les adultes, le règlement a prévu 8 ans d'exclusivité des données et 10 ans d'exclusivité commerciale si le fabricant met en évidence un bénéfice thérapeutique pour les enfants. Cela s'applique à tout nouveau médicament non protégé par un brevet qui a été élaboré exclusivement pour une utilisation dans la population pédiatrique. La PUMA permet en outre d'utiliser des médicaments connus déjà commercialisés depuis longtemps.

En vue d'un usage pédiatrique, la demande d'AMM doit être accompagnée des documents nécessaires pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour une utilisation chez la population pédiatrique. À noter que certaines données peuvent être requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration appropriée du médicament. La demande doit être accompagnée de la décision de l'Agence approuvant le PIP. [13]

2.1.3. Définition et statut juridique d'un médicament pédiatrique : [14]

En Algérie, il n'existait pas de définition réglementaire des médicaments pédiatriques jusqu'au présent, c'était le cas dans l'union européen avant la mise en

place du *Règlement (CE) n°1901/2006*. En Europe, avant 2007, il fallait donc simplement entendre par « médicament pédiatrique », médicament destiné à l'enfant, sans plus de précision. L'article 2 du « règlement pédiatrique européen » fait apparaître pour la première fois les deux définitions suivantes :

- **médicament autorisé avec une indication pédiatrique** « *médicament dont l'utilisation est autorisée sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et pour lequel des informations détaillées concernant l'indication autorisée figurent dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 11 de la Directive 2001/83/CE* »
- **autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique:** « *autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait pas l'objet d'un certificat complémentaire de protection conformément au règlement (CEE) no 1768/92, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, et couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit concerné* ».

Ces deux définitions font apparaître le terme de « *sous-ensembles* » de la population pédiatrique. Cela sous-entend donc que face aux médicaments, la population pédiatrique ne doit pas être considérée comme un groupe homogène, mais comme un ensemble hétérogène d'individus de caractéristiques différentes quant au devenir et à l'effet des médicaments sur l'organisme. Cette particularité est à prendre en compte lorsqu'un médicament est utilisé en pédiatrie : il faut veiller à adapter notamment les posologies et les formes pharmaceutiques à chaque sous-catégorie pédiatrique.

Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a également apporté un cadre juridique européen aux médicaments pédiatriques. Des mesures spécifiques ont été ainsi mises en place telle que l'obligation de présenter les résultats des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique préalablement approuvé lors de toute nouvelle demande d'AMM ou de modification d'AMM. Les mesures prévues par le *Règlement (CE) n°1901/2006* sont évoquées dans la « Partie 2 : Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques ».

2.1.4. Essais cliniques en pédiatrie

Les enfants, considérés comme des êtres vulnérables, ont longtemps été exclus de la recherche biomédicale. Le manque d'essais cliniques pratiqués chez les enfants les prive de produits spécialement conçus pour eux, avec un schéma posologique adapté et une forme pharmaceutique adéquate. Elle les prive également des innovations thérapeutiques ou de l'accès à certaines formulations galéniques. Aussi il existe peu de connaissances sur les effets potentiels de certains médicaments, déjà commercialisés, sur les enfants. Ces lacunes ont un effet dissuasif sur la recherche et le développement par les laboratoires pharmaceutiques de médicaments adaptés aux enfants et sur leur production à des coûts réduits par les fabricants de génériques.

[15]

D'autre coté l'éthique des essais cliniques suppose d'obtenir le consentement éclairé et la signature du sujet avant sa participation volontaire, ce qui, de toute évidence, pose un problème dans le cas des enfants, en particulier chez les plus jeunes. [16]

Cependant, parallèlement à l'avancée des connaissances en pharmacologie pédiatrique, la recherche biomédicale a été reconnue au fil du temps comme essentielle pour assurer l'efficacité et le bon profil de sécurité des médicaments administrés à l'enfant. Il semble aujourd'hui indispensable de procéder à des essais cliniques pédiatriques, car la pharmacocinétique d'un médicament chez l'enfant diffère de celle de l'adulte ; elle est d'autant plus différente que l'enfant est plus jeune. Il est nécessaire d'adapter le dosage et la durée du traitement à la catégorie d'âge de l'enfant et de définir certaines caractéristiques du médicament (goût et texture), afin d'assurer l'observance optimale du traitement. [15]

2.1.4.1. Intérêt de la recherche sur les enfants

Il a été montré que la population pédiatrique est un ensemble hétérogène d'individus en cours de développement, dont la physiologie et la psychologie diffèrent de celles d'un adulte. La réalisation d'essais cliniques spécifiques sur les enfants est donc essentielle, afin de déterminer la dose appropriée et le profil d'efficacité et de sécurité d'un traitement dans chaque tranche d'âge concernée, et de déterminer ainsi, pour une affection donnée, le meilleur traitement médical possible. [17]

Selon la définition des essais par l'OMS, ces derniers visent à faire progresser le bien-être, le traitement, la prévention et le diagnostic des maladies, y compris chez les enfants. Ainsi, la recherche sur les mineurs est justifiée lorsqu'elle permet :

- de mettre sur le marché de nouveaux médicaments avec une formulation et une forme pharmaceutique adaptées à chaque tranche d'âge de la population pédiatrique ;
- de développer les connaissances sur les mécanismes d'une pathologie propre aux enfants et sur l'influence de l'environnement sur leur développement particulier.

2.1.4.2. Difficultés de mise en œuvre des essais cliniques en pédiatrie [15]

L'hétérogénéité de la population pédiatrique justifie l'importance de réaliser des essais cliniques spécifiques à chaque tranche d'âge, ce qui rend la mise en œuvre de ces essais plus complexe. Les essais cliniques en pédiatrie sont plus difficiles, plus longs et donc plus coûteux que chez l'adulte ; ils posent également des problèmes d'ordre éthique.

2.1.4.2.1. Difficultés techniques

La première difficulté technique concerne le recrutement. La population pédiatrique représente un nombre restreint d'individus ; le recrutement par tranche d'âge peut prendre du temps et peut avoir comme conséquence de retarder la mise en œuvre de l'essai envisagé.

La deuxième difficulté est liée au caractère hétérogène de la population pédiatrique. Les essais doivent être réalisés sur chacune des tranches d'âge concernées par la maladie, ce qui a pour conséquence de multiplier le nombre d'études spécifiques à mener. De plus, les appareils de mesure ou de dosage, les méthodes techniques et les formulations doivent être adaptés à chaque sous-population pédiatrique.

Enfin, du fait de la vulnérabilité des enfants, d'autres contraintes techniques réglementaires viennent s'ajouter : l'utilisation de placebos est discutée ; la recherche de l'assentiment de l'enfant en plus du recueil du consentement éclairé des parents est obligatoire avant tout essai ; il convient de veiller particulièrement à la minimisation des risques et des souffrances ; en ce qui concerne les prélèvements sanguins, les micro-volumes sont à privilégier, etc.

2.1.4.2.2. Difficultés logistiques

Un enfant qui participe à la recherche biomédicale est souvent en âge d'être scolarisé ; des difficultés logistiques propres aux essais cliniques en pédiatrie en découlent. Au moment de mettre en œuvre un essai, l'investigateur doit prendre en compte le rythme scolaire de l'enfant, afin de limiter au maximum les absences de ses cours. Les visites de contrôle tout au long de l'essai doivent être limitées et se tenir dans la mesure du possible en dehors des plages horaires réservées aux activités scolaires.

D'ailleurs, le nombre de jours d'absence de l'enfant de ses cours peut constituer un des critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement : plus un enfant est en bonne santé, et donc plus le traitement est efficace, plus le nombre de jours d'absence à l'école est faible.

2.1.4.2.3. Difficultés éthiques

L'aspect éthique des essais cliniques en pédiatrie est complexe car :

- un côté la protection contre les risques que peut comporter la recherche clinique dans une telle population vulnérable étant primordiale, elle est très encadrée et donc contraignante.
- d'un autre côté les avantages qui peuvent être tirés de la recherche clinique ne doivent pas leur être refusés.

La recherche biomédicale chez les mineurs est donc indispensable ; elle doit être effectuée dans des conditions qui assurent leur meilleure protection possible.

2.1.5. Aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie

2.1.5.1. Grands principes éthiques de la recherche biomédicale

Les grands principes éthiques de la recherche biomédicale en pédiatrie sont le respect des personnes (principes de bienfaisance et de non malfaisance), l'autonomie et la justice. [15]

2.1.5.1.1. Respect des personnes : bienfaisance et non malfaisance

La bienfaisance est l'obligation éthique d'agir pour le bien-être des autres, tandis que la non-malfaisance est l'obligation éthique de ne pas faire de mal aux autres. Dans le cadre de la recherche biomédicale, il faut s'efforcer d'assurer le bien-être des patients et de les protéger en limitant les risques au maximum. Cette recherche doit toujours être faite dans l'intérêt du patient.

2.1.5.1.2. Autonomie :

L'autonomie désigne la capacité de penser, de décider et d'agir librement de sa propre initiative. Il impose de traiter les individus se prêtant à la recherche clinique comme des sujets indépendants du médecin, et de protéger les personnes dont l'autonomie est diminuée (dites personnes vulnérables). Dans le cas des essais cliniques pédiatriques, le principal moyen mis à disposition de l'investigateur pour veiller au respect de ce principe est l'obligation de recueil

libre et sans pression du consentement éclairé des parents ou du représentant légal, en complément de l'assentiment de l'enfant.

2.1.5.1.3. Justice :

Le principe de justice dépend de la répartition équitable des avantages et des inconvénients de la recherche. Il s'agit de l'obligation de traiter les cas égaux de la même façon. Cela signifie, que des patients dans des situations semblables devraient avoir accès aux mêmes soins. Cela signifie également que, l'impact du choix de ressources affectées à un groupe de patients, doit toujours être évalué sur les autres groupes : ce choix pour le premier groupe de patients ne doit pas être un fardeau pour les autres.

2.1.5.2. Conditions de validité de la recherche biomédicale en pédiatrie

Plusieurs conditions doivent obligatoirement être réunies pour que la recherche biomédicale puisse être menée sur un enfant. Elles sont énumérées à l'article 17 de la Convention d'Oviedo du 4 avril 1997 « Protection des personnes qui n'ont pas la capacité de consentir à une recherche ».

2.1.5.2.1. Conditions cumulatives

En raison de la protection qu'ils méritent, la recherche biomédicale sur des enfants ne peut se faire que si deux conditions strictes de validités cumulatives sont réunies :

- La recherche qui inclue des enfants ne peut se faire autrement.
- Le bénéfice escompté est réel et direct pour leur santé.

Enfin, si la recherche avec des enfants s'avère nécessaire, elle doit être menée en priorité sur les moins vulnérables d'entre eux : sur les enfants les plus âgés. En outre donc, le bénéfice attendu pour les enfants grâce à la réalisation de l'étude doit également être démontré. Mais à titre exceptionnel, si le bénéfice démontré n'est pas direct pour la santé de l'enfant, l'article 17 de la *Convention d'Oviedo* énonce deux conditions supplémentaires pour que la recherche biomédicale sur un enfant puisse être autorisée :

- les risques et les contraintes de l'essai doivent être minimales pour l'enfant sollicité.
- malgré le risque encouru, la recherche doit être justifiée au regard des bénéfices attendus sur le patient lui-même ou sur d'autres personnes de la « *même catégorie d'âge ou souffrant de la même maladie ou trouble ou présentant les mêmes caractéristiques* ».

2.1.5.2.2. Consentement éclairé et assentiment

Un mineur est considéré comme une personne vulnérable et ne peut donc donner son consentement à titre principal. C'est pourquoi, l'article 17 de la *Convention d'Oviedo* prévoit deux conditions obligatoires à remplir avant d'entreprendre des essais cliniques sur les enfants :

- l'autorisation des parents ou du représentant légal averti doit être donnée spécifiquement par écrit : il s'agit du consentement éclairé.
- l'enfant « *n'y oppose pas de refus* » : il doit donc donner son assentiment.

2.2. Trop de prescription hors AMM

2.2.1. Médicaments prescrits hors AMM et médicaments non autorisés :

Une spécialité prescrite hors AMM est une spécialité qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché, mais dont la prescription ne respecte pas les termes de l'AMM « off label » : le médicament est prescrit en dehors des indications thérapeutiques mentionnées dans l'AMM, ou de celles de l'AMM.

Un médicament non-autorisé « unlicensed » est un médicament qui n'a pas été évalué ou n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour être commercialisé dans le pays dans lequel il est prescrit : préparations hospitalières, médicaments en développement clinique, médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation, etc.

2.2.1.1. Utilisation « off label »

Selon la classification de Turner, 1997, la prescription peut être hors AMM pour plusieurs raisons :

- **L'indication** : les médicaments peuvent être prescrits dans des indications dont il n'est pas fait état dans l'AMM. Par exemple l'érythromycine par voie injectable ou orale est parfois utilisée pour son activité prokinétique en cas de gastroparésie.
- **La dose** : les médicaments peuvent être prescrits à des doses qui ne sont pas celles dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) fait état.
- **L'âge** : Certains médicaments peuvent être utilisés en dehors de la tranche d'âge pour laquelle ils sont indiqués. Ces médicaments peuvent « ne pas être recommandés chez l'enfant ». Ou être autorisés chez l'enfant mais uniquement dans une certaine classe d'âge, comme la Nalbuphine qui est indiqué chez l'enfant à partir de 18 mois mais est fréquemment utilisé en dessous de cet âge.
- **La voie d'administration** : un certain nombre de médicaments sont fréquemment administrés selon une voie non autorisée, Nefopam 20 mg solution injectable est fréquemment administré par voie orale en l'absence de forme adaptée à cette voie.
- **Une contre-indication** : Beaucoup de médicaments sont contre-indiqués et sont néanmoins utilisés chez les enfants. *Par Exemple* : Ofloxacine n'est pas recommandé chez l'enfant en raison de sa toxicité articulaire mais peut être utilisé exceptionnellement dans certaines situations où la balance bénéfice risque a été jugé favorable [76].

2.2.1.2. Utilisation « unlicensed » [11]

Turner définit également plusieurs catégories d'utilisation « unlicensed ». Cette classification est spécifique au Royaume-Uni.

Modification d'une spécialité existante : L'AMM d'un produit spécifie sa forme, son apparence et toute modification non prévue par le RCP rend le produit « unlicensed ». Cela inclut les préparations réalisées extemporanément à partir des dosages « adulte » et destinées à les transformer en une forme adaptée à la pédiatrie.

Médicaments fabriqués sous le statut de « specials » au Royaume-Uni : Les « specials » sont des médicaments qui n'ont pas d'AMM. Ce sont souvent des médicaments orphelins pour lesquels faire une demande d'AMM ne serait pas rentable pour un laboratoire. Ces médicaments sont fabriqués par des fabricants autorisés par l'autorité compétente du Royaume-Uni (Medicines and Healthcare Regulations Authority). Aucune évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi n'est réalisée et le médecin est responsable d'éventuels dommages causés au patient.

Utilisation de produits chimiques comme médicament : Dans certaines maladies pédiatriques, en particulier les maladies métaboliques, il peut être nécessaire d'utiliser des produits chimiques (à usage pharmaceutique) comme médicament car il n'y a pas de produit

autorisé disponible. En France, les pharmacies fabriquent des préparations magistrales, hospitalières et officinales à partir de matières premières à usage pharmaceutique afin de répondre à l'absence de forme galénique ou de dosage adaptés à la pédiatrie pour certains principes actifs.

Les préparations hospitalières présentent quelques similarités avec le régime des « specials » puisque pour les deux une autorisation est requise pour la fabrication et que leur but est de pallier à l'absence de médicaments pédiatriques adaptés.

Médicaments utilisés avant l'obtention de leur AMM : Ce sont des médicaments pour lesquels une AMM est attendue. En France, ces médicaments pour lesquels une autorisation est attendue sont sous le régime des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Médicaments importés : Ce sont des médicaments qui ne sont pas autorisés dans ce pays mais qui peuvent l'être dans un autre pays.

En Algérie, les médicaments importés peuvent être soumis à une ATUn.

2.2.2. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en Algérie [18]

L'ATU permet un accès précoce à l'innovation (avant l'obtention de l'AMM) en étant conditionnée par l'état de connaissances scientifiques sur un médicament en question et en favorisant la remontée des données de sécurité.

2.2.2.1. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'ATU est définie par une dérogation d'importation délivrée par le ministère de l'industrie pharmaceutique (l'Ordonnance n° 20-02 du 30 août 2020) pour un médicament sans AMM qui est enregistré dans son pays d'origine et qui présente des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité, destinés à traiter une maladie grave ou rare, en dehors d'un essai clinique, en l'absence de traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Il s'agit d'une procédure exceptionnelle, temporaire, dérogatoire, contrôlée par l'arrêté ministérielle n° 2324 MSPRH/MIN relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Les médicaments concernés sont :

- Des spécialités qui sont enregistrées ailleurs (Union européenne ou pays tiers).
- Des spécialités en attente de ses décisions d'enregistrement.
- Des spécialités en développement constituant de réelles innovations thérapeutiques.

Il existe en pratique deux types d'ATU : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative.

2.2.2.1.1. ATU nominative (ATUn)

Une autorisation à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier via une pharmacie à usage intérieur (PUI), pour un patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique, la sécurité et l'efficacité de médicament doivent être fortement présumées.

2.2.2.1.2. ATU de cohorte (ATUc)

Une autorisation qui concerne un groupe de patients, délivrée à la demande d'un laboratoire, impliquant que la sécurité et l'efficacité de produit soient fortement présumées.

2.2.2.1.3. Conditions de délivrance en Algérie

L'ATU nominative ne peut être délivrée par la direction de la pharmacie que sous l'une des conditions suivantes :

- Il existe une demande d'ATUc
- une demande d'AMM a été faite par le laboratoire ou alors le laboratoire s'est engagé à le faire.

Exceptionnellement, des dérogations aux exigences de recevabilité peuvent être faites dans les cas suivants :

- Absence d'alternative thérapeutique appropriée en Algérie.
- conséquences graves pour le patient sont très fortement probables avec les traitements thérapeutiques existants.
- un arrêt commercialisation est annoncé, mais il existe un besoin pour certains patients dans une autre indication que celle de l'AMM.

L'ATU en pédiatrie est très important, elle permet au patient d'accéder au recours thérapeutique d'une maladie rare (maladies génétiques, du métabolisme, auto-immunes, pathologies infectieuses rares, maladies tropicales rares en Algérie, formes rares de maladies plus banales).

2.2.3. Rareté des médicaments pédiatriques et recours aux prescriptions hors AMM

On estime que dans le monde, 50 à 75% des médicaments destinés à l'usage humain n'ont pas été conçus, développés, testés ou même évalués pour une utilisation en pédiatrie. De ce fait, de nombreuses mentions « *réserve à l'adulte* » ou « *contre-indiqué chez l'enfant* » sont présentes dans le résumé des caractéristiques de ces produits. Cela explique aussi la rareté des spécialités ayant obtenues des AMM pour des indications en pédiatrie ou qui ont été spécialement conçues pour la population pédiatrique avec une forme pharmaceutique et une voie d'administration adaptées. La prescription hors AMM est contraire à l'objectif général de fournir des médicaments de haute qualité à toute la population. Cependant, les médecins n'ont souvent pas d'autre choix que de recourir à ces prescriptions hors AMM ; cette pratique étant communément légitimée par l'intérêt du patient. [21]

En pédiatrie, une grande partie des médicaments (de 11% à 80 % en fonction des classes médicamenteuses) sont prescrits en dehors du cadre de l'AMM. La prescription en dehors des indications comprises dans l'AMM est très répandue et estimée entre 36% et 100% du fait de l'absence d'évaluation pédiatrique des médicaments. Aussi elle est estimée à environ 94% en soins intensifs, 67% à l'hôpital et 30% en pratique de ville [22]. Les chiffres les plus élevés sont trouvés en néonatalogie, où il manque le plus fréquemment des médicaments spécialement adaptés.

Ces chiffres varient selon les études. En 2000, une étude de l'European Network on Drug Investigation in Children (ENDIC) a été menée afin de déterminer l'ampleur du recours à des

prescriptions hors AMM ou à des médicaments non autorisés chez les enfants à l'hôpital dans cinq pays européens différents : Grande-Bretagne, Suède, Allemagne, Italie et Pays- Bas. Sur quatre semaines, 2262 prescriptions concernant 624 jeunes patients âgés de 4 jours à 16 ans - pour un nombre moyen de 3,6 ordonnances par enfant - ont été étudiées. Cette étude a montré que 39% (872) des prescriptions avaient été faites en dehors des conditions d'AMM (formulation, voie d'administration, fréquence, indication ou âge différents de ceux de l'AMM) (off label) et que 7% (164) comprenaient des médicaments non autorisés (unlicensed). Enfin, plus de deux tiers des enfants (421 ; 67%) avaient reçu un médicament prescrit hors AMM ou non autorisé pendant leur séjour à l'hôpital. [15]

2.2.3.1. Cadre juridique d'une prescription hors AMM

Une prescription hors AMM ne veut pas dire prescription illégale. En effet, en France, la *loi n°2011-2012* dispose qu'une spécialité pharmaceutique ne peut être prescrite hors AMM qu'en l'absence d'une alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou d'ATU et ce, sous deux conditions :

- soit le médecin a recours à une prescription **hors AMM « classique »**, lorsqu'il le juge indispensable, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- soit le médecin a recours à une prescription **hors AMM « encadrée »**, par le biais d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le recours à ce type de prescription hors AMM « encadrée » ne peut se faire que s'il n'existe pas de médicament ayant une AMM dans l'indication de la RTU et si le rapport bénéfice/risque établi à partir des données disponibles a été présumé favorable.

En Algérie, la pratique de la prescription hors AMM est déontologiquement autorisée (*article 11* du décret exécutif n°92-276 du 6 juillet 1992 /Titre 01 : Règles de déontologie médicale) [24]. Cependant, en cas de survenue d'un effet indésirable grave, sa responsabilité pénale sera engagée. Le choix du recours à une telle prescription devra être justifié à partir de l'avis d'experts et des données scientifiques disponibles au moment de la prescription.

Toute prescription hors AMM doit être documentée dans le dossier médical du patient, afin d'assurer la traçabilité. De plus, le médecin prescripteur a l'obligation de mentionner sur l'ordonnance : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

La loi française impose au médecin prescripteur de pouvoir apporter la preuve qu'il a informé le patient et sa famille :

- que la prescription du médicament n'est pas conforme à son AMM,
- de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. (correspond au cas du médicament sous ATU en Algérie)[18]
- des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, (aussi l'article 44 de la loi algérienne) [24]
- des conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

Enfin, il est à noter que la responsabilité des pharmaciens, qui ont un « devoir de vigilance », est engagée lorsqu'ils dispensent des spécialités prescrites en dehors du cadre de leur AMM précise l'Ordre national des Pharmaciens français. [25]

2.2.3.2. Risque médicamenteux lors de la prescription hors AMM

D'une façon générale, la tolérance des médicaments est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte. Alors qu'il serait plausible que l'utilisation hors AMM augmente l'incidence, la gravité, et le risque d'effets indésirables, des études ont montré que les prescriptions en dehors des conditions d'AMM causent une augmentation significative du risque d'effets indésirables chez l'enfant, tant en pratique de ville qu'à l'hôpital [26]. Les données présentées indiquent, aussi, que des effets indésirables graves ont été rapportés avec cette utilisation hors AMM ou non autorisée en pédiatrie.

Afin d'en savoir plus, Aurore Palméro, Raphael Bissuel et l'équipe du Pr Jean-Louis Montastruc à Toulouse (Centre de Pharmacovigilance) ont réalisé une enquête de terrain sur le hors AMM en pédiatrie, 10 ans après une première étude du même type. Leur analyse, parue dans *Pediatrics* en janvier 2015, montre que malgré les incitations et sensibilisations, les prescriptions hors AMM restent toujours aussi fréquentes (37,6 %), mais sans augmentation évidente des éventuelle effets indésirables associés.

Les produits les plus souvent utilisés hors AMM par les généralistes objets de cette étude étaient des produits fréquemment prescrits en cas de pathologies courantes:

- décongestionnants nasaux (**tixocortol**)
- antihistaminiques H1 (**méquitazine et desloratadine**)
- corticoïdes (**bétaméthasone et prednisolone**).

Vingt-trois EI ont été notifiés ; les plus fréquents ont été la fièvre, la diarrhée et l'érythème. Ces EI ont impliqués 23 produits, principalement des antibiotiques et des vaccins.

Une autre étude a été conduite en Haute-Garonne (France) sur un échantillon de 1419 enfants de moins de 16 ans (entre octobre 2000 et janvier 2001). Son objectif était de déterminer la fréquence de survenue d'effets indésirables médicamenteux lors de l'utilisation de médicaments hors AMM ou non autorisés en médecine ambulatoire pédiatrique. Elle a montré que 42% des enfants avaient été exposés à au moins un médicament prescrit hors AMM. Les effets indésirables médicamenteux survenaient plus fréquemment (2%) lors de prescription hors AMM que dans la population totale des patients (1,4%), et plus particulièrement lorsque la raison de la prescription hors AMM concernait l'indication. Ces données montrent ainsi un risque accru de survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation hors AMM de médicaments en pédiatrie ambulatoire.

Des différentes études ont montré qu'un enfant hospitalisé qui a reçu un médicament prescrit hors AMM est plus exposé au risque d'effets indésirables médicamenteux, avec une fréquence de survenue de 11 %.

Il a été estimé que, chez les enfants, la fréquence d'hospitalisation pour des effets indésirables est de 1,8 %. Les alertes émanant des autorités de santé européennes ont concerné essentiellement les produits suivants : AINS, desmopressine intranasale, ISRS, fluidifiant

bronchique, antitussif, vasoconstricteur nasal, antiémétique (métoclopramide, dompéridone), codéine, vitamine D, etc.

Certains effets indésirables, en particulier ceux touchant la maturation osseuse, ne surviennent que chez l'enfant (par exemple le retard de croissance lié aux corticoïdes). De même, la plupart des médicaments administrés en fin de grossesse retentissent sur le nouveau-né : troubles de la succion, apnées ou hypotonie après exposition en fin de grossesse aux benzodiazépines ; hypoglycémie ou bradycardie après exposition aux bêtabloquants ; insuffisance rénale, oligurie après exposition aux AINS. On explique mal certains effets indésirables particuliers en pédiatrie (hépatotoxicité de l'acide valproïque, syndrome de Reye associé à l'aspirine).

2.3. Réglementation pédiatrique :

2.3.1. Règlement européen :

Face au manque de médicaments spécifiquement développés pour la population pédiatrique, les agences de réglementation ont commencé à travailler dur pour protéger les enfants de médications dangereuses. Plusieurs lois sont entrées en vigueur dans la première moitié du XXe siècle jusqu'à la promulgation du règlement européen (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments pédiatrique en janvier 2007. Le règlement européen (CE) n°1901/2006 vise à promouvoir le développement et la disponibilité des médicaments à usage pédiatrique, aussi, à assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches éthiques de haute qualité et soient officiellement autorisés pour la population concernée. Enfin, le règlement espère améliorer les informations existantes sur l'usage des médicaments sur les diverses sous-populations pédiatriques. Pour atteindre les objectifs décrits, il prévoit la mise en place de mesures incitatives à destination des industries pharmaceutiques et impose l'obligation de déposer auprès du comité européen pédiatrique un plan d'investigation pédiatrique avant toute demande d'AMM d'un médicament.

2.3.2. Objectifs du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

De manière générale, le règlement européen sur les médicaments pédiatriques a été mis en place afin de faciliter et de garantir dans tous les Etats membres de l'Union européenne un large accès aux nouveaux médicaments spécialement testés et adaptés à un usage en pédiatrie. Le *Règlement CE n°1901/2006* a pour but :

- De faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique.
- De stimuler la recherche clinique pédiatrique et d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie.
- D'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques.

Il convient aussi d'atteindre ces objectifs 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 » (alinéa (4) du « règlement pédiatrique européen »)

Pour mener à bien ces missions et assurer leur conformité avec les attentes du règlement, différents outils et comités sont créés :

- l'institution d'un comité pédiatrique (*Paediatric Committee* (PDCO)), comité scientifique au sein de l'EMA.
- la rédaction d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) comprenant un calendrier détaillé et la description des mesures proposées.
- l'instauration d'un système d'incitation et de récompenses pour les entreprises pharmaceutiques participantes.
- le développement d'un réseau européen de recherche en pédiatrie.
- le partage de données via des bases informatiques afin de faciliter la communication et l'accès aux informations concernant les thérapeutiques en pédiatrie : la base européenne des essais cliniques (EudraCT) ainsi que la base des médicaments autorisés en Europe (EudraPharm).

2.3.3. Comité pédiatrique

Une des principales mesures du *Règlement (CE) n°1901/2006* est la mise en place d'un comité pédiatrique au sein de l'EMA. Instauré en juillet 2007, ce comité pédiatrique (COPD) est un comité scientifique multidisciplinaire, doté d'expertise et de compétences dans le développement et l'évaluation de tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques, joue un rôle essentiel dans l'application de règlement pour répondre aux besoins de l'enfant.

Le comité pédiatrique est chargé de l'évaluation scientifique et de l'approbation des plans d'investigation pédiatriques (PIP). Il doit notamment délivrer à l'EMA son avis sur le contenu des PIP et sur les demandes de dérogation ou de report. Ce Comité est également chargé, à la demande de l'agence du médicament concernée par la demande d'AMM, de donner son avis sur la conformité des études fournies au PIP approuvé et de donner son avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique. Une des autres missions du COPD consiste à dresser un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques ainsi qu'à animer un réseau européen de chercheurs spécialisés dans les études sur les enfants. [3]

2.3.4. Impact et avantages du règlement :

Fin 2012, l'EMA a publié un état des lieux quantitatif et qualitatif pour évaluer l'impact de la réglementation pédiatrique européenne. [27], Ensuite un rapport plus récent sur les bénéfices du règlement [28]. Les indicateurs quantitatifs concernent le nombre de demandes de PIP et de dérogation par domaines thérapeutiques ainsi que le nombre d'essais cliniques. Les indicateurs qualitatifs mesurent le design des études, les types de sous-populations incluses, les formulations et les reports accordés.

Ce rapport rédigé par la commission européenne est à considérer comme un bilan intermédiaire puisqu'une période de 10 ans est jugée nécessaire pour évaluer l'impact de la réglementation pédiatrique dans son intégralité. La rédaction de bilan doit satisfaire les trois principaux objectifs du règlement mentionnés précédemment.

Depuis 2008, 205 substances actives ont des données pédiatriques soumises et mesurées. On compte 73 rapports publics pour les demandes d'AMM, 65 demandes de mise à jour des caractéristiques du produit avec des nouvelles informations pédiatriques (9 nouvelles

indications, 39 révisions pour clarifier les données, 3 concernant la sécurité et 9 pour ajouter des informations sur les résultats des derniers essais cliniques.

L'augmentation des informations sur l'utilisation des médicaments pédiatriques est principalement observée en ajoutant des données sur les notices, les emballages et les résumés des caractéristiques des produits. Ces rajouts sont basés sur les résultats d'études cliniques, également sur d'autres informations de la pharmacovigilance, de l'avis du COPD, et même des résultats des études non cliniques. Dans le passé, le manque d'informations avait conduit à des contre-indications injustifiées. Ce changement est une réussite de la guideline de la Commission Européenne sur le résumé des caractéristiques du produit. [30]

2.4. Prescription médicamenteuse chez l'enfant :

2.4.1. Choix du médicament à prescrire [31]

Au moment de prescrire un traitement pour un enfant (figure 09), le médecin doit faire un choix parmi les médicaments disponibles et décider de sa durée d'application. Si ce choix est motivé par les symptômes observés, l'état de santé général et l'âge du patient, il l'est également par les caractéristiques des médicaments et les recommandations officielles.

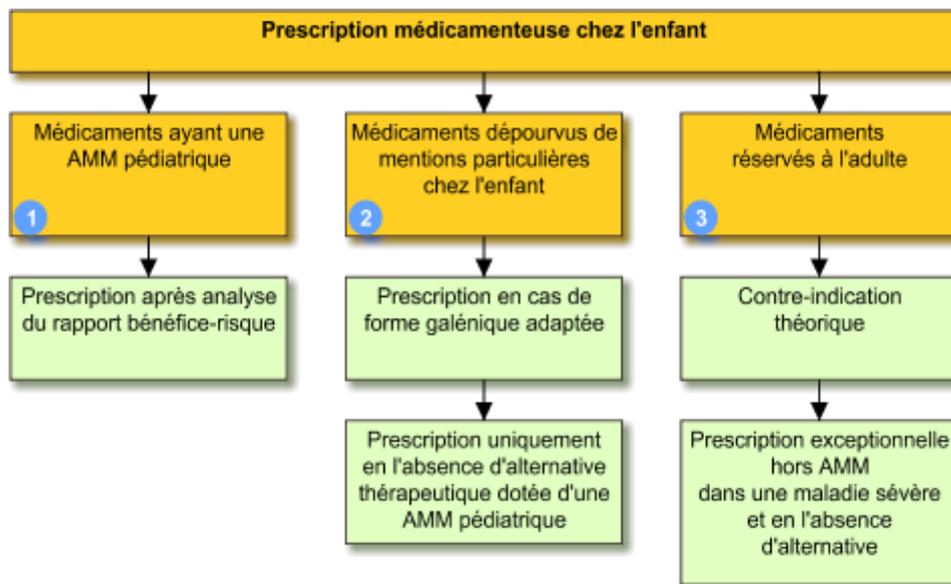


FIGURE09 : LE PLAN D'UNE PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ L'ENFANT

Médicaments ayant une AMM pédiatrique

Ils ont une indication, une posologie et une forme galénique adaptée. Ils doivent être choisis en priorité. La pertinence de leur choix en termes de bénéfice/risque doit être réelle par rapport aux alternatives. En effet, l'AMM signifie seulement que le médicament est efficace dans une indication précise, sans situer ce médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Médicaments dépourvus de mentions chez l'enfant

Si leur posologie est exprimée en mg/kg, celle-ci est adaptable à l'enfant, surtout si la forme galénique est fractionnable, ce qui est le cas pour les formes liquides (injectables le plus souvent). Si leur posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement (sachet de poudre, gélule, comprimé non sécable, etc.), le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant. L'absence de forme pédiatrique peut obliger les pharmaciens hospitaliers à reconditionner certains médicaments sous une forme adaptée.

En l'absence de posologie pédiatrique, le prescripteur peut être amené à choisir lui-même une posologie admise par la communauté scientifique pédiatrique ou extrapolée à partir de la dose adulte ; celle-ci est alors modulée en fonction du niveau de maturation hépatique et rénal prévisible selon l'âge et les pathologies associées.

Médicaments réservés à l'adulte

Ces médicaments sont théoriquement contre-indiqués chez l'enfant, même si le motif de cette contre-indication n'est pas toujours clairement libellé dans l'AMM, et qu'il n'est pas toujours cohérent à l'intérieur d'une même classe pharmacologique. Le médecin doit informer les parents de la situation hors AMM de la prescription.

Schématiquement, les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication. On distingue :

Une contre-indication fondée sur un risque réel chez l'enfant, qui est une contre-indication absolue et ne doit jamais être outrepassée.

Une absence d'indication pédiatrique qui conduit souvent à une contre-indication « relative » parce que le médicament n'a pas été évalué chez l'enfant. En cas d'effet indésirable ou d'inefficacité, le prescripteur devrait, en effet, justifier l'intérêt « attendu » du médicament à partir de critères scientifiques, et pas seulement d'habitudes de prescription.

2.4.2. Règles de prescription

La prescription engage la responsabilité du médecin. Elle doit répondre à un certain nombre d'exigences :

être adaptée à l'enfant en question : L'ordonnance doit comprendre, outre le nom et le prénom, le poids et l'âge de l'enfant. La prescription est faite avec des produits qui correspondent aux caractéristiques de l'enfant et de sa maladie (on ne prescrit pas des médicaments per os à un enfant nauséux ou qui vomit).

être claire et précise : elle précise pour chaque produit : la forme et la présentation, le nombre de prises par jour, les horaires et éventuellement le moment par rapport aux repas, la quantité pour chaque prise, le nombre de jours de traitement. Une bonne prescription est simple, en arrondissant les quantités, en choisissant les modalités les plus faciles à administrer. La dose est exprimée en mg/kg et en équivalent en ml s'il s'agit d'une forme liquide. La dose unitaire accompagnée de l'espacement des doses (par ex. : 10 mg toutes les 8 heures) est à privilégier, car plus précise que la dose quotidienne accompagnée du nombre de prises (par ex. : 30 mg/24 h

en 3 prises). Les abréviations qui portent à confusion seront évitées (μg plutôt que mcg qui peut être confondu avec mg).

_ être réalisable : il est inutile voire dangereux de prescrire une thérapeutique que la famille ne pourra appliquer faute de moyens intellectuels ou matériels.

_ être compréhensible et comprise : une prescription doit toujours être écrite dans le détail avec une écriture lisible. Pour être comprise, elle doit être expliquée. S'il le faut, le commentaire est accompagné d'une démonstration. Une directive doit pouvoir être répétée, si nécessaire il faut revoir la famille après 24 à 48 heures pour vérifier l'exécution de ce qui a été prescrit.

_ être limitative : le médecin est souvent incité par les parents à multiplier les prescriptions médicamenteuses. La multiplicité des médicaments va à l'encontre de la simplicité, elle est source d'erreurs ou d'effets secondaires liés à des interférences nuisibles, elle encourage secondairement l'automédication.

2.4.3. Pour la pratique hospitalière :

Les prescriptions doivent être écrites et assurer la traçabilité. L'infirmière ou le pharmacien doivent disposer de tous les éléments de calcul permettant de vérifier la prescription du médecin (double sécurité). Elles sont datées, portent le nom du patient (étiquette) et celui du prescripteur qui doit signer. Elles sont lisibles, disposées dans un ordre logique, claires et très explicites. Pour éviter les erreurs d'exécution tout doit être détaillé : nom des produits, présentation retenue, dose, modalités de préparation, de dilution, répartition dans le temps, débit d'une perfusion et sa durée, situation éventuelle d'une prise orale par rapport aux repas ou séquence à suivre entre plusieurs produits. Lorsqu'une prescription est reconduite d'un jour sur l'autre elle est réécrite. Chaque fois que possible la prescription s'appuie sur un soutien informatique.

3. Adaptation des posologies :

L'enfant est un organisme en voie de maturation, aussi l'administration d'une même dose de médicament, même normalisée au poids du corps, ne permet pas d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre que chez l'adulte. Les transformations physiologiques que subit l'enfant au cours de la maturation sont complexes et modifient considérablement le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme. Elles rendent nécessaires l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge.

3.1. Posologie et adaptation de posologie :

La posologie est l'étude des doses auxquelles doivent être administrés les médicaments pour donner l'effet thérapeutique requis. On parle ainsi de posologie par prise et de posologie journalière, et d'une dose usuelle et d'une dose maximale.

Le prescripteur peut être amené à modifier les doses selon des facteurs différentes comme : l'âge et le poids du patient, sa fonction hépatique ou rénale, et sa tolérance à l'égard de la substance active, c'est ce qu'on appelle l'adaptation de la posologie.

3.2. Détermination de la posologie en pédiatrie :

La posologie en pédiatrie :

- ❖ Etablie sur la base des modifications liées à l'âge ou à la maturation (indication pédiatrique) :
 - Etudes pharmacocinétiques faites par tranches d'âge.
 - Extrapolation à partir des données de l'adulte et des caractéristiques des médicaments qui étaient validées en clinique.
- ❖ Fixée à priori puis adaptée individuellement sur la base de la réponse ou des concentrations mesurées :
 - Suivi thérapeutique
- ❖ Indéterminée (pas d'indication pédiatrique)
 - Si indication, on extrapole en tenant en compte les propriétés pharmacocinétiques.

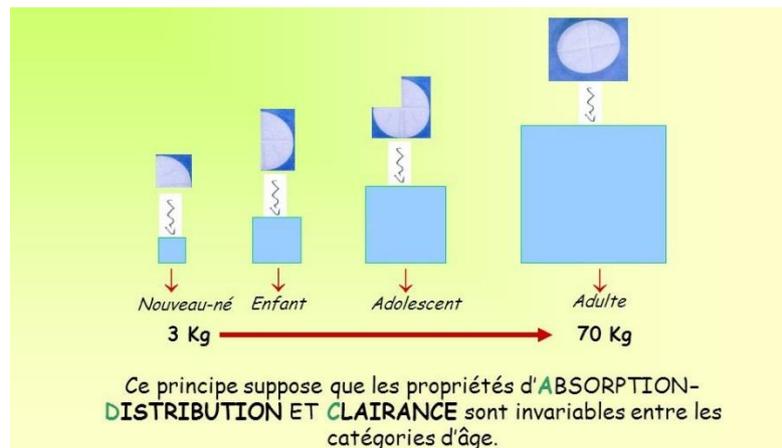


FIGURE 10 : UN PRINCIPE D'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE SELON LE POIDS EN PEDIATRIE QUI IGNORE LES VARIATIONS DES PARAMETRES PHARMACOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT.

3.3. Adaptation des posologies et la possibilité d'erreur :

La dose doit être calculée à partir de la masse (des fois la surface) corporelle, alors la posologie est souvent exprimée en mg/kg/jour (mg/m²/j). Les unités sont importantes et conditionnent la dose à administrer.

En pédiatrie, Les erreurs de dose sont souvent liées au « reconditionnement » de médicaments dont la forme galénique n'est pas adaptée aux jeunes enfants et nourrissons. Les erreurs de posologie d'un facteur de 10 à 100 (erreurs de mesure) ne sont pas exceptionnelles, elles sont très fréquentes en pratique hospitalière, les médicaments les plus sujets sont les opioïdes (morphine). Elles résultent d'un mauvais placement de virgule ou d'erreurs de calcul (1/3 des cas), et même d'une mauvaise lecture de la posologie prescrite. [45]

Il existe des risques de surdosage ou sous-dosage par une confusion entre « mg/kg/j » et « mg/kg/dose ». Elles ne sont généralement diagnostiquées que si les médicaments ont une marge thérapeutique étroite. De plus, le raisonnement des posologies en pédiatrie en mg/kg ou mg/m² fait souvent perdre les notions des doses maximales adultes à ne pas dépasser.

Les posologies par tranches d'âge sont acceptables pour les produits réputés peu toxiques [22], par exemple la Midazolam utilisée dans le traitement des crises convulsives liées à la fièvre chez l'enfant (voir tableau 03).

Tableau 03 : Doses habituelles de Midazolam indiquées dans le traitement des convulsions fébriles, classées par tranche d'âge.

Tranche d'âge	Dose
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	2,5 mg
> 6 mois à < 1 an	2,5 mg
1 an à < 5 ans	5 mg
5 ans à < 10 ans	7,5 mg
10 ans à < 18 ans	10 mg

Certains médicaments à faible marge de sécurité sont prescrits en fonction de la surface corporelle comme les antimétabolites, mais le poids de l'enfant reste le paramètre de choix de la posologie de la plupart des médicaments fréquemment utilisés comme le paracétamol avec 15mg/kg/prise.

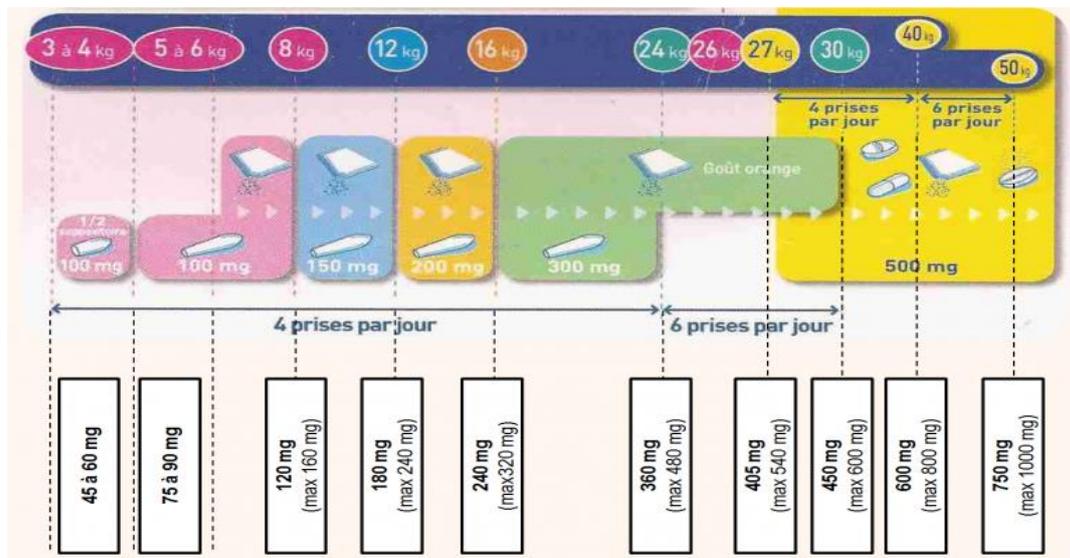


FIGURE 11 : LES VALEURS DE LA POSOLOGIE DU PARACETAMOL PAR PRISE EN FONCTION DU POIDS DU PATIENT EN PEDIATRIE

La figure (11) montre que le poids du patient (les valeurs en haut) précise la posologie par prise du paracétamol (les valeurs en bas) administrée à ce patient. Et que certains paramètres sont déterminés selon cette posologie comme la forme pédiatrique (suppositoires, poudres pour suspension, ou comprimés...), le dosage de la forme et le rythme de la prise.

L'importance de la généralisation des calculs des posologies de quelques produits et médicaments se voit clairement en urgences, en assurant des CAT rapides avec des doses

médicamenteuses sûres. Alors la réduction de taux des erreurs médicamenteuses. Le tableau 04 suivant présente les produits et les médicaments fréquemment utilisés per os en urgences pédiatriques.

Tableau 04 : Liste des médicaments les plus utilisés per os en urgences pédiatriques

PRODUIT	POSOLOGIE
Charbon activé	1 g/kg en 1 prise par jour
Prednisolone	1 mg/kg/j en 1 prise
Fièvre	
Paracétamol	15 mg/kg = 1 dose poids, 4 à 6 fois par jour
Ibuprofène (AMM 3 mois)	7,5 à 10 mg/kg = 1 dose poids, 4 fois par jour
Douleur	
Codéine (AMM 1 an)	0,5 à 1 mg/kg, 4 à 6 fois par jour (cuillère graduée en mg)
Paracétamol-codéine Efferalgan codéiné® (AMM 3 ans) Codoliprane® (AMM 6 ans)	1/2 à 1 cp, 4 à 6 fois par jour.
Tramadol Gouttes (AMM 3 ans)	1 à 2 mg/kg, 3 à 4 fois par jour.
Morphine	0,3 à 0,5 mg/kg, puis 0,2 mg/kg toutes les 45 min jusqu'à antalgie
Pyélonéphrite/Cystite	
Cefixime	8 mg/kg/j en 2 prises
Otite	
Amoxicilline – acide clavulanique	80 mg/kg/j en 2 à 3 prises = 1 dose poids 2 à 3 fois par jour
Cefpodoxime proxétyl	8 mg/kg/j en 2 prises = 1 dose poids 2 fois par jour
Amoxicilline	100 mg/kg/j en 3 prises
Angine	
Amoxicilline	50 mg/kg/j en 2 prises
Josamycine	50 mg/kg/j en 2 prises

4. Dispositifs d'administration en pédiatrie :

Un dispositif d'administration est un dispositif médical avec lequel un médicament sera introduit dans l'organisme du patient, et dont les dispositifs d'administration oraux font partie.

4.1. Variabilité des dispositifs d'administration

Les médicaments en solution ou suspension buvables sont, pour la plupart, fournis avec des différents types de dispositifs d'administration [32] [33] tels que :

- Pipette graduée :
 - En ml (figure 12)
 - En mg (figure 13)
 - Rn kg (figure 14)
 - Compte-gouttes (figure 15)

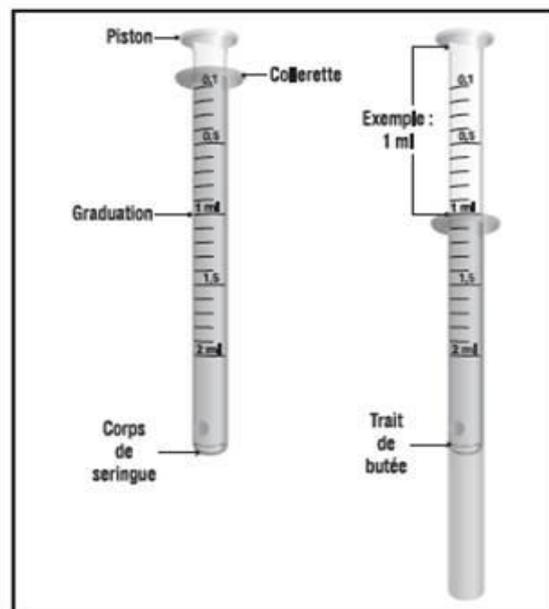


FIGURE 12 : PIPETTE GRADUEE EN ml

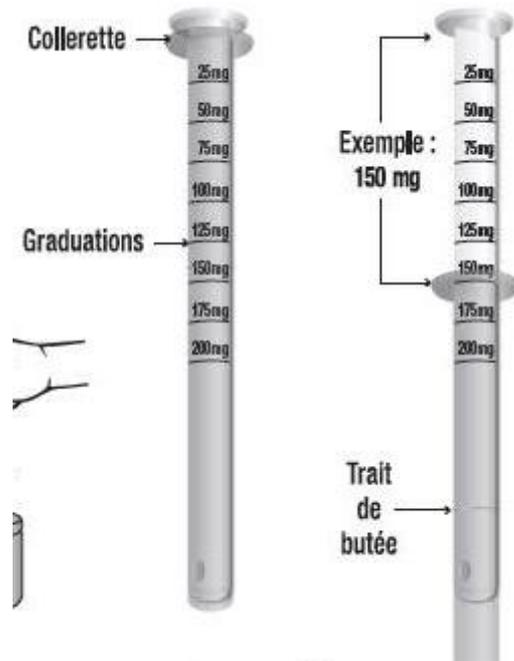


FIGURE 13 : PIPETTE GRADUEE EN mg

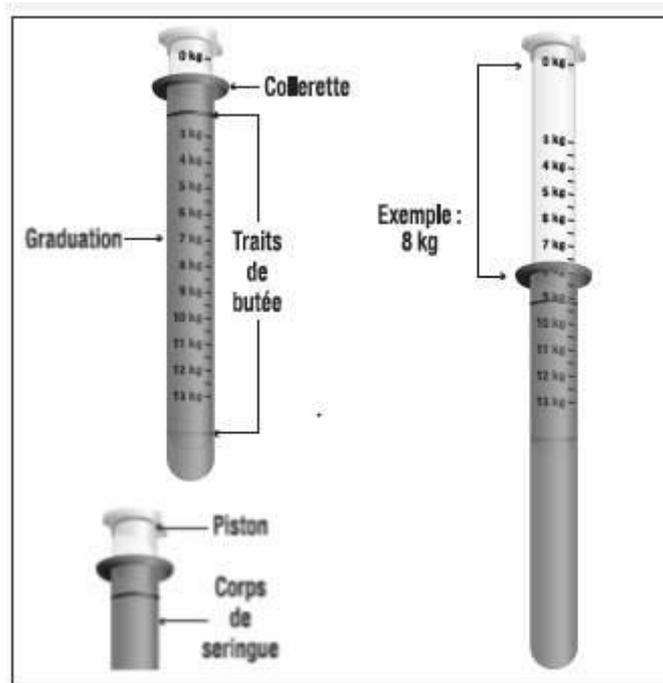


FIGURE 14 : PIPETTE GRADUEE EN kg



FIGURE 15 : PIPETTE COMPTE-GOUTTES

- godet doseur (Goblet) : il peut être gradué en ml, en kg (figure 16)

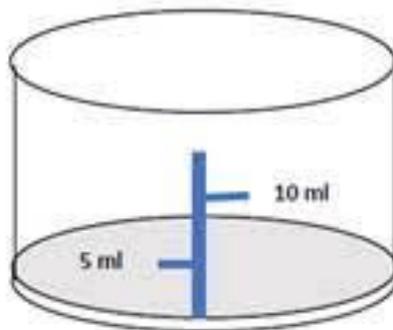


FIGURE 16 : GODET DOSEUR GRADUE EN ml

- Flacon compte-goutte (figure 17)



FIGURE 17 : FLACON COMPTR-GOUTTE

- cuillère-mesure : elle peut être graduée à l'intérieur (2,5 - 5 - 10 ml). (figure 18)



FIGURE 18 : CUILLERE MESURE GRADUEE EN ml

Tableau 05 : Dispositifs d'administration médicaux utilisés dans la population pédiatrique [03]

Dispositifs d'administration	Avantages	Inconvénients
Cuillère doseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Commune et facilement trouvable - Facilité d'utilisation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Volume fixe (souvent 5 ml) - Variations possibles entre les volumes mesurés pour une même cuillère - La forme de la cuillère peut affecter la précision de la dose - Les graduations peuvent conduire à des imprécisions. - Lors du dosage, possibilité de débordement.
Gobelet doseur	<ul style="list-style-type: none"> - Commun et facilement trouvable - Pour les grands volumes (> 5 ml), les mesures multiples sont évitées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Davantage de risques de mesurer des doses intolérables. - Les graduations multiples peuvent conduire à la confusion du soignant. - Restes de produit sur les parois de la tasse après mesure (sous-dosage). - Produit peut être renversé pendant la mesure.
Compte-gouttes	<ul style="list-style-type: none"> - Commun et facilement trouvable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les gouttes doivent être dispensées verticalement pour assurer la précision de la dose.

	<ul style="list-style-type: none"> - Utile pour l'administration de petits volumes. 	<ul style="list-style-type: none"> - La taille des gouttes peut être affectée par les propriétés physiques du liquide.
Pipettes graduées	<ul style="list-style-type: none"> - Fournit davantage de précision et moins de variabilité entre les doses que les cuillères ou gobelets. - Permet une flexibilité en termes de volume à mesurer. - Plusieurs tailles disponibles - L'angle de dispensation n'affecte pas la dose 	<ul style="list-style-type: none"> - Confusion possible lors de la mesure de la dose. - Plus chère que la cuillère ou le godet.

4.2. Dispositifs d'administration et erreurs médicamenteuses :

L'utilisation inappropriée de ces dispositifs peut être à l'origine d'erreurs d'administration, comme l'illustrent les nombreux signalements de risque d'erreur ou d'erreurs médicamenteuses rapportés à ce jour et en lien avec ces dispositifs [34] [35]. Selon l'ANSM : "*parmi les signalements d'erreur médicamenteuse avérée, plus d'un tiers ont entraîné un effet indésirable, dont une moitié d'effets indésirables graves*".

Plusieurs causes sont à l'origine des erreurs médicamenteuses [34] [36], parmi lesquelles :

- Des erreurs humaines, comme la confusion entre les dispositifs d'administration provenant de médicaments différents (administration du médicament A avec le dispositif d'un médicament B), à l'origine du surdosage ou du sous-dosage.
- L'incompréhension des modalités d'utilisation du dispositif fourni.
- L'incompréhension de la prescription (administration de X pipettes ou seringues au lieu de X gouttes prescrites, ordonnance illisible).
- a complexité du dispositif d'administration (double graduation, graduation illisible).

4.3. Premières victimes : les nourrissons et les enfants de 2 à 11 ans

De nombreuses spécialités pédiatriques sont en effet présentées sous forme de solution ou suspension buvable avec un dispositif d'administration orale. Selon les données disponibles la mauvaise utilisation de ces dispositifs était toujours la principale cause derrière les erreurs médicamenteuses potentiellement graves, du fait d'une dose très importante donc dangereuse en provoquant un surdosage, ou, le cas contraire avec des sous-dosages qui en résultent d'une dose insuffisante alors inefficace. Ces erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Selon ANSM française : «*la majeure partie des erreurs signalées est survenue au domicile des patients et est réalisée par les patients eux-mêmes ou par un membre de leur famille, notamment les parents*». [37] [38]. En 2014, Parmi les signalements enregistrés par l'ANSM, plus d'un tiers ont entraîné un effet indésirable, dont une moitié d'effets indésirables graves.

On a aussi le cas d'erreurs provoquées par un dispositif d'administration qui est lui-même inapproprié à l'administration de son médicament pour certaine catégorie d'âge (en général les nourrissons). On cite comme exemple le mode d'administration de l'Uvestérol D, qui était pointé du doigt après la mort d'un nourrisson à Paris le 21 décembre 2016. Le laboratoire qui produit le médicament avait déjà modifié la pipette à deux reprises. Au départ, l'instrument n'avait qu'un seul orifice, le produit arrivait donc en trop grande quantité dans la gorge du bébé. En 2013, les laboratoires Crinex ont donc fabriqué une pipette dotée de quatre trous sur les côtés pour que le liquide se répartisse mieux dans la bouche de l'enfant. Enfin, en 2014, ils ont concentré la formule pour passer de l'équivalent de 20 gouttes à 4 gouttes par jour à avaler pour un nourrisson. Cette fois, les dirigeants du laboratoire ont l'intention de changer de mode d'administration. L'une des pistes évoquées est un compte-goutte, comme sur les flacons vendus en pharmacie. [39] [40]

En Algérie, le laboratoire MIRENAL a opté le même système de 4 petites ouvertures à la périphérie de la base de la seringue doseuse fournie avec XYDOL 20mg/ml, suspension buvable contient l'ibuprofène comme principe actif, un anti-inflammatoire non stéroïdien, indiqué chez l'enfant de 3 mois à 12 ans en cas de fièvre et/ou de douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, utilisé aussi comme traitement de l'arthrite chronique juvénile. Un tel système réduit considérablement les fausses routes chez les enfants de bas âge.



FIGURE 19 : LA PIPETTE DOSEUSE AVEC 4 TROUS A LA BASE FOURNIE AVEC XYDOL MERINAL

4.4. Sécurisation de l'utilisation de dispositifs d'administration per os [36]

Des erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation des dispositifs d'administration sont régulièrement signalées à l'ANSM pour les médicaments sous forme de solutions buvables en flacons multidoses. En 2013, l'ANSM française publie, à destination des industries pharmaceutiques, des recommandations relatives aux critères de sécurité de ces dispositifs d'administration. Et les professionnels de santé sont invités à sensibiliser leurs patients et leurs proches aux risques d'erreurs avec une affiche « Ne vous mélanger pas les pipettes » (annexe 1), et à les conseiller de suivre « les 4 règles » qui permettent de limiter ces risques.

4.4.1. Recommandations aux industriels pharmaceutiques :

Ces recommandations visent à améliorer et sécuriser les dispositifs fournis avec les formes orales liquides :

- Fournir un dispositif d'administration pour chaque solution buvable de médicament présenté en conditionnement multidose (flacons).
- Apposer la dénomination de la spécialité, sauf exception, sur le dispositif d'administration (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique).
- Graduer le dispositif d'administration fourni :
 - dans la même unité que celle utilisée pour la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) et la notice,
 - de la manière la plus précise et la plus lisible possible.
- Permettre au dispositif d'administration fourni de prélever la plus petite dose et, si possible, la plus grande dose en fonction de la posologie décrite.
- Ajouter un schéma explicatif du mode d'utilisation du dispositif d'administration sur la notice et si possible sur la boîte du médicament.

4.4.2. Recommandations aux professionnels de santé :

Outre les efforts demandés aux industriels, en pratiques les médecins et les pharmaciens sont invités à sensibiliser les patients et leurs proches pour éviter les erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs d'administration des formes orales liquides. Le conseil des professionnels de santé a un rôle déterminant dans la minimisation des risques. Un professionnel de santé doit :

- s'assurer que le médicament qu'ils prescrivent ou délivrent est le plus adapté.
- privilégier, lorsqu'il existe, le conditionnement adapté à la population ciblée.
- s'assurer de la bonne compréhension de la posologie et du mode d'administration des médicaments par les parents du patient ou ses proches. Il est recommandé à cette fin de regarder le dispositif d'administration avec eux.

4.4.3. Conseils aux patients, leurs parents et leurs proches

L'ANSM conseille aux parents de suivre 4 règles simples pour limiter ces risques :

- à un médicament donné correspond un dispositif d'administration : les dispositifs ne sont pas universels et sont spécifiques du médicament avec lesquels ils ont été délivrés. Alors utiliser exclusivement le dispositif d'administration fourni avec le flacon de médicament.
- Il est nécessaire de toujours conserver le dispositif d'administration avec la boîte du médicament correspondant pour éviter toute confusion. après utilisation, le dispositif d'administration ne doit pas être séparé du flacon.
- en cas de doute, que ce soit sur l'utilisation du dispositif d'administration ou sur la prescription, il est indispensable de demander conseil à un professionnel de santé.
- il est essentiel de toujours lire la notice d'information avant toute utilisation.

4.5. Spécificité d'un dispositif d'administration :

Le dispositif d'administration est spécifique du médicament avec lequel il est délivré. Il faut ne jamais mélanger les pipettes ou les échanger entre les spécialités médicamenteuses bien que ces derniers sont de même médicament, aussi, avec une forme et une concentration identiques. On donne en titre d'exemple l'Advil et l'Ibuprofène Mylan.

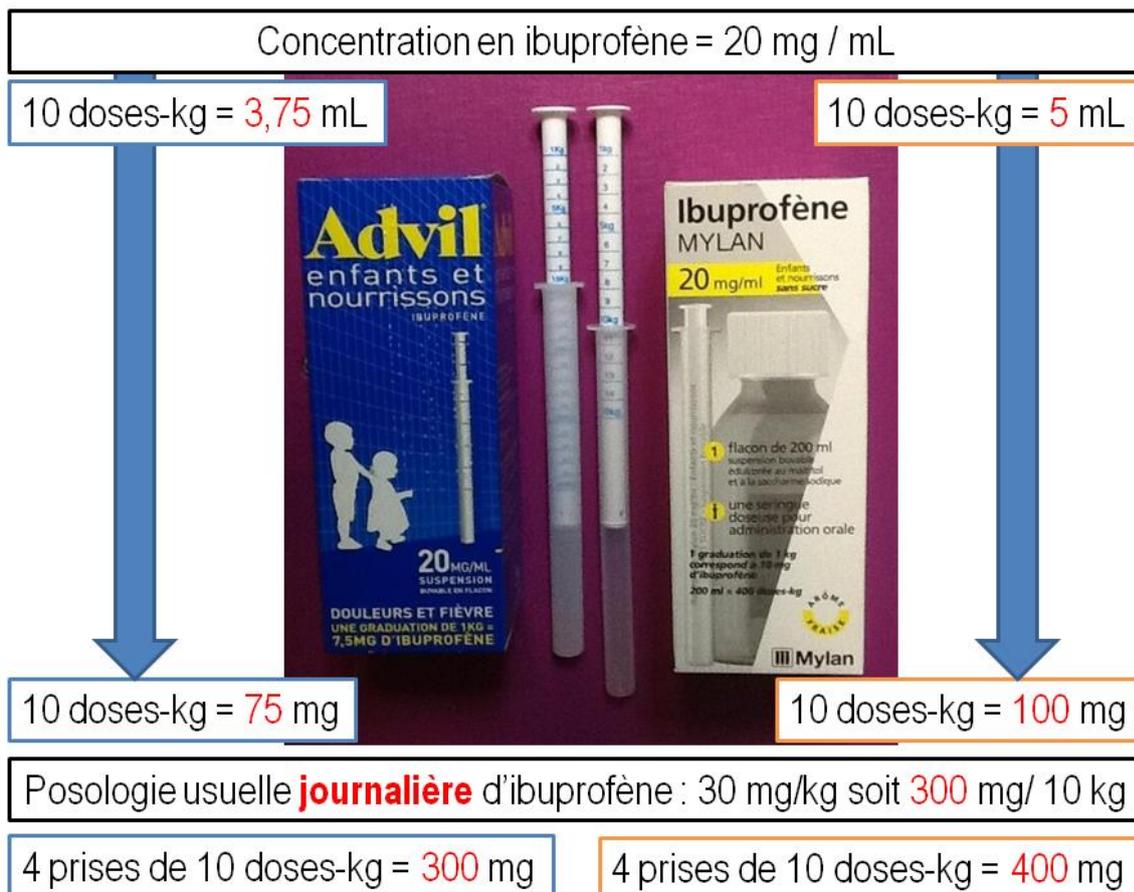


FIGURE 20 : UN CAS TYPE DE LA SPECIFICITE D'UN DISPOSITIF D'ADMINISTRATION POUR SON MEDICAMENT

Comme montrant la figure 20, les deux spécialités d'Ibuprofène sont des suspensions buvables dosées à 20 mg/ml, mais le volume délivré par dose-kg varie. La pipette d'Advil délivre 7,5 mg de principe actif par dose-kg alors que l'Ibuprofène mylan est délivré avec une pipette de 10 mg d'Ibuprofène par dose-kg.

La pipette d'Ibuprofène Mylan délivre plus d'ibuprofène par dose-kg, il faut espacer les prises toutes les 8 heures (3 prises par jour). Tandis que la dose d'Advil peut être renouveler au bout de 6 heures (4 prises par jour).

Chapitre 03 : SECURISATION DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS PER OS A LA POPULATION PEDIATRIQUE

1. Etat des lieux au niveau hospitalier

1.1. Contexte et objectifs

L'idéal de la prise en charge médicamenteuse consiste à prescrire et administrer le médicament voulu selon la règle des 5B « administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment » [47] [48]. En pédiatrie cet idéal est dans la majorité du temps difficile à atteindre. [11]

Dans ce contexte, un état des lieux a été réalisé au niveau du service de pédiatrie au niveau de CHU Djillali Bounaâma Douera sur les difficultés rencontrées lors de la prescription médicamenteuse pour la population infantile.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la fréquence, la nature et les caractéristiques des problèmes de prescription médicamenteuse en pédiatrie dans cet établissement, de les identifier, décrire et chiffrer. Et de proposer des recommandations afin de faciliter la prescription et améliorer les pratiques d'administration.

L'objectif secondaire est de caractériser les prescriptions en pédiatrie (classe médicamenteuse, prescription hors AMM...).

1.2. Matériels et méthodes

Une analyse rétrospective des données de la prescription médicamenteuse chez la population pédiatrique a été menée la dernière semaine du mois de février au niveau de l'unité HDJ (hôpital de jour) de service pédiatrie. L'ensemble des données collectées a été regroupé dans un tableau:

- une prescription idéale ou non idéale,
- la forme galénique,
- la voie d'administration,
- la posologie prescrite
- le plan de la prise médicamenteuse.

1.3. Résultats

89 prescriptions à la population pédiatrique sont analysées au moins une fois.

Sur 301 médicaments prescrits analysés, 121 sont des prescriptions per os, et parmi ces 121 prescriptions orales, 76 sont non idéales (elles manquent, au moins, d'une règle parmi les 5B) elles se répartissent en :

- 68.42% (52) des posologies inadaptées à la forme galénique (exemple : isoniazide un antituberculeux)
- 22.37% (17) des formes prescrites pour une tranche d'âge non conforme (exemple : Amoclan nourrissons pour un nouveau-né)
- 5.26% (4) des formes injectables prescrites par voie orale
- 3.95% (3) des erreurs médicamenteuses (plan de prises, erreurs de posologie)

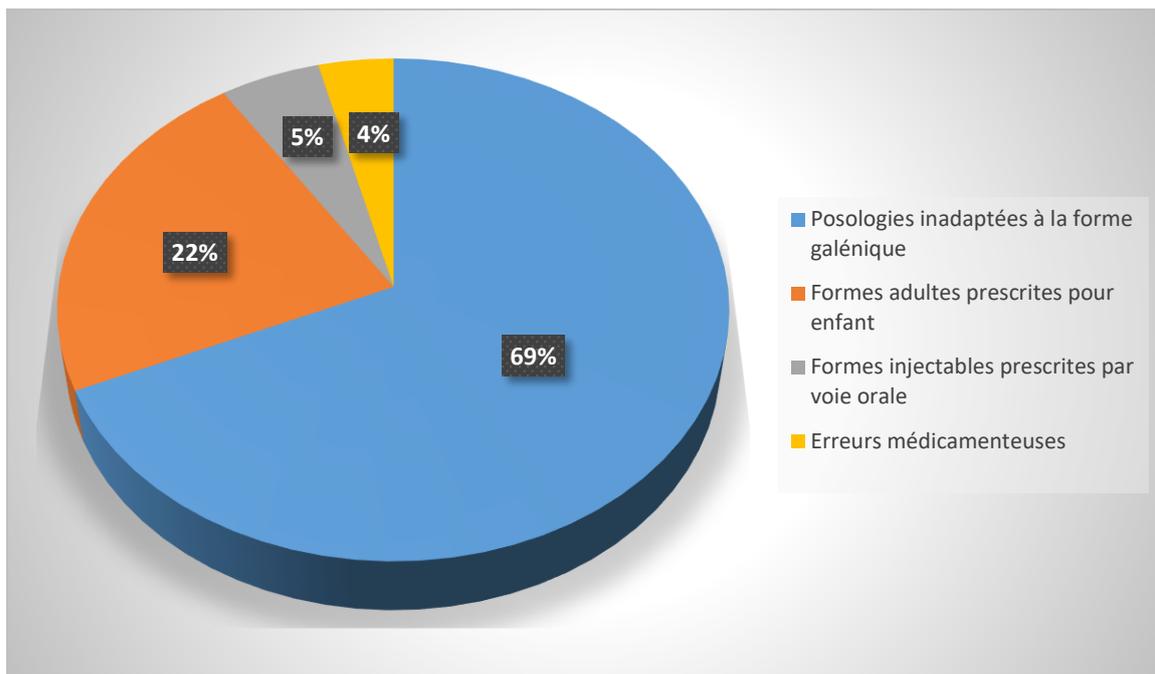


FIGURE 21 : REPARTITION DE 76 PRESCRIPTIONS NON IDEALES AU NIVEAU DU SERVICE DE PEDIATRIE AU NIVEAU DU CHU DOUERA

2. Etat des lieux au niveau officinal

2.1. Contexte et objectif

La sécurisation de la dispensation des médicaments per os à la population pédiatrique sera toujours une priorité pour la pharmacie officinale, notamment à travers la bonne connaissance des spécialités médicamenteuses disponibles ; en effet, l'analyse pharmaceutique d'une ordonnance médicale, et tout acte pharmaceutique associant à la délivrance de médicaments : par exemple la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du traitement, faisant la base d'une bonne délivrance, et alors, une bonne administration en ambulatoire.

Par ailleurs, dans le cadre de l'article 144 de décret exécutif n°92- 276 du 8 juillet 1992 portant statut particulier des spécialités hospitalo-universitaires [24], les pharmacies d'officine doivent renforcer les démarches d'amélioration de la sécurité de dispensation de ces produits pharmaceutiques aux patients en gérant les risques liés à la consommation, et en mettant en œuvre des actions pour les éviter.

Pour accomplir ce travail, un état des lieux au niveau de l'officine « ALI OUSSALAH » ainsi qu'une collecte d'informations sur les différentes spécialités médicamenteuses présentes et des témoignages d'équipe de travail et des parents concernant l'utilisation de médicaments pédiatriques, ont été réalisés.

L'objectif principal de la démarche était de faire un état des lieux de la dispensation à la population pédiatrique des médicaments administrés par voie orale, d'identifier les principales

problématiques rencontrées et de mettre en place des actions afin de sécuriser la dispensation des médicaments et l'administration des traitements en ambulatoire.

2.2. Matériels et méthodes

Une analyse rétrospective des données de dispensation officinale des médicaments pédiatriques per os sur 3 mois (Mars-Mai) en 2021 a été menée à la fin du mois de Mai. L'ensemble des données suivantes a été colligé dans un tableau:

- l'âge du patient au moment de la délivrance,
- la spécialité du prescripteur,
- le nom de la spécialité,
- les formes galéniques,
- le dosage de la spécialité,
- le nombre d'unité(s) dispensée(s),
- la classe thérapeutique du médicament.

Une description des médicaments per os délivrés à la population pédiatrique a été réalisée selon la classe thérapeutique de médicaments et la forme galénique. Pour les spécialités buvables, les dispositifs d'administration (type de dispositif et unités de graduation) ont été répertoriés.

2.3. Résultats

2.3.1. Description de la population étudiée

Entre le 01 mars et le 31 mai 2021, 582 délivrances médicamenteuses à des patients de moins de 16 ans ont été assurées au niveau de l'officine « ALI OUSSALAH ». Le nombre de dispensations à la population pédiatrique représente 7,53% de l'ensemble des dispensations effectuées. La moyenne d'âge est de 6,36 ans.

Tableau 06 : Dispensation médicamenteuse au niveau de l'officine aux différentes sous populations pédiatrique

La sous-population	Nombre des dispensations	Les pourcentages
Prématurés	0	0,00%
N-né + nourrisson	85	14.6%
Enfant préscolarisé	80	13.75%
Enfant scolarisé	246	42.27%
Adolescents	171	29.38%
le total	582	100,00%

2.3.2. Médicaments dispensés lors de l'étude

2.3.2.1. Données chiffrées de l'état des lieux

Le long d'une période de trois mois, 7729 délivrances ont été effectuées au sein de l'officine dont 582(7.53%) dispensations de médicaments à la population pédiatrique. Ces ordonnances ont été rédigées par 12 prescripteurs différents, dont 5 sont des pédiatres. Les données chiffrées de la dispensation, sur la période déjà mentionnée, ont été conciliées dans le tableau 07 suivant :

Tableau 07 : Tableau récapitulatif des dispensations Mars-Mai 2021

La période de l'étude	3 mois
Nombre des dispensations	7729
Nombre des dispensations pédiatriques (toutes les formes galéniques confondus)	582
Nombre des dispensations pédiatriques (les formes galéniques orales)	485
Nombre des ordonnances pour enfant	131
Nombre d'enfant	89
Moyenne d'âge	6.36
Nombre des prescripteurs	12 (5 pédiatres)
Nombre de spécialités pédiatriques (toutes les formes galéniques)	69
Nombre de spécialités pédiatriques orales	56

2.3.2.2. Classification pharmaco-thérapeutique

Pour regrouper les médicaments en différentes classes selon la spécialité médicale à laquelle ils se réfèrent, on a utilisé la classification thérapeutique de Pharma'Net (le référentiel algérien du médicament).

Parmi les dispensations effectuées, les spécialités orales prescrites disponibles au niveau de la pharmacie appartenait aux classes suivantes :

- 32.13% (18) appartiennent à la classe « Infectiologie-parasitologie »
- 17.85% (10) appartiennent à la classe « Des antalgiques »
- 14.29% (8) appartiennent à la classe « Gastro-entérologie »
- 8.93% (5) appartiennent à la classe « Pneumologie »
- 5.36% (3) appartiennent à la classe « Allergologie »
- 5.36% (3) appartiennent à la classe « Des anti-inflammatoires »
- 5.36% (3) appartiennent à la classe « Endocrinologie »
- 3.57% (2) appartiennent à la classe « Hématologie »
- 3.57% (2) appartiennent à la classe « Neurologie »
- 1.79% (1) appartiennent à la classe « Métabolisme-Nutrition-Diabète »
- 1.79% (1) appartiennent à la classe « Psychiatrie »

2.3.2.3. Formes galéniques

Les formes galéniques orales sont les plus prescrites : elles représentent 83.33% de la totalité des formes galéniques délivrées en pédiatrie.

Différentes formes galéniques per os ont été dispensées à la population pédiatrique. Les spécialités sous formes orales liquides représentent 57.7% des formes galéniques per os délivrées.

Tableau 08 : Dispensation des différentes formes orales à la population pédiatrique au niveau de l'officine dans 3 mois

Formes galéniques délivrées	Nombre de dispensation	Pourcentage de dispensation
Les formes orales liquides (sirop, suspension buvable)	280	57.7%
Comprimés	156	32.2%
Gélules	49	10.1%
Totales	485	100%

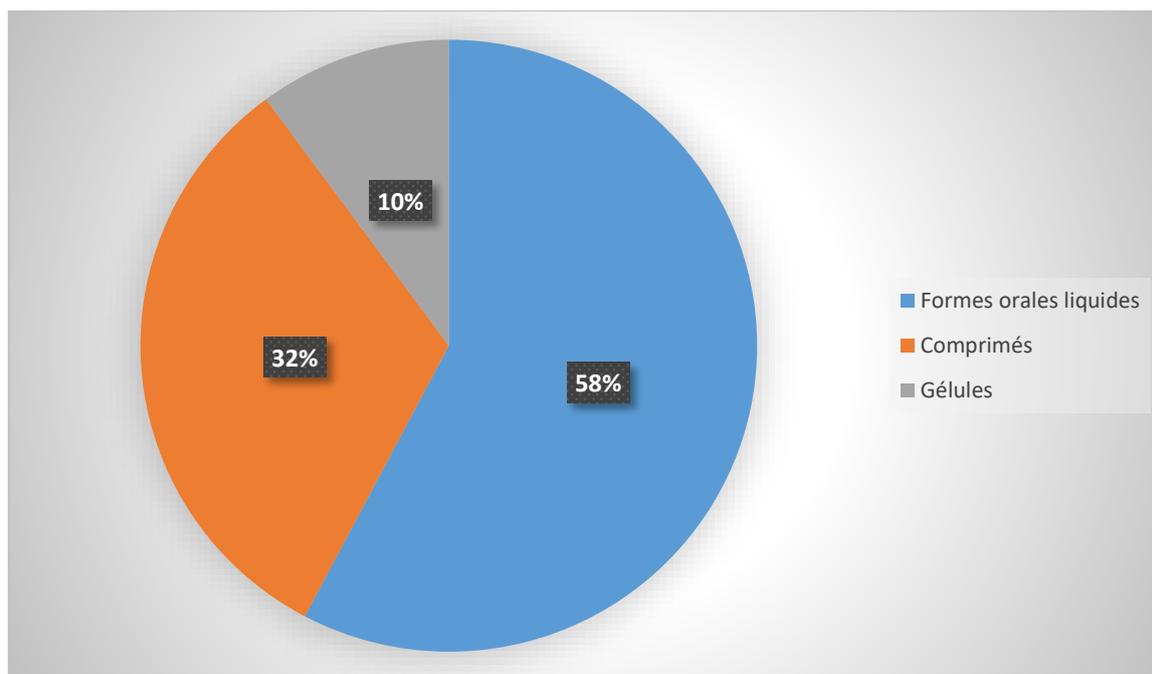


FIGURE 22 : REPARTITION DES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES ORALES DELIVREES A LA POPULATION PEDIATRIQUE (n= 485, nombre total de formes galéniques orales dispensées)

2.3.2.4. Dispositifs d'administration fournis avec spécialités buvables

Un état des lieux des dispositifs médicaux d'administration fournis avec les conditionnements des différentes spécialités médicamenteuses en solutions et en suspensions buvables disponibles dans l'officine a été effectué (46 spécialités) ; les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 09 : Les différents dispositifs d'administration fournis avec les spécialités buvables disponibles au niveau de l'officine (46 spécialités)

Dispositifs d'administration	Graduations	Unité de graduation
pipette graduée en kg	de 0 kg à 35 kg de 0 kg à 20 kg de 2 kg à 5 kg de 2 kg à 20 kg de 0.5 kg à 5 kg	de 0 kg en 1 kg. de 0 kg en 1 kg. de 2 kg en 0.5 kg. de 2 kg en 1 kg de 0.5 kg en 0.25 kg.
Pipette graduée en ml	de 0.1 ml à 1.9 ml de 1 ml à 10 ml de 0.5 ml à 5 ml de 0.5 ml à 5 ml	de 0.1 ml en 0.1 ml de 1 ml en 0.5 ml de 0.5 ml en 0.1 ml de 0.5 ml en 0.5 ml
Pipette graduée en mg	de 50 mg à 400 mg	de 50 mg en 50 mg
Pipette compte-goutte	de 10 gouttes à 80 gouttes	de 10 gouttes en 10 gouttes
Cuillère graduée en ml	2.5 ml 5 ml	2.5 ml
Godet doseur en ml	de 2.5ml à 15 ml de 5 ml à 20 ml de 2 ml à 15 ml	de 2.5 ml en 2.5 ml de 5 ml en 5 ml de 2 ml en 1 ml
Godet doseur en kg	6 kg 10 kg 14kg	4kg
Flacon compte-goutte	30 ml	

Sur les 46 spécialités médicamenteuses buvables analysées, il y a :

- 4 spécialités avec des pipettes graduées en ml
- 1 spécialité avec une pipette graduée en mg
- 9 spécialités ont des pipettes graduées en kg
- 2 spécialités avec des pipettes compte-gouttes
- 1 spécialité avec une pipette double graduée (ml-kg)
- 8 spécialités avec des cuillères graduées en ml
- 8 spécialités avec des godets doseurs gradués en ml
- 1 spécialité avec un godet doseur gradué en kg
- 1 spécialité sous forme d'un petit flacon compte-goutte
- 11 spécialités sans dispositif d'administration.

2.4. Evaluation et discussion

Au niveau hospitalier, l'enfant est particulièrement exposé aux erreurs médicamenteuses lors d'une prescription non idéale (3.95%) : les erreurs de posologie de facteur 10 liées à la confusion entre les unités de prescription mg, ml, kg, ... et les erreurs des plans de prise. On a aussi les erreurs de dose liées au reconditionnement des formes galéniques inadaptées pour en administrer la posologie précise.

La rareté des médicaments pédiatriques, des dosages qui couvèrent toutes les tranches d'âge, des dispositifs d'administration qui assurent une fiabilité des doses avec certain degré d'exactitude ... tous les facteurs mentionnés en plus de la vulnérabilité de cette population expliquent des difficultés confrontées lors de la prescription chez un enfant.

D'autre part, au niveau de l'officine, parmi les 582 dispensations de médicaments à la population pédiatrique lors de l'étude, 485 dispensations étaient des formes orales ; dont 280 formes orales liquides (57.7%). En considérant que la moyenne d'âge de la population étudiée est de 6.36 ans, on peut dire que la forme galénique était adaptée à la tranche d'âge dans la majorité des cas.

Les parents des patients signalent des formes galéniques inadaptées qui entraînent des difficultés lors de la préparation et de l'administration médicamenteuses, on cite par exemples : des gélules et des comprimés non sécables dispensés aux enfants âgés plus de 6 ans mais ils ne peuvent pas les avaler. Ou les sachets des poudres à suspension buvable non aromatisées qui présentent le problème de palatabilité.

Dans 23.91% des cas, l'absence d'un dispositif d'administration fourni avec les conditionnements des formes orales liquides conduit à une difficulté d'administration des doses exactes en utilisant des cuillères calibrées.

Lorsqu'un dispositif d'administration était fourni, il ne permettait pas toujours une préparation précise de la dose à administrer, les résultats obtenus concernant la proportion de prescriptions effectuées en dehors du cadre de l'AMM.

En ambulatoire, les dispositifs d'administration peuvent être aussi une source d'erreurs dans plusieurs situations, soit par une confusion entre les mg et les ml, le cas est retrouvé pour DESLOR (desloratadine) un antihistaminique H1 de 0.5 mg/ml prescrit pour un enfant scolarisé avec une posologie de 2.5 mg (5 ml) par jour dans une prise, mais le patient recevait une dose de 1.25mg (2.5 ml). Aussi le risque avec les seringues graduées en kg de poids de l'enfant pour le MOTILIUM (Dompéridone) 1mg/ml solution buvable déjà retirés en Europe [47]

Particulièrement redoutées dans cette population à risque, ces imprécisions peuvent conduire à la survenue de sous, voire de surdosage, pouvant être pourvoyeurs d'évènements iatrogènes médicamenteux graves. Ceci nécessite une vigilance toute particulière de l'équipe pharmaceutique qui doit s'assurer de la prescription en mg, équivalent ml et vérifier la présence du dispositif d'administration et de sa précision.

3. MESURES PROPOSEES POUR LA SECURISATION DE LA DISPENSATION

3.1. Prescription

La bonne organisation du circuit de médicaments conditionne la réduction des risques notamment iatrogènes. La sécurisation de la délivrance des médicaments passe également par la maîtrise de la prescription. Alors une prescription doit être formulée avec toute la clarté nécessaire. La rédaction lisible de l'ordonnance évite la confusion lors de la dispensation du médicament et permet à la famille d'exécuter le mieux possible la prescription. L'ordonnance étant un prolongement de la consultation, il faut l'expliquer à la famille du jeune patient, en s'adaptant à son niveau de compréhension et en veillant à sa compréhension.

En effet la qualité de la prescription est l'un des points critiques de la dispensation qui doit être standardisée en obligeant la rédaction en majuscule des médicaments prescrits et d'éviter l'utilisation d'abréviations et de décimales inutiles pour éviter les EM de facteur 10.

Au niveau du service de pédiatrie du CHU de Douera, une meilleure sécurisation de la prise en charge médicamenteuse est assurée par des analyses pharmaceutiques minutieuses. L'équipe pharmaceutique a mis en place de nombreux outils pour assurer une analyse pharmaceutique de qualité utilisant ses connaissances, d'autres outils appropriés, et certaines données de référence, telles que :

- Le livret thérapeutique pédiatrique mentionnant les différentes posologies et modalités d'administration des médicaments utilisés aux différentes unités du service pédiatrique, qui est régulièrement mis à jour par les professionnels de santé.
- Les protocoles de services,

L'ensemble des ordonnances de sortie concernant la population pédiatrique sont analysées par le pharmacien du service.

3.2. Dispensation

Le pharmacien s'assure que le fonctionnement de son officine permet de garantir à tout moment la qualité et la sécurité de la dispensation à la population pédiatrique, en limitant autant que possible les risques liés à une erreur de délivrance, des interactions médicamenteuses ou des contre-indications non détectées, des posologies inadaptées ou une inobservance du traitement. Afin de garantir l'innocuité médicamenteuse et l'efficacité thérapeutique, une bonne formation de l'équipe pharmaceutique doit être réalisée. Elle comprend :

- des données sur les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui concernent les différentes tranches d'âge de la population pédiatrique
- les erreurs les plus fréquemment retrouvées lors de la délivrance des médicaments à la population pédiatrique
- les particularités d'administration des médicaments à l'enfant et les problématiques rencontrées
- des tableaux d'aide à la dispensation, afin de sécuriser la dispensation des spécialités pédiatriques buvables, en précisant des posologies adaptées à l'âge de patient et à son poids, aussi les modalités d'administration.

Dans le contexte de la sécurité de la dispensation des médicaments per os à la population pédiatrique, le pharmacien doit être vigilant concernant les conditions qui peuvent provoquer un risque iatrogénique ; à savoir :

- Le pharmacien doit, avant toute délivrance, valider l'ordonnance de l'enfant, une validation législative et une validation d'ordre pharmacologique, ensuite, il doit évaluer les objectifs thérapeutiques.
- S'il s'agit d'une première délivrance, le pharmacien doit s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication, en questionnant les parents sur l'absence d'éventuels antécédents allergiques ou de pathologies préexistantes contre-indiquant l'utilisation des médicaments prescrits.

- Pour les interactions médicamenteuses sur la même prescription, le pharmacien doit les déceler et évaluer leur gravité (contre-indication, association déconseillée ou à prendre en compte). En cas d'interaction médicamenteuse dangereuse, le pharmacien doit contacter le médecin prescripteur afin de s'entretenir avec lui sur les risques encourus pour l'enfant.
- Le pharmacien vérifie la posologie de chaque spécialité prescrite en tenant compte l'âge et le poids de l'enfant. De plus, s'il y a présence de médicaments à marge thérapeutique étroite, cela nécessite une surveillance stricte qui devra être expliquée ou rappelée aux parents.
- Le pharmacien donne les précautions d'emploi liées au traitement en expliquant les modalités d'administration, la durée du traitement prescrit et éventuellement les conditions particulières de conservation. Il doit en faire la démonstration et s'assurer de la compréhension de l'enfant ou de ces parents.
- Il est nécessaire de spécifier que le dispositif d'administration est réservé à la spécialité avec laquelle il est fourni, et ne doit pas être utilisé avec d'autres spécialités médicamenteuses.
- Afin d'éviter toute erreur d'administration de posologie dans les formes orales liquides sans dispositif d'administration, il semble important de bien redéfinir la différence entre cuillère à soupe (c.a.s) et à café (c.a.c), une confusion pouvant entraîner le triplement de la posologie, d'où un risque de surdosage responsable de troubles plus ou moins graves en fonctions du médicament.
- Le pharmacien établit un plan de prise adapté aux activités de l'enfant (crèche, école). le plan de prise doit tenir en compte les habitudes alimentaires de l'enfant, prévenir des effets indésirables possibles et respecter la poly médication-si elle existe-.
- le pharmacien doit mettre en garde des risques de la prise de médicaments en automédication sans avis médical, qui peuvent entraîner des interactions médicamenteuses avec le traitement prescrit.
- Éviter les interactions entre plusieurs médicaments, s'il y a un risque d'induction enzymatique, d'inhibition ou de synergie, le pharmacien doit poser des questions pour savoir si l'enfant prend déjà un ou plusieurs médicaments, afin qu'il délivre un produit adapté à la situation.

3.3. Conseils du bon usage

La prise en charge pédiatrique au niveau de l'officine doit être globale et comporte l'information, l'éducation et le soutien psychologique de l'enfant et de son entourage, donc une seule réponse automatisée à une question posée par les parents du patient n'est pas suffisante pour assurer une information et un conseil adapté. Dans ce cadre, plusieurs mesures sont mises en place par le pharmacien et l'équipe officinale basées sur la dispensation des conseils avisés aux enfants et à leurs parents visant à sécuriser la prise des médicaments.

Parmi ces mesures on cite les suivantes :

- La vérification de la compréhension des parents concernant la posologie prescrite (dose et volume à prélever) et les plans de prise du traitement. Les parents doivent être

éduqués sur l'utilisation correcte de la seringue orale pour améliorer encore la précision du dosage.

- Le pharmacien doit insister sur le respect de la forme et le mode d'administration parce que pour certains médicaments, modifier la forme et le mode d'administration indiqués par le médecin ou sur la notice peut diminuer voire empêcher l'action du médicament.
- Pour une prescription d'une spécialité avec un dispositif médical non adapté au dosage pédiatrique, la proposition de seringues graduées spécifiques et de bouchons pour solutions buvables adaptées.
- Il ne faut pas diluer un médicament dans une grande quantité de liquide (un biberon par exemple), parce que si votre enfant ne boit pas tout, il n'absorbera pas la dose efficace de médicament.
- L'utilisation de fiches conseils lors de la délivrance au comptoir est un complément utile pour les parents même si l'information orale reste indispensable.
- Les parents ne doivent jamais donner un médicament qui a été prescrit pour quelqu'un d'autre à leur enfant.
- En cas de doute, il faut consulter la notice d'utilisation qui précise les associations médicamenteuses à éviter, ou bien demander conseil à votre pharmacien.
- Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

CONCLUSION

La population pédiatrique est toujours désignée par la population à risque, la population qui présente une grande incidence de survenus des erreurs médicamenteuses. Cela peut être expliqué par la diversité et l'hétérogénéité de cette population, puisqu'elle englobe les enfants de leur naissance jusqu'à l'âge de 18 ans. Elle se divise en 6 classes : les prématurés, les nouveau-nés (0- 28 jours), les nourrissons (28 jours à 23 mois), les enfants préscolarisés (2 à 5 ans), les enfants scolarisés (6 à 11 ans) et les adolescents (12 à 18 ans). Aussi, l'enfant n'est pas un adulte en miniature. Il existe chez lui des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au développement et à la maturation des organes.

D'autre côté, il y a la rareté des médicaments pédiatriques, certains ne se présentent pas sous des formes galéniques adaptées pour cette population, d'autres ne couvrent pas tous les tranches d'âge. Ceci est dû aux challenges qui posent le développement de médicaments pédiatriques nécessitant la considération des aspects réglementaire, éthique, pharmacocinétique et galénique, et aussi au manque des essais cliniques chez l'enfant. Pour faire une fin à ce problème, de différents règlements avaient place tout autour le monde, on a traité le règlement européen comme exemple. Le premier bilan dressé par l'EMA en 2012, soit 5 ans après l'entrée en vigueur du règlement européen pédiatrique, était positif. Et l'impact de ce dernier se voit clairement par une large amélioration du travail réalisé pour étudier les médicaments chez l'enfant.

Lors de la formulation du médicament, la sélection des excipients est une étape clé. Certains excipients utilisés dans les formulations adultes ne sont pas adaptés aux enfants et il est préférable d'éviter, si possible, les excipients à effet notoire (saccharose, éthanol, propylène glycol...).

La prescription médicamenteuse est un processus complexe. La difficulté augmente encore dans la population pédiatrique en raison de la nécessité de calculer les doses en fonction du poids et de l'âge, l'absence de formes et de dosages adaptés et la carence en médicament pédiatrique.

La pédiatrie manque cruellement de spécialités médicamenteuses et quand elles existent, la galénique en particulier pour les enfants petits, reste souvent inadéquate. Elle met en évidence de nombreuses « insuffisances », ces derniers sont la principale cause pour laquelle les médecins en pédiatrie prescrivent hors AMM. Alors, il est nécessaire en Algérie, voire indispensable, d'établir un cadre réglementaire lié aux prescriptions hors AMM. Cela améliorera la sécurité d'emploi aux patients et la sécurité de pratiques pour les professionnels de santé.

La majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'est pas disponible sous une présentation adaptée en termes de posologie et de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques de la plupart des spécialités pharmaceutiques, 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. C'est ce qu'on appelle l'adaptation des formes galéniques selon l'âge et le poids, une méthode parmi les plus anciennes utilisées pour fournir une forme pédiatrique.

Les formes liquides sont adaptées aux nouveau-nés et nourrissons. Elles comprennent par exemple les solutions, suspensions, émulsions, sirops... En comparaison, les formes solides (poudres, granulé, comprimés...) peuvent ne pas convenir aux jeunes enfants. L'âge admis

à partir duquel un enfant est capable d'avaler un comprimé ou une gélule est 6 ans. Toutefois, le développement de minicomprimés (de diamètre inférieur à 4 mm) tend à diminuer cet âge. L'âge de l'enfant impactera aussi le choix de la forme galénique.

Un autre problème qui se pose en parlant d'un médicament pédiatrique, est le dispositif d'administration fourni avec les solutions et suspensions buvables. Malgré sa spécificité à son médicament, reste une source d'erreur médicamenteuse .et malgré la variabilité de ses types et ses volumes, il ne permet pas toujours de préparer la dose prescrite.

Notre étude a permis de caractériser les spécialités médicamenteuses destinées à cette population et d'estimer l'incidence des erreurs de dispensation et d'administration aux enfants dans l'objectif de proposer des actions pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

Les pharmaciens officinaux doivent être formés et sensibilisés afin d'être acteurs de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse évitable en pédiatrie, par la minimisation des risques en utilisant l'éducation, la formation, l'information et la vulgarisation continue des enfants et des leurs proches. Ils doivent s'assurer que les parents aient bien compris les modalités de préparation de la dose et d'administration des médicaments prescrits pour contribuer à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques d'iatrogénie médicamenteuse. La sécurisation de la dispensation et de l'administration des médicaments à la population pédiatrique représente ainsi un réel enjeu.

Résumé :

La population pédiatrique est une population à risque d'erreurs médicamenteuses. L'hétérogénéité de cette population, les spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et l'absence de médicaments adaptés (la forme galénique, dosage, l'AMM pédiatrique) nécessitent une prescription et une dispensation sécurisées et de qualité afin d'administrer le bon médicament de la manière la plus précise possible.

L'objectif de notre travail était l'établissement d'un état des lieux des dispensations afin d'identifier les situations à risques lors de l'administration. Dans un deuxième temps, il s'agissait de mettre en place des mesures visant à sécuriser la prise en charge médicamenteuse au niveau hospitalier et aussi en ambulatoire.

Notre étude a montré que, au niveau d'une officine, parmi 582 des dispensations de médicaments à la population pédiatrique sur trois mois (Mars-Mai) en 2021, 485 (83.33%) sont des médicaments pédiatriques administrés par voie orale. Concernant les formes galéniques per os délivrés à l'enfant 57.7% sont des formes orales liquides (suspensions buvables et des sirops). Parmi les 46 spécialités médicamenteuses disponibles au niveau de l'officine, 76% avait un dispositif d'administration fourni.

Un dispositif d'administration ne permettait pas une préparation précise de la dose à administrer, il est considéré comme une source d'erreur de dose en pédiatrie. Plusieurs mesures de sécurisation ont été mises en place afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse évitable dans la prise en charge médicamenteuse de cette population. Ces mesures basent sur une prescription de qualité, et sur un pharmacien vigilant lors de la délivrance des médicaments aussi que des conseils de bon usage.

MOTS CLES : Pédiatrie, Formes galéniques per os, Prescription hors AMM, Erreurs médicamenteuses évitables.

Abstract:

The pediatric population is a population at risk of medication errors. Its heterogeneity, the pharmacokinetics and the pharmacodynamics specificities, and the absence of adapted drugs (galenic forms, dosage, pediatric AMM) require a qualified prescription and a safe dispensation in order to administer the right drug in the most precise way possible.

In this work, we aimed to; first, establish an inventory of the dispensing process to identify the multiple risky situations during administration, second, applying the necessary measures to ensure the safety of drugs management in hospitals and ambulatory.

Our study showed that, in a pharmacy, among 582 dispensations of medicines to the pediatric population over three months (March to May) in 2021, 485 (83.33%) were pediatric medicines orally administered. Regarding the oral forms delivered to children, 57.7% were liquid oral forms (oral suspensions and syrups). Of the 46 oral liquid forms available at this pharmacy, 76% had an administration device provided with the drug packaging. An administration device does not allow always a precise preparation of the dose, in which it is considered as a source of dose error in pediatrics.

Several safety measures have been proposed to prevent avoidable iatrogenic risks during a medical treatment of a child. These safety measures are not only based on a qualified prescription but also on a vigilant pharmacist when dispensing medicines and his advices about the proper use.

Keywords: Pediatrics, Oral galenic form, Off-label prescriptions, preventable medicinal error.

الملخص

يعتبر الأطفال الأكثر عرضة لخطر الأخطاء الدوائية. يتطلب عدم تجانس هذه الفئة اختلاف خصائصهم الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية وأيضا غياب الأدوية المناسبة لهذه الفئة (الشكل الصيدلاني الجرعات، تشخيصات العرض في السوق من اجل الاطفال) وصفا وصرفا آمنا من أجل إعطاء الدواء المناسب بأكبر قدر من الدقة.

كان هدف عملنا هو إنشاء جرد لعمليات صرف الأدوية للأطفال من أجل تحديد المواقع التي تحدد خطر إعطاء الدواء. إضافة الى الهدف الثاني المتمثل في وضع تدابير تهدف الى تأمين تقديم الجرعات الدوائية للأطفال على مستوى المستشفيات أو في المنازل.

أظهرت الدراسة أنه، على مستوى صيدلية من بين 582 صرف دوائي للأطفال على مدى ثلاثة أشهر مارس-ماي من عام 2021، 485 أي 83.33% من هذه الأدوية هي أدوية تعطى عن طريق الفم. فيما يتعلق بأشكال الجرعات الفموية التي يتم تسليمها للأطفال، فإن 57.7% منها عبارة عن أشكال سائلة تعطى عن طريق الفم) معلقات فموية شراب (من بين 46 منتج دوائي مسجل متوفر على مستوى هذه الصيدلية، 76.7% تحتوي على جهاز لتحضير الجرعات وتقديمها. لا تسمح هذه الأجهزة دائما بالتحضير الدقيق للجرعة المراد إعطاؤها، وتعتبر مصدر من مصادر خطأ الجرعة في طب الأطفال.

في هذا العمل تم اقتراح العديد من التدابير الأمنية لمنع الأخطاء العلاجية المتعلقة بالأدوية والتي يمكن الوقاية منها بترشيد إعطاء الأدوية لهذه الفئة من المرضى، تستند هذه التدابير إلى وصفات طبية محررة بدقة عالية وتخضع لشروط الوصفة الطبية الصحيحة، وعلى الصيدلي اليقظ عند صرف الأدوية وكذلك المشورة بشأن الاستخدام الجيد على حد سواء.

.الكلمات المفتاحية: طب الأطفال، أدوية عن طريق الفم، تجنب الأخطاء الدوائية

Annexe 1 : Exemple d'une affiche de Campagne de sensibilisation publiée par l'ANSM françaises « Ne vous mélangez pas les pipettes »



Ne vous
mélangez pas
les pipettes !

Un dispositif
d'administration =
un médicament



Les seringues orales, les pipettes, les cuillères-mesure et les compte-gouttes sont des dispositifs d'administration que vous pouvez trouver dans les boîtes de certains médicaments.

Un dispositif d'administration, s'il est mal utilisé, peut délivrer une dose trop importante ou insuffisante du médicament ; il peut alors devenir dangereux ou inefficace.

Le dispositif d'administration est conçu uniquement pour le médicament qui vous a été délivré.

Des règles simples vous permettront d'éviter les erreurs :

◆ Gardez toujours le dispositif d'administration dans la boîte du médicament associé pour ne pas le mélanger avec un autre.

◆ En cas de perte du dispositif ou de doute sur son utilisation, demandez conseil à un professionnel de santé.

◆ Lisez toujours attentivement la notice du médicament. Cette dernière contient des informations importantes pour l'utilisation des dispositifs d'administration.



Annexe 2 : Les excipients liquides aromatisés dites véhicules de suspensions buvables types Ora-Sweet®

Look to Paddock for All of Your Compounding Needs

TABLETS
PHLETTABLETS
ORAL SOLUTIONS
ORAL SUSPENSIONS
SUPPLEMENTALS
COMPOUNDING

ORA-SWEET® Flavored Syrup Vehicle

ORA-SWEET®

Paddock ORA-SWEET	
Size	NDC
473 ML (One Pint)	0574-0304-16

Ora-Sweet is a syrup vehicle used to simplify the process of flavoring and sweetening extemporaneous compounded oral preparations. Ora-Sweet allows the pharmacist to formulate elegant, sweetened products with minimum time and maximum dependability. Ora-Sweet is the modern version of simple syrup flavored with a citrus-berry blend for a highly palatable taste.

Applications
Ora-Sweet may be used alone or in combination with other agents. Ora-Sweet will retain its flavoring properties when diluted up to 50% with water or suspending agents. Its versatility makes it ideal for the flavoring of:

- Pediatric preparations
- Geriatric preparations

How to Use
Ora-Sweet is the ideal flavoring and sweetening agent for many suspensions, but it is specially formulated to complement Paddock's suspending vehicle Ora-Plus. Ora-Sweet and Ora-Plus can be combined in a 50/50 ratio to produce a pleasant tasting elegant suspension.

Properties
Ora-Sweet contains sucrose which acts as a sweetening agent. Small amounts of glycerin and sorbitol are added to prevent "cap lock" problems common to most syrups. Its flavoring agents help increase palatability. Ora-Sweet is buffered to a slightly acidic pH to help diminish degradation of medicinal agents through oxidation.

Ingredients
Purified water, sucrose, glycerin, sorbitol, and flavoring. Buffered with citric acid and sodium phosphate. Preserved with methylparaben and potassium sorbate.

Specifications
Appearance: Clear liquid with a slight tint
pH: Approximately 4.2
Taste: Sweet citrus-berry flavor
Osmolality: 3240 mOsm/Kg

Order through your wholesaler. For additional information please contact Paddock Laboratories at 1-800-328-5113 or www.paddocklabs.com

Paddock Laboratories, LLC
Now part of the Parago Family

Annexe 3 : Sécurisation de l'administration des médicaments : administration en pédiatrie

Fiche 2. Administration en pédiatrie

Les bonnes pratiques spécifiques complètent les bonnes pratiques générales de l'administration des médicaments.

Les erreurs médicamenteuses ont des conséquences plus importantes dans la population pédiatrique.

Principaux enjeux

- **La bonne dose** : les erreurs de doses peuvent être consécutives à un défaut d'interprétation de la prescription, une mauvaise lecture de la position de la décimale, une confusion des unités de dosage, une confusion des unités de mesure, des calculs inexacts dus à un calcul de poids, voire une inadéquation de la programmation de la perfusion et/ou du pousse seringue, etc.
- **Le bon produit** : certains médicaments sont à haut niveau de risque pour l'enfant, notamment le chlorure de potassium (KCl), la morphine, l'insuline, le fentanyl, le salbutamol (2).
- **La bonne voie**, en particulier pour l'insuline, avec comme facteur principal, la confusion entre les différents accès intraveineux (3).
- **Le bon patient**, car souci d'identification possible, notamment pour les jeunes enfants ne parlant pas.

Éléments contributifs majeurs

- La dose de médicaments chez l'enfant est adaptée à son poids. Or la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie sont présentés et conditionnés pour les adultes. Il est donc nécessaire de fractionner les doses de médicaments disponibles, de préparer la dose à administrer à un volume ou à une concentration calculés à partir d'un dosage réservé à l'adulte. Ces opérations préalables présentent un risque majeur pour le professionnel comme pour le petit patient. **Une attention particulière doit leur être apportée.**

Préconisations (2,4-7)

➤ L'hygiène porte sur

- Les mains.
- Les locaux (la chambre).
- Les équipements.
- La tenue professionnelle.

➤ Dispositions générales

- Assurer une formation de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge pédiatrique sur le risque médicamenteux.
- Former le personnel infirmier à l'administration médicamenteuse chez l'enfant.
- Mettre à disposition du personnel, un thésaurus des protocoles thérapeutiques médicamenteux pédiatriques.
- Prendre en compte les exigences du domaine pédiatrique dans la formulation de la prescription.
- La prescription contient systématiquement le poids et/ou la surface corporelle et l'âge.

- Favoriser les formes orales liquides par rapport aux formes sèches et préciser la concentration de la spécialité médicamenteuse car il existe souvent plusieurs concentrations.

- Organiser les préparations centralisées pour la pédiatrie.
- Limiter le nombre de concentrations des médicaments à risque.
- Mettre en œuvre un processus de double vérification des préparations et du calcul de doses. Fournir des abaques pour les médicaments les plus couramment utilisés et/ou utilisés en cas d'urgences.
- Tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet.

➤ Les parents doivent être associés

- Encourager les parents à poser des questions sur les médicaments pris par leur enfant.
- Faire répéter par les parents afin de s'assurer de la bonne compréhension (médicament, posologie, horaire, etc.).

Points clés	
	Favoriser le conditionnement unitaire
	Utiliser le dispositif d'administration fourni
	Former le personnel

Les outils	
	Protocoles thérapeutiques médicamenteux réservés aux IDE de pédiatrie
	Liste des médicaments adaptés à la pédiatrie
	Liste des comprimés pouvant être broyés
	Guide d'administration des médicaments injectables
	Guide sur le choix d'une seringue
	Double vérification

Préconisations selon les formes (6,8)



Les formes orales liquides (sirop, soluté buvable, gouttes buvables)

Les problèmes

- Le flacon multi dose.
- L'utilisation de présentation adulte alors qu'une présentation enfant existe.
- L'instrument de mesure volumétrique non adapté.
- L'utilisation des dispositifs d'administration non adaptés dans l'unité de mesure.
- La conservation.
- L'absence de date d'ouverture sur le flacon.
- Prescription en unité différente de l'unité figurant sur le dispositif d'administration.

Les préconisations

- développer la prescription des formes orales liquides mieux adaptées à l'enfant,
- éviter l'utilisation de flacon multi doses pour le conditionnement des flacons pédiatriques liquides.
 - ▶ **Utiliser le dispositif d'administration fourni avec le médicament**
- inscrire la date d'ouverture sur le flacon Respecter les conditions de conservation du flacon entamé,
- garder le flacon dans le poste de soins,
- fournir des tables de conversion dosage/volume et des abaques,
- utiliser une seringue spécifique « voie orale » étiquetée selon les préconisations citées précédemment,
- fournir au personnel l'unité de mesure adaptée.



Les formes orales sèches (cp/gélule/sachet)

Les problèmes

- Liée à la prescription du 1/2 ou du 1/4 de comprimé.
- La forme galénique peu ou non adaptée à l'âge de l'enfant.
- Le déconditionnement des médicaments :
 - ouverture des gélules, dispersion dans un aliment semi solide, dissolution dans un liquide, broyage des comprimés, fractionnement.

Les préconisations

- Réaliser la préparation à la pharmacie,
- Adapter la prescription aux dosages et formes galéniques existantes quand c'est possible,
- Assurer l'information des prescripteurs quant aux formes galéniques existantes les mieux adaptées à l'enfant.
 - ▶ **Liste de spécialités pédiatriques.**
 - ▶ **Substitution éventuelle par le pharmacien.**
- Fournir la liste de comprimés qui ne doivent pas être coupés, broyés et dissous.
- Mettre à disposition l'instrument pour couper.
- Mettre en place une procédure de gestion des médicaments non administrés.
- Fournir un protocole de préparation spécifique à la pédiatrie qui respect les RCP
- Si dispersion ou dissolution, veiller à la prise « complète » de la préparation.



Les formes injectables

Les problèmes

- Le fractionnement de dose.
- Le calcul de dose, notamment la mesure des faibles volumes.
- La double dilution.
- La préparation pour pousse-seringue.

Les préconisations

- Fournir des protocoles thérapeutiques médicamenteux pour l'administration des médicaments les plus prescrits,
- Double vérification obligatoire pour les calculs de dose pour certains médicaments,
- Guide d'administration des médicaments injectables,
- Guide sur le choix de la seringue,
- Privilégier l'utilisation de pousse-seringues acceptant les seringues de faibles volumes.

BIBLIOGRAPHIE

- [01] : Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes : illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932078/document> page 16
- [02] : Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations. Apport d'une technique in vitro d'évaluation de goût. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733442/document> les formes liquides page: 68
- [03] : Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité. <https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/2588fdd5-5746-4dce-b586-d34814b67428/blobholder:0/P20153366.pdf> pages 48 et 49
- [04] : Issue in formulation of drugs for oral use in children. <https://link.springer.com/article/10.2165/00128072-200204060-00004>
- [05] : Développement du médicament <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
- [06] : Les réglementations de l'industrie pharmaceutique <https://www.rentokil.com/fr/industrie-pharmaceutique/reglementations-industrie-pharmaceutique/>
- [07] : Arrêté n°387 du 31 juillet 2006 relatif aux essais cliniques
- [08] : Comité d'éthique et de déontologie https://atrss.dz/pg.php?id_rub=23
- [09] : Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle <http://thesesante.ups-tlse.fr/962/1/2015TOU32060.pdf> page 18
- [10] : Dangerosité médicamenteuse <https://www.senat.fr/questions/base/2014/qSEQ140210386.html>
- [11] : Prescription médicamenteuse chez les enfants hospitalisés : évaluation des pratiques dans les services de pédiatrie du CHRU de Nancy <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932350/document> .
- [12] : The first Paediatric use marketing autorisation : a case study <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222413/>
- [13] : Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité. Page 19.

[14] : Les médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union Européenne : apports du règlement pédiatrique N°1901/2006, perspectives <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739013/document>

[15] : Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe : autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234680/document>

[16] : Ethique dans les essais cliniques. Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2007/09/medsci2007238-9p777.pdf>

[17] : Participation d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament, ce que les parents doivent savoir https://www.leem.org/sites/default/files/Essai_Clinique_Enfant.pdf

[18] : Les autorisations temporaires d'utilisation « A.T.U » : de la réglementation à la pratique. https://www.researchgate.net/publication/346643074_Les_autorisations_temporaires_d_utilisation_ATU_de_la_reglementation_a_la_pratique

[19] : Mieux comprendre les maladies rares chez l'enfant. <https://www.pediact.com/mieux-comprendre-les-maladies-rares-chez-lenfant/#:~:text=On%20estime%20que%20pr%C3%A8s%20de,et%20handicaper%20fortement%20le%20malade.>

[20] : Algérie : l'Agence nationale du médicament placée sous la tutelle du ministère de l'Industrie pharmaceutique. https://pharmacie.ma/article/6828/algérie_lagence_nationale_du_medicament_placee_sous_la_tutelle_du_ministere_de_lindustrie_pharmaceutique

[21] : Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable Off -label drug use in France. A need for clarification <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-Hors-AMM-pour-ANM-vs-26-11-18.pdf>

[22] : Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Particularites_pharmacologiques_de_l_enfant_Application_a_la_prescription_des_medicaments_et_perfusions_hydroelectrolytiques.pdf

[23] : Utilisation des médicaments hors AMM en pédiatrie (CHU Sétif) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X14721761/pdf?md5=308cc9249a761d7450e1d3dac8e16413&pid=1-s2.0-S0929693X14721761-main.pdf>

[24] : Décret exécutif n°92-276 du 8 juillet 1992 http://www.dsp-sidibelabbes.dz/images/PDF/Loi_reglements/D%C3%A9cret%20ex%C3%A9cutif%20N%C2%B092-276%20du%2006-07-1992%20portant%20Code%20de%20D%C3%A9ontologie%20M%C3%A9dicale.pdf

[25] : Prescription et délivrance de médicaments hors AMM <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/prescription-delivrance-medicaments-amm>

[26] : Pédiatrie : la prescription hors AMM, une réalité persistante en France (étude) <https://www.vidal.fr/actualites/15099-pediatrie-les-prescriptions-hors-amm-une-realite-persistante-en-france-etude.html>

[27] : The Paediatric Regulation came into force in the European Union (EU) on 26 January 2007. Its objective is to improve the health of children in Europe by facilitating the development and availability of medicines for children aged 0 to 17 years. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>

[28] : The European Medicines Agency (EMA) provides guidance and support to medicine developers. This includes scientific and regulatory information on how to design and run clinical trials, compliance standards, and obligations and incentives for developers of specialised medicines <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development>

[29] : Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_fr

[30] : Les convulsions liées à la fièvre chez l'enfant <https://www.pediatre-online.fr/fievre/convulsions-fievre/>

[31] : Prescription et populations particulières : médicaments en pédiatrie <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-en-pediatrie-2735.html#prise-en-charge>

[32] : Solutions buvables et dispositifs d'administration : recommandations de bonnes pratiques <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/01/3.-REX-OMEDIT-solutions-et-suspensions-buvables.pdf>

[33] : Les solutions buvables : à chaque dispositif d'administration son médicament <https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Les-signalements-permettent-d-agir-quelques-exemples/Les-signalements-permettent-d-agir-quelques-exemples/Les-solutions-buvables-a-chaque-dispositif-d-administration-son-medicament>

[34] : Médicaments en solution buvable : nombreux risques d'erreurs en lien avec les dispositifs d'administration <https://www.vidal.fr/actualites/13465-medicaments-en-solution-buvable-nombreux-risques-d-erreurs-en-lien-avec-les-dispositifs-d-administration.html>

[35] : Guichet erreurs médicamenteuses : Bilan et présentation depuis la mise en place https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dface94c166d9b.pdf

[36] : Erreurs médicamenteuses : nouvelles recommandations de l'ANSM pour les dispositifs d'administration des solutions buvables

<https://www.vidal.fr/actualites/19604-erreurs-medicamenteuses-nouvelles-recommandations-de-l-anism-pour-les-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables.html>

[37] : Médicaments buvables : une campagne pour éviter les erreurs
<https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/4631-Medicaments-buvables-une-campagne-pour-eviter-les-erreurs>

[38] : Solutions buvables de médicaments : « Ne vous mélange pas les pipettes »
<https://www.24hsante.com/solutions-buvables-de-medicaments-ne-vous-melangez-pas-les-pipettes/>

[39] : Uvestérol D : obligé de changer sa pipette, le laboratoire menacé ?
<https://www.europe1.fr/sante/uvesterol-d-oblige-de-changer-sa-pipette-le-laboratoire-menace-2942603>

[40] : Uvestérol D : tous les médicaments en pipettes, sont-ils dangereux ?
<https://www.leparisien.fr/societe/sante/uvesterol-d-tous-les-medicaments-en-pipette-sont-ils-dangereux-04-01-2017-6526029.php>

[41] : Choix de dispositifs d'administration pour sécuriser les formes buvables en pédiatrie
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211104216000151>

[42] : La juste prise <http://cacophonie.eu/index.php/category/pediatrie/>

[43] : Tiapridal en solution buvable : nouveau dispositif d'administration et changement de la dénomination
<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-alerte/tiapridal-en-solution-buvable-nouveau-dispositif-dadministration-et-changement-de-la-d%C3%A9nomination>

[44] : L'enfant et le médicament : application à la prescription en pédiatrie
<https://www.em-consulte.com/article/39064/l-enfant-et-les-medicaments-application-a-la-presc>

[45] : Analyse pharmaceutique : méthodes et outils /du cas général aux cas particuliers
<https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-11/Analyse-pharmaceutique-methodes-outils%20Om%C3%A9dit%20Basse%20Normandie.pdf>

[44] : Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie : Aspect technoréglementaire du contrôle de qualité
<http://dspace.univ-flemcen.dz/bitstream/112/6964/1/ASPECTS-TECHNICO-REGLEMENTAIRES-DU-CONTROLE-DE-QUALITE.pdf>

[45] : Médicaments : suppo ou sirop ? <https://www.pediatre-online.fr/medicaments/medicaments-suppo-ou-sirop-la-maison-des-maternelles-lmdm-et-le-dr-pfersdorff/>

[46] : En finir avec les seringues graduées en kg de poids/revue prescrire
<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https%3A%2F%2Fwww.prescrire.org%2Ffr%2F4EAB3789EC1857E9AB71392BC7BC5D99%2FDownload.aspx&ved=2ahUKEwjsoZmsx8XxAhUJDGMBHZEfC80QFjAAegQIBRAC&usg=AOvVaw>

[10F UBIH29leb45HIBUFei&cshid=1625269269203&fbclid=IwAR02bC2ozAwF6Aw4iP
y 9Lp-Ip 5JA5mWm1ftEv5cpZ0HpTCIbdq9MbhJ0M](https://www.ubih29leb45hibufei&cshid=1625269269203&fbclid=IwAR02bC2ozAwF6Aw4iPy9Lp-Ip5JA5mWm1ftEv5cpZ0HpTCIbdq9MbhJ0M)

[47] : La règle de 5 B http://www.omedit-centre.fr/potassium/co/2_regle_des_5B.html#:~:text=Pour%20que%20la%20%22r%C3%A8gle%20des,Bon%20M%C3%A9dicament

[48] : Améliorations de la qualité de la prise en charge médicamenteuse au Centre hospitalier de Jury Les Metz <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932386/document>

[49] : Le pharmacien d'officine : véritable acteur de santé publique. Mise en place de différents outils pour la prise en charge du patient à l'officine et la coopération interprofessionnelle. <https://aurora.unilim.fr/theses/nxfile/default/0cc2754f-15a5-4ed8-bbe9-70bad1650f97/blobholder:0/P20133303.pdf>

[50] : Les bonnes pratiques de dispensation
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033507633/>

[51] : Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des médicaments pédiatriques
<https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b3948081-23e8-40bc-b3cf-90c925e5988a>

[52] : Pharmacologie pédiatrique : de la naissance à l'adolescence
https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/CF_PKDPED_CAP2011.pdf

[53] : Administration des thérapeutiques chez l'enfant
<http://www.ifpssc.nc/MyKv2/php/DOCS/SEQUENCES/NH03952599/Administrationdestherapeutiqueschezl%92enfant.pdf>

[54] : Obesity and Pediatric Drug Development
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335432/>

[55] : Chapitre 62 : Médicaments et pédiatrie
https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0019/1013851/71-ch62-1119-1132-9782294750779.pdf page 1123

[56] : Difficultés de dispensation des ordonnances de sorties hospitalières : enquête régionale pour une amélioration du lien ville/hôpital <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074499/document>

[57]: Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years <https://www.semanticscholar.org/paper/Medicines-for-children-licensed-by-the-European-the-Ceci-Felisi/d8355c62034a4a3b817089b67f799a0a04c966e0>

[58]: LES ERREURS MEDICAMENTEUSES EN PEDIATRIE Quels problèmes pour les soins infirmiers ? <https://core.ac.uk/download/pdf/20656091.pdf>

[59] : La réglementation sur les médicaments pédiatriques: un jeu d'enfant?
<https://www.crowell.com/PDF/La-r%C3%A9glementation-sur-les-m%C3%A9dicaments-p%C3%A9diatriques.pdf>

- [60] : Les médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union Européenne : apports du règlement pédiatrique N°1901/2006, perspective <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739013/document>
- [61]: Erreurs médicamenteuses : définition, fréquence et gestion du risque <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21270.pdf>
- [62] : RETROCESSION DES MEDICAMENTS PER OS A LA POPULATION PEDIATRIQUE : ETAT DES LIEUX ET SECURISATION DE LA DISPENSATION <http://thesesante.ups-tlse.fr/1648/1/2017TOU32000.pdf>
- [63]: Prise en charge médicale : A la pharmacie : dispensation des médicaments pédiatriques et suivi de la file active d'enfants <http://www.grandir.sidaction.org/documents/a-la-pharmacie-dispensation-des-medicaments-pediatriques-et-suivi-de-la-file-active-denfants/>
- [64] : PÉDIATRIE: L'ASPECT PRATIQUE EN OFFICINE https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cf_pharmageneve_2013.pdf
- [65] : Dispositifs doseur / d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses : Recommandations aux industriels http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a40577b54cdd82d07c053ebcdcd64b.pdf
- [66]: Les erreurs de prescription et leurs conséquences https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_erreurs_de_prescription_et_leurs_consequences.pdf
- [67]: Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations. Apport d'une technique in vitro d'évaluation de goût. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733442/document>
- [68]: ORA-SWEET® Flavored Syrup Vehicle https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/1409~v~data_8196.pdf
- [69]: Les médicaments à risque dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse : initiation de la démarche au niveau institutionnel et mise en place de plans d'action à l'Hôpital des Enfants <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072199/document>
- [70] : Office National des Statistiques 2020
- [71] : Agence Nationale de Sécurité du médicament 2017
- [72] : Food and Drug administration 2017
- [73] : Bartelink et al. 2006
- [74] : Ginsberg et al. 2002
- [75] : Ferner et Aronson 2006
- [76] : European Medicines Agency 2001

