Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2015 Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)
et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle WATON Karen

Formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans :
Etat des lieux des difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, MCU-PH au CHU de Poitiers
Membres :
Monsieur HUSSEINI Khaled, PH au CHU de Poitiers
Madame NAVAS-HOUSSAIS Dominique, MCU-PH au CHU de Nantes

Directrices de thèse :
Madame BEUZIT Karine, PH au CHU de Poitiers
Madame GRIGNON Claire, AHU au CHU de Poitiers

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2015 Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)
et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle WATON Karen

Formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans :
Etat des lieux des difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, MCU-PH au CHU de Poitiers
Membres :
Monsieur HUSSEINI Khaled, PH au CHU de Poitiers
Madame NAVAS-HOUSSAIS Dominique, MCU-PH au CHU de Nantes

Directrices de thèse :
Madame BEUZIT Karine, PH au CHU de Poitiers
Madame GRIGNON Claire, AHU au CHU de Poitiers

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2014-2015

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

(1) (1) (1) (1)

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite,

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~~

Je remercie

Monsieur Antoine Dupuis, MCU et PH au CHU de Poitiers,

pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Un grand merci pour m'avoir aidé dans la réalisation de mon master et pour ses enseignements.

Madame Karine Beuzit, PH au CHU de Poitiers,

pour m'avoir permis d'apprendre en une année l'équivalent de ce que j'ai appris en 5 ans d'étude théorique. Grâce à toi, j'ai compris que la curiosité, la rigueur, la communication, le travail, l'exigence et la bonne humeur sont les qualités que je vais devoir développer et garder pendant mes quarantes prochaines années d'exercice,

Madame Grignon Claire, AHU au CHU de Poitiers

pour m'avoir soutenue dans mes projets et m'avoir remotivée à chaque fois que je n'y croyais plus surtout après avoir nettoyé 10 fois le photomètre. Merci de m'avoir montré que malgré les difficultés la persévérance est toujours payante,

Monsieur Husseini Khaled, PH au CHU de Poitiers

de me faire l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Un grand merci pour vos enseignements et vos explications qui m'ont permis de comprendre que la connaissance d'un médicament nécessite sa pratique,

Madame Dominique Navas-Houssais, MCU et PH au CHU de Nantes,

pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Je vous remercie de prendre sur votre temps pour partager votre expérience qui pour nous est précieuse,

L'ensemble des IDE et des puéricultrices des services de néonatologie, de réanimation néonatale, de pédiatrie générale et d'oncologie pédiatrique, sans qui ce projet n'aurait pas pu aboutir, pour avoir répondu à mes questions et pour leur gentillesse quotidienne,

Les internes en pédiatrie (Jeanne, Aurélie, Manon, Julie, Cécile, Natacha, Simon, Dimitri, Aurore, Camille, Victor, Nicolas, Maud, Fabien) **et les pédiatres**, de prendre, tous les jours, le temps de répondre à mes questions, en prime avec le sourire,

Les internes en pharmacie (Cécile, Camille, Julie S. et Julie T., Jean-Baptiste, Elise, Mylène, Vivien, Fanny, Laurène, Pierre, Mérédith, Delphine, Astrid et Steeve) qui m'ont écouté râler, qui m'ont fait rigoler et qui m'ont soutenu pendant la réalisation de cette thèse,

Les préparateurs, en particulier Sabrina, Virginie, Sandrine, Coralie et Ludovic avec qui j'ai adoré travaillé à la pharmacotechnie. Je remercie Négar pour sa bonne humeur quotidienne,

Les pharmaciens du CHU de Poitiers pour leurs enseignements.

Mes parents de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Merci à Papa, qui a trouvé les mots pour me motiver à retenter ce fameux concours de première année. Merci à Maman d'avoir supporté toutes mes petites crises de colère pendant ces 28 dernières années,

Ma grande sœur de m'avoir apporté son soutien à toutes épreuves,

Tatie et Tonton, pour leur soutien et leur amour,

Merci à toutes mes amies, en particulier à Shana, Hélène et Pinar d'être présentes à mes côtés depuis 16 ans, même à 1000 km de distance. Un merci tout particulier à Laurence, Cécile, Laurène et Anne-Sophie pour m'avoir soutenue tout au long de mon internat et de ma thèse,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PARTIE I 2

I. Généralités 3

II. Galénique des formes orales : avantages et inconvénients en pédiatrie 4

1. Quelle forme pharmaceutique pour quel enfant ? 4

2. Les Formes Orales Liquides (FOL) 5

3. Les Formes Orales Solides (FOS) 9

4. Excipients et pédiatrie : existe-t-il des particularités ? 11

5. Osmolalité des formes orales liquides : quels sont les risques ? 15

III. Cadre réglementaire des médicaments en pédiatrie 16

1. Règlement Pédiatrique Européen (RPE) 16

2. Cadre réglementaire des préparations magistrales et hospitalières 18

IV. Recommandations nationales concernant la prescription et la dispensation des médicaments en pédiatrie 22

1. Prescription : Logipren™ 22

2. Administration : recommandations de la SFPC et de la HAS 22

PARTIE II 25

I. Introduction 26

II. Matériel et méthode 28

1. Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales 28

2. Evaluation de méthodes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg et d'Esidrex® 25 mg et des sachets d'Inexium® 10 mg 31

3. FOL pédiatriques référencées au CHU de Poitiers : quels excipients à effets notoires (EEN) ? 35

4. Osmolalité des formes orales liquides 38

III. Résultats 39

1. Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales 39

2. Evaluation des méthodes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg, des comprimés d'Esidrex® 25 mg et des sachets d'Inexium® 10 mg 51

3. FOL pédiatriques référencées au CHU de Poitiers : quels Excipients à Effets Notoires (EEN) ? ... 55

4. Osmolalité des FOL ... 59

IV. Discussion ... 62

CONCLUSION ... 77

BIBLIOGRAPHIE ... 79

ANNEXES ... 83

Annexe 1 : Calcul de la concentration sanguine théorique d'éthanol après ingestion d'une dose connue d'éthanol ... 83

Annexe 2: Mentions obligatoires proposées par l'EMA dans le cadre de la révision des recommandations concernant la présence d'éthanol dans les médicaments. (2014) ... 84

Annexe 3 : Préparations hospitalières figurant au formulaire national ... 85

Annexe 4: Copie d'écran de la page de prescription dans le Logiciel Logipren™ ... 86

Annexe 5: Copie d'écran de la page de préparation et d'administration dans le Logiciel Logipren™ ... 87

Annexe 6: Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments – Administration chez l'enfant (1/2) ... 88

Annexe 7: Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments – Administration chez l'enfant (2/2) ... 89

Annexe 8 : Validation de la méthode de dosage de la spironolactone par HPLC ... 90

Annexe 9 : Validation de la méthode de dosage de l'hydrochlorothiazide par HPLC ... 91

Annexe 10: Mode opératoire du dosage de la spironolactone par HPLC. ... 92

Annexe 11: Mode opératoire du dosage de l'hydrochlorothiazide par HPLC. ... 93

Annexe 12: Validation de la méthode de dosage par l'osmomètre VAPRO Modèle 5600 ... 94

Annexe 13: Procédure d'administration des formes liquides en pédiatrie disponible sur le CHU de Poitiers ... 95

Annexe 14: Procédure d'administration des formes solides en pédiatrie disponible sur le CHU de Poitiers ... 96

Annexe 15: Tableau de calcul des éthanolémies théoriques après administration d'une dose journalière ... 97

Annexe 16: Tableau de choix des anti-histaminiques dans le contexte de la contre-indication du Primalan® chez l'enfant de moins de 2 ans ... 98

Annexe 17: Diagramme décrivant la conduite à tenir en absence de formes pharmaceutiques adaptées 99

Annexe 18: Tableau des FOL contenants du propylène glycol au CHU de Poitiers 100

Annexe 19: Exemple de prescription imprimée à partir du logiciel Logipren™ 101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge (2) 5
Tableau 2 : Goûts préférés des européens en fonction des pathologies 6
Tableau 3 : Dispositifs d'administration spécifiques des FOL 6
Tableau 4 : Liste prioritaire des EEN considérés comme particulièrement à risque chez le nouveau-né 12
Tableau 5 : Développement des médicaments dans l'Union Européenne et RPE n°1901/2006 17
Tableau 6 : Comparaison du nombre de préparations hospitalières déclarées par les PUI à l'ANSM lors des 3 derniers rapports d'analyse biannuels (30) 20
Tableau 7 : Les 10 préparations hospitalières pédiatriques les plus déclarées par les PUI à l'ANSM lors des 3 derniers rapports d'analyse biannuels (30) 21
Tableau 8 : Résumé des recommandations de la SFPC suite à l'étude PEDIAD 23
Tableau 9 : Résumé des recommandations supplémentaires de la HAS par rapport à la SFPC (8) 24
Tableau 10 : Répartition des formes orales prescrites en fonction des services 41
Tableau 11 : Alternatives administrées par les IDE lorsque la spécialité n'est pas disponible 42
Tableau 12 : Répartition des médicaments prescrits « hors AMM » 43
Tableau 12 : Alternatives administrées par les IDE lorsque la spécialité n'est pas disponible **Erreur ! Signet non défini.**
Tableau 13: FOS pouvant être prescrites dans Logipren™ au CHU de Poitiers 49
Tableau 14 : Données statistiques du fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg 51
Tableau 15 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg 52
Tableau 16 : Données statistiques du fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg 53
Tableau 17 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg 54
Tableau 18 : Données statistiques du fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg 54
Tableau 19 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg 55
Tableau 20 : Spécialités contenant du benzoate de sodium en mesure d'être prescrits chez le nourrisson de moins de huit semaines 56
Tableau 21 : Osmolalité des FOL disponible sur le CHU. 61

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale des organes impliqués dans la déglutition chez le nourrisson et l'adulte __ 3
Figure 2 : Description de la démarche de réflexion pour la recherche d'une alternative à une FOS prescrite dans Logipren™ _____ 30
Figure 3 : Description des étapes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg _____ 33
Figure 4 : Description des étapes de fractionnement des comprimés d'Esidrex 25 mg® _____ 34
Figure 5: Fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg _____ 34
Figure 6 : Description de la démarche de réflexion pour la recherche d'une alternative à une FOL contenant du benzoate de sodium et prescrit chez le nourrisson < 8 semaines _____ 36
Figure 7 : Calcul de la concentration sanguine théorique d'éthanol après ingestion d'une dose connue d'éthanol _____ 37
Figure 8 : Répartition des patients par service clinique de pédiatrie (H9B, H9C) et de néonatologie (H10B, H10C) _____ 39
Figure 9 : Répartition du nombre de lignes de médicaments prescrites par service _____ 39
Figure 10 : Répartition des patients en fonction de l'âge selon les catégories définies par l'ICH ___ 40
Figure 11 : Dispositifs d'administration utilisés pour l'administration des médicaments dans les services Pédiatrie générale, chirurgie pédiatrique et oncologie pédiatrique (H9B et H9C). _____ 44
Figure 12 : Seringue de Speciafoldine® et de Ferrostrane® dans les services de néonatologie et de réanimation néonatale _____ 46
Figure 13 : Répartition de l'ensemble des formes pharmaceutiques paramétrées dans le logiciel Logipren™ _____ 47
Figure 14 : Répartition des FOL paramétrées dans le logiciel Logipren™ _____ 47
Figure 15 : Répartition des FOL en fonction de leur AMM dans le logiciel Logipren™ _____ 48
Figure 16 : Répartition des FOS en fonction de leur AMM _____ 48
Figure 17 : Quantité totale d'éthanol dans les suspensions buvables contenant de l'éthanol au CHU de Poitiers _____ 59
Figure 18 : Broyeur de comprimés pour la préparation de suspensions buvables _____ 67
Figure 19 : Priorisation des spécialités à prescrire en fonction de leur statut _____ 76

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Académie Américaine de Pédiatrie

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de la Santé et du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCB : Banque Claude Bernard

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CCP : Certificats Complémentaires de Protection

CCTV : Comité de Coordination de ToxicoVigilance

CE : Conforme aux Exigences

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMR : Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

EMA : Agence Européenne du Médicament

EEN : Excipients à Effet Notoire

ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante

FDA : Food and Drug Administration

FOL : Formes Orales Liquides

FOS : Formes Orales Solides

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

ICH : International Conference on Harmonisation

IDE : Infirmier(e)s Diplômé(e)s d'Etat

IFSI : Institut de Formations en Soins Infirmiers

IV : IntraVeineuse

OMEDIT : Observatoire des Médicaments des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCO : Paediatrics Committee

PH : Préparations Hopitalières

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieure

PUMA : Paediatrics-Use Marketing Autorisation

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RPE : Règlement Pédiatrique Européen

SFN : Société Française de Néonatologie

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

TSV : Tachycardie Supra-Ventriculaire

UFCH : Unité de Fabrication et de Contrôle Hospitalier

INTRODUCTION

Dans le cadre d'un projet institutionnel d'harmonisation des pratiques infirmières entre les services de néonatologie et de réanimation néonatale, mené en association avec l'Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI) de Poitiers, une immersion de deux pharmaciens et d'une puéricultrice cadre formatrice pendant 6 jours a été réalisée au sein de ces services. Elle a permis de mettre en évidence de nombreuses difficultés rencontrées par les médecins, les puéricultrices et les Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) pour la prescription des médicaments per os et leur administration. Parmi ces difficultés, sont retrouvées :

- La prescription de médicaments hors AMM,
- l'administration de formes pharmaceutiques inadaptées comme les comprimés et les gélules qui nécessitent une modification de leur forme galénique afin de permettre leur administration chez l'enfant,
- la gestion de l'urgence de la situation.

Ces difficultés sont responsables de mésusages du médicament qui étaient jusqu'à présent méconnus de la pharmacie.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de réaliser un état des lieux exhaustif de l'ensemble des difficultés rencontrées par les prescripteurs, les IDE, les pharmaciens et les parents lors de la prescription des médicaments per os chez l'enfant de moins de 6 ans, considéré comme vulnérable en raison de son immaturité physiologique et métabolique. L'objectif de cet état des lieux est d'identifier et de proposer des outils permettant de répondre, dans la mesure du possible, aux difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament.

La première partie aborde les généralités sur les formes galéniques pédiatriques et leur formulation, la réglementation des médicaments pédiatriques et les recommandations nationales concernant la prescription et l'administration des formes orales pédiatriques.

La deuxième partie est dédiée aux travaux réalisés pour identifier et tenter de résoudre les difficultés rencontrées par les acteurs du circuit du médicament pour l'administration des formes orales aux enfants. Elle se conclut par une discussion permettant de proposer les outils à mettre en place pour réduire ces difficultés.

PARTIE I

I. Généralités

L'ICH (International Conference on Harmonisation) catégorise la population pédiatrique en fonction des étapes de développement physique, cognitif et psychosocial de la manière suivante (2) :

Classes d'âges	Age
Nouveau-nés prématuré	< 37 semaines de gestation
Nouveau nés à terme	0 à 28 jours
Nourrissons	1 à 23 mois
Enfants	2 à 11 ans
Adolescents	12 à 18 ans

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en fonction de la capacité à accepter et à utiliser les formes pharmaceutiques orales, la catégorie des enfants de 2 à 11 ans peut être divisée en deux sous catégories : les enfants préscolarisés (2 à 5 ans) et les enfants scolarisés (6 à 11 ans) (1).

En effet, la physiologie de la déglutition, définie par l'action de faire passer le contenu du bol alimentaire et la salive de la cavité buccale vers l'estomac, ne permet pas à l'enfant de moins de 6 ans d'avaler les comprimés.

Chez le nourrisson, l'anatomie de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage est particulière (figure 1).

Figure 1 : Coupe sagittale des organes impliqués dans la déglutition chez le nourrisson et l'adulte

Pendant les 6 premiers mois de vie, l'acte nutritionnel du nourrisson est constitué par la succion-déglutition qui est un comportement réflexe. L'évolution de

celle-ci vers la déglutition adulte débute vers l'âge de 6 mois et se poursuit jusqu'à 36 mois. La maturation du système nerveux central permet de développer le contrôle volontaire de la phase orale. Parallèlement, des modifications anatomiques se produisent : l'éruption des dents, l'agrandissement de la taille de la cavité buccale et du pharynx permettent de diversifier la texture des aliments.

Les comprimés sont contre-indiqués avant l'âge de 6 ans à cause du risque de fausse-route qu'ils peuvent engendrer (2). En effet, de 2 à 6 ans, l'enfant passe d'une phase de motricité réflexe à une phase de motricité fondamentale construite, indispensable à une bonne efficacité des habilités motrices futures. Ce développement est permis grâce à la maturation du système nerveux central et aux expériences vécues par l'enfant. Par conséquent, la coordination, c'est-à-dire la capacité à enchaîner des gestes et des actions variées, est mature et permet donc la déglutition forcée des Formes Orales Solides (FOS) à partir de l'âge de 6 ans.

II. Galénique des formes orales : avantages et inconvénients en pédiatrie

1. Quelle forme pharmaceutique pour quel enfant ?

La forme pharmaceutique la plus adaptée est celle qui permet une administration aisée à l'enfant et un dosage adapté à son âge. La voie orale est privilégiée par rapport à la voie IntraVeineuse (IV) pour les raisons suivantes :

- faible risque infectieux,
- abord non traumatique,
- meilleure acceptabilité.

Par conséquent, les formes galéniques orales sont diverses : solutions, sirops, suspensions, poudres, granulés, comprimés, comprimés effervescents, comprimés orodispersibles, gélules.

Pour le choix d'une forme galénique, la facilité d'administration du médicament par les parents et les IDE doit être prise en compte. En effet, les parents sont acteurs du traitement de leur enfant et sont responsables de leur observance. Ils ont un rôle

primordial dans la remontée aux professionnels de santé des difficultés rencontrées lors de l'administration des médicaments afin d'améliorer leur prise.

En 2006, l'EMA a réalisé une enquête auprès de 40 personnes (pédiatres, pharmaciens et parents), résidants en Europe, afin de savoir quelles formes pharmaceutiques sont adaptées à quelle population pédiatrique. Les résultats sont résumés dans le tableau 1 (2).

Tableau 1 : Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge (2)

Forme pharmaceutique orales		**Nouveau-nés prématurés**	**Nouveau-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					

2. Les Formes Orales Liquides (FOL)

Les FOL, permettant une adaptation aisée des doses à administrer, semblent les mieux appropriées aux nouveau-nés à terme, nourrissons et enfants de moins de 6 ans (3).

Les trois critères majeurs pour que l'enfant accepte son médicament sont :

- le volume de la dose,
- la palatabilité, définie comme la caractéristique de la texture des aliments agréables au palais,
- le goût.

Par conséquent, pour éviter un écœurement, des volumes maximaux ont été fixés à 5 mL pour les enfants de moins de 5 ans et 10 mL pour les autres. La

palatabilité influence ce volume : plus elle est grande, plus le volume accepté sera important. A l'inverse si la texture est désagréable, un volume même infime sera difficile à administrer (2). Les facteurs sociaux et culturaux sont importants dans le choix des goûts de l'enfant. De même, la pathologie influence ces derniers. Les goûts préférés des enfants européens en fonction des pathologies sont décrits dans le tableau 2 (2).

Tableau 2 : Goûts préférés des européens en fonction des pathologies

Pathologie	Goût associé
Douleur, fièvre, infection	Cerise, framboise, banane, caramel
Déficience vitaminique	Cassis, citron, citron vert, orange
Indigestion	Citron, citron vert, orange, menthe poivrée

Les enfants n'apprécient pas le goût de la menthe poivrée, de part son coté épicé, et le rejette comme les goûts amers.

Le dispositif d'administration spécifique à la forme orale est également un élément important sur lequel la Haute Autorité de Santé (HAS) insiste. Les dispositifs existants sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Dispositifs d'administration spécifiques des FOL

Dispositif d'administration	Photo
Seringues orales ou pipettes	
Cuillères-mesures	
Compte-gouttes	
Godets	

Dans le cadre de leur statut de dispositifs médicaux, ils doivent répondre à la directive 93/42/CEE et avoir le marquage « Conforme aux Exigences (CE) » (4). Le

volume mesuré dépend des caractéristiques physiques et en particulier de la viscosité du liquide. Le laboratoire doit garantir que le dispositif utilisé permet l'administration de la dose souhaitée. En effet, si le dispositif ne permet pas l'administration de la dose complète en une prise, le soignant sera obligé de faire plusieurs prélèvements dans le flacon. Deux risques majeurs peuvent alors être rencontrés : l'erreur de dose et le risque microbiologique. L'utilisation d'une pipette graduée augmente la flexibilité du volume de la dose par rapport à une cuillère-mesure (5). Pour éviter des mélanges de dispositif, l'identification du médicament doit être notée sur celui-ci.

De même, les FOL peuvent être prêtes à l'emploi ou nécessiter une reconstitution. Par conséquent, une erreur de reconstitution peut engendrer une erreur de dosage.

La taille du conditionnement et les conditions de conservation peuvent également impliquer des difficultés de transports dans la journée et rendre plus difficile l'observance du traitement.

A. *Les solutions buvables*

Selon la Pharmacopée Européenne, les solutions buvables sont définies comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté dans l'eau (6). Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommande le développement de solutions les plus concentrées possibles afin de pouvoir administrer le volume le plus faible possible. Le critère limitant est la solubilité du principe actif dans l'eau qui peut être augmentée par modification du pH, l'utilisation de co-solvants (éthanol, glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycols) ou d'agents surfactants (polysorbates) (5). Le CHMP insiste sur la nécessité d'associer aux solutions des recommandations de dilution dans un liquide, jus de fruit ou lait afin d'améliorer la palatabilité. Les volumes de dilution doivent alors être les plus faibles possibles pour assurer l'administration de la dose totale et éviter un sous-dosage (2).

B. *Les suspensions buvables*

Selon la Pharmacopée Européenne, les suspensions buvables sont définies comme des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux (6). Elles ont pour avantage la dispersion d'une quantité plus importante de principe actif que les solutions et permettent donc d'obtenir des préparations plus concentrées. Par ailleurs, elles assurent la dispersion de principes actifs de mauvais goût et la mise en suspension de molécules peu solubles dans l'eau. Elles nécessitent l'ajout d'un agent stabilisant (gomme arabique, xanthane, gomme adragante, méthylcellulose, carbopol) pour éviter la sédimentation pendant le stockage et permettre la remise en suspension pendant l'agitation afin d'assurer l'administration de la dose souhaitée de principe actif (5). Elles ont l'inconvénient d'être moins stables que les solutions et nécessitent d'être accompagnées d'informations concernant les modalités d'agitation avant administration (2).

Le CHMP rappelle que si le goût et les caractéristiques de libération du principe actif sont respectés, il est préférable de privilégier la conception de solutions buvables car elles sont mieux acceptées par l'enfant en raison de leur meilleure palatabilité (2).

C. *Les sirops*

Selon la Pharmacopée Européenne, les sirops sont des solutions sucrées de consistance visqueuse qui sont généralement préparées avec du saccharose à une concentration minimale de 45% m/m. Un pourcentage de 65% m/m assure même une protection antimicrobienne. D'autres sucres peuvent être utilisés tels que le glucose, le lévulose et le fructose. Il est également possible d'utiliser des édulcorants tels que les polyols (sorbitol) et les édulcorants synthétiques (6). Par conséquent, les sirops contiennent une forte concentration de sucre, à éviter, dans les traitements de pathologies chroniques car elles favorisent le risque cariogène et sont à exclure pour les patients souffrant de diabète (5). Ils doivent aussi être exclus dans le cadre des régimes cétogènes des patients épileptiques.

3. Les Formes Orales Solides (FOS)

La majorité des formes pharmaceutiques développées sont des formes orales solides qui ont les avantages de ne pas nécessiter de préparation, d'être facilement transportables et d'être stables (6; 2).

Le défi industriel est de développer des formes qui peuvent se dissoudre, se disperser ou se mixer dans un liquide ou un aliment ainsi que des formes qui peuvent s'administrer au niveau des muqueuses buccales afin de permettre leur administration aux enfants de moins de 6 ans et aux adultes atteints de dysphagie (5).

A. *Comprimés, gélules, comprimés effervescents et orodispersibles*

Les comprimés peuvent être nus ou pelliculés. Le pelliculage a pour objectifs de couvrir un goût ou une odeur désagréable, d'augmenter la palatabilité et de stabiliser la formulation en le protégeant de l'humidité et des facteurs environnants (5). Il peut être également utile pour modifier la cinétique de libération des comprimés (gastro-résistants, à libération prolongée ou à libération modifiée).

Pour une administration à l'enfant, en fonction des études réalisées par l'industriel, les comprimés peuvent être écrasés et dispersés dans un liquide. Toutefois, les facteurs limitant cette pratique sont le goût désagréable de la poudre, la présence d'un pelliculage modifiant la cinétique de libération et l'instabilité du principe actif à l'air ou à l'humidité.

Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure. Elles renferment une dose unitaire de principes actifs et d'excipients sous forme de poudre, de micro-granules gastro-résistantes ou à libération prolongée. Sauf mention contraire du laboratoire, elles doivent être administrées intactes (2).

Pour les comprimés et les gélules, le laboratoire a pour obligation de garantir la dose de principe actif délivré par unité de prise mais pas celle de tester l'homogénéité de la répartition du principe actif au sein de celle-ci. Par conséquent, le fractionnement est déconseillé, sauf mention contraire de l'industriel, car il ne garantit pas la dose administrée et peut être responsable d'un sous ou surdosage.

Par ailleurs, certains principes actifs sont Cancérogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction (CMR). Leur écrasement peut donc exposer les utilisateurs à ces risques.

Le projet SECURIMED 2009 (7) rapporte que plus de 71% des établissements proposent des instructions de broyage, 56% des instructions d'ouverture des gélules et 46% de fractionnement des comprimés. Depuis ce rapport, la HAS recommande aux établissements de santé de mettre à la disposition des services, une liste des comprimés écrasables et des gélules ouvrables. Selon elle, cette liste a pour objectifs de sensibiliser le personnel aux risques liés à ces pratiques, de sensibiliser le personnel aux risques de fausse route, de réduire le nombre de broyages en salle de soins, de sécuriser l'administration per os chez les personnes âgées et de s'assurer de l'efficacité du médicament (8). Depuis 2015, une liste nationale est mise à disposition par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (9). Elle mentionne l'écrasement ou l'ouverture des FOS mais pas le fractionnement de celles-ci. En effet, sauf mention du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le fractionnement est considéré comme une préparation. Par ailleurs, le projet PEDIAD (10) souligne l'absence d'étude réalisée dans l'objectif d'évaluer la dose réellement administrée après fractionnement.

Les formes effervescentes sont des comprimés, granulés et poudres qui se dissolvent dans un verre d'eau avant administration. Elles sont une alternative aux FOL pour les substances instables en milieu aqueux (5). Elles doivent être entièrement dissoutes avant leur administration afin de limiter l'ingestion de bicarbonate de sodium. Par conséquent, un volume important de diluant peut être nécessaire et doit être notifié par l'industriel. Il ne doit pas excéder 20 mL pour les enfants de moins de 4 ans et 50 mL pour les autres. Par ailleurs, un comprimé effervescent contient une grande quantité de sodium et de potassium, pouvant être problématique, en particulier pour les nouveau-nés, dont la fonction rénale immature peut être responsable de troubles électrolytiques (2; 5). La faible nécessité en eau et la dispersion rapide permet aux formes orodispersibles d'être adaptées aux enfants. Le goût est le principal défi de ces formes galéniques en raison de la quantité limitée d'agent sucrant et aromatisant pouvant y être ajouté (2).

B. *Poudre et granulés*

Le développement d'une forme poudre ou granulé doit être privilégié pour les substances instables en solution ou pour lesquelles le goût ne peut être masqué par la mise en solution. Ces formes peuvent être administrées directement dans la bouche ou après dispersion dans une petite quantité d'aliment liquide ou solide. Elles sont conditionnées en flacon multidose ou en sachet monodose (2). Contrairement à leur administration sous forme d'une solution, possible dès la naissance, l'administration sous forme solide n'est envisageable qu'à partir du moment où le nourrisson est capable d'avaler une alimentation solide. Le risque d'inhalation et d'étouffement dépend de l'âge de l'enfant, de la taille des granulés, du volume de solution et de la quantité de granulés (11). Le laboratoire doit fournir la liste des aliments liquides et solides compatibles ainsi que les données de stabilité. Comme pour les comprimés, sauf mention contraire du RCP, les sachets ne doivent pas être fractionnés.

4. Excipients et pédiatrie : existe-t-il des particularités ?

A. *Les Excipients à Effets Notoires (EEN)*

Un excipient est une substance associée au principe actif d'un médicament. Sa fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption.

Un EEN est un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. En 2003, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a formulé un guide de recommandations concernant les mentions nécessaires à apposer dans le RCP et la notice de chaque médicament contenant un EEN. Une réévaluation par l'EMA de ce guide est en cours.

Les EEN affectent la sécurité et l'efficacité des médicaments, en particulier, chez les nouveau-nés. En effet, du fait de leur immaturité métabolique et physique, ils sont particulièrement vulnérables. Des pharmaciens et néonatologistes européens ont mis en place l'étude European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE) qui a pour objectif d'étudier les effets des EEN chez le nouveau-né. Pour cela, ils ont établi une liste des excipients cibles prioritaires (tableau 4) et ont crée

une base de données permettant de collecter des problèmes rencontrés suite à leur administration chez le nouveau-né (12).

Tableau 4 : Liste prioritaire des EEN considérés comme particulièrement à risque chez le nouveau-né

Excipient	Effet potentiel
Benzoate de sodium/Acide benzoïque	Acidose métabolique, neurotoxicité
Propylparabène (propyl hydroxybenzoate ; propyl parahydroxybenzoate)	Perturbateurs endocriniens
Ethanol	Intoxication
Polysorbate 80	Effets indésirables graves voir décès
Propylène glycol	Ototoxicité, toxicité cardiovasculaire, toxicité sur le système nerveux central, convulsions, hyperosmolarité et acidose lactique
Sorbitol	Diarrhées

Depuis 2013, dans le cadre de la réévaluation des recommandations concernant les EEN dans les médicaments, l'EMA a proposé des modifications des RCP et des notices des médicaments contenant de l'acide benzoïque, du benzoate de sodium, de l'éthanol et du propylène glycol.

(1) Acide benzoïque et benzoate de sodium dans les FOL

L'acide benzoïque (E211) et son sel, le benzoate de sodium (E212), sont des antimicrobiens actifs en milieu acide (pH 2.5 à 4.5). Pour cette propriété, ils sont utilisés dans les formes pharmaceutiques orales, cutanées et parentérales. Le benzoate de sodium est le principe actif de spécialités indiquées pour la prise en charge des hyperammoniémies en cas d'anomalies du cycle de l'urée.

Le principal risque, avec l'acide benzoïque et son sel, est l'hyperbiliruminémie libre causée par leur capacité à déplacer la bilirubine de l'albumine. Il est majeur chez les prématurés et les nouveau-nés à terme dont l'immaturité du système enzymatique jusqu'à l'âge de 8 semaines est responsable d'une accumulation d'acide benzoïque et de son sel. L'hyperbilirubinémie libre peut être responsable d'un ictère nucléaire, dû au dépôt de bilirubine libre au niveau des noyaux gris centraux, à l'origine de séquelles neurologiques, sensorielles et mentales

potentiellement graves. Par conséquent, ce risque doit être pris en compte lors de l'utilisation de spécialités orales, injectables ou cutanées en contenant.

En 2013, dans le cadre de la décision de la commission européenne de réviser les recommandations sur les mentions des EEN devant être inscrites sur le RCP et la notice, les autorités proposent d'étendre la mention « En raison de la présence d'acide benzoïque (ou benzoate de sodium), ce médicament peut accroitre le risque de jaunisse chez le nouveau-né » aux formes pharmaceutiques orales (13). Cette proposition n'a pas encore été actée.

(2) Ethanol dans les FOL

L'éthanol est produit de façon endogène, probablement au niveau du tractus gastro-intestinal, à une concentration sanguine de 1,5 mg/L (14).

Lors de son ingestion, il est rapidement absorbé au niveau de l'estomac (20%) et de l'intestin (80%) par simple diffusion. Comparativement aux adultes, les nouveau-nés ont un temps de vidange gastrique prolongé et variable qui rend difficile la prédiction de la quantité d'alcool absorbée après ingestion. Il se distribue ensuite dans le compartiment aqueux et, par conséquent, a un volume de distribution plus important chez le nouveau-né. Au vu de l'immaturité des systèmes enzymatiques, la métabolisation de l'éthanol chez l'enfant est moins efficace, notamment lors d'intoxications aiguës ou chroniques (15).

L'éthanol est un dépresseur du système nerveux central. Les signes cliniques d'une intoxication sont l'hypoglycémie, l'hypothermie et le coma. D'autres symptômes peuvent être observés tels que des convulsions dues à l'hypoglycémie, une hypotonie, une hypoflexie, des saignements gastriques, une hypokaliémie et une acidose lactique. Les effets neurologiques sont observés pour des éthanolémies de l'ordre de 1 g/L. Chez l'enfant, les effets d'une exposition chronique à l'éthanol, même à une faible concentration, n'ont pas été étudiés. Néanmoins, les observations effectuées lors de syndromes d'alcoolisme fœtaux montrent des effets délétères graves sur les fonctions neurologiques et cognitives du nouveau-né (14). Concernant l'intoxication aiguë de l'enfant, les données bibliographiques sont éparses mais permettent de définir une dose létale de 1,8 g d'éthanol par kilogramme de poids corporel soit une éthanolémie théorique de 3 g/L (14).

En tant qu'EEN, les informations à mentionner dans le RCP et la notice dépendent des quantités d'éthanol administrées par dose (16):

- < 100 mg par dose : « Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose »
- Entre 100 mg et 3 g par dose : « Ce médicament contient ... % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu' à ... mg par dose, ce qui équivaut à ... mL de bière, ... mL de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. »
- > 3 g par dose : la mention précédente doit être complétée par la mention suivante : « La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. »

En 2014, dans le cadre de la décision de la commission européenne de réviser les recommandations sur les mentions des EEN, l'EMA soulève la problématique du faible nombre de recommandations concernant la teneur d'éthanol dans les suspensions buvables. Dans son rapport, elle propose des axes d'amélioration fondés sur le rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) demandé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2006 (17). Ces axes sont les suivants:

- l'industriel doit justifier les raisons pour lesquelles l'éthanol ne peut pas être remplacé par un autre excipient, car il ne doit plus être utilisé dans la formulation de médicaments pédiatriques,
- l'utilisation de spécialités contenant de l'éthanol nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque en tenant compte de la fréquence des prises, de la durée de traitement, de la gravité de la pathologie, de l'existence d'une alternative, de l'âge et de l'éthanolémie théorique calculée selon la formule standard (Annexe 1),
- la quantité totale d'éthanol dans le flacon ne doit pas excéder 1,8 g d'éthanol par kilogramme de poids corporel afin d'éviter la mort de l'enfant en cas d'ingestion accidentelle du flacon.

Par ailleurs, l'EMA a proposé de réviser les mentions à indiquer dans le RCP et la notice des médicaments en fonction des doses d'éthanol administrées par kilo de poids corporels (Annexe 2).

Dans ces propositions, l'EMA recommande, une concentration sanguine d'éthanol théorique inférieure à 0,01 g/L chez l'enfant de moins de 6 ans et inférieure à 0,125 g/L chez l'enfant de plus de 6 ans.

Dans son rapport (17), le CCTV évoque l'obligation d'utiliser un bouchon sécurisé pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5 % (soit 50 g/L).

5. Osmolalité des formes orales liquides : quels sont les risques ?

L'osmolalité et l'osmolarité sont définies comme la mesure de la concentration osmolaire. L'osmolalité est définie par le nombre d'osmoles de soluté par kilogramme de solution (mOsm/kg) tandis que l'osmolarité est définie par le nombre d'osmoles par litre de solution (mOsm/L). L'hyperosmolarité est définie par une osmolalité supérieure à celle du plasma (280 à 303 mOsm/kg).

En 1976, l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommande que les osmolarités des formules pédiatriques ne dépassent pas 400 mOsm/L, soit une osmolalité de 450 mOsm/kg. Ce consensus se base sur l'observation que le lait de la plupart des espèces mammifères a une osmolarité aux alentours de 300 mOsm/L (18).

En effet, les observations actuelles suggèrent une corrélation entre une osmolalité importante et le développement d'une Entérocolite Ulcéro-Nécrosante (ECUN), syndrome de nécrose aiguë de l'intestin sans étiologie connue. Il concerne 5% des prématurés ou des nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1500 g) et environ 10% des grands prématurés et des nouveau-nés d'extrêmement faible poids de naissance (< 1000 g). Pour preuve, un essai randomisé (19), a montré que l'incidence des ECUN chez des enfants de très faible poids nourris par un lait diététique à base d'hydrolysat de protéines (650 mOsm/kg) était significativement plus élevée que chez ceux nourris par du lait de vache (359 mOsm/kg).

En outre, l'estomac peut supporter des osmolalités inférieures à 1000 mOsm/kg, limite à partir de laquelle elles peuvent conduire à une constriction du pylore et causer des nausées, vomissements et des crampes. L'osmolalité des

sécrétions gastro-intestinales se situe autour de 300 mOsm/kg et explique la grande sensibilité de l'intestin aux solutions hypertoniques. L'administration directe de médicament de forte osmolalité à travers une sonde duodénale ou jéjunale peut donc être responsable de signes d'intolérances digestives.

III. Cadre réglementaire des médicaments en pédiatrie

1. Règlement Pédiatrique Européen (RPE)

Pour parer au manque de médicaments pédiatriques, l'ICH a publié en 2000, la ligne directrice ICH E11 dont l'objectif est de promouvoir la recherche clinique en pédiatrie aux Etats-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon. Suite à celle-ci, l'Union Européenne a publié en 2006 un règlement spécifique relatif aux médicaments à usage pédiatrique : le RPE n°1901/2006 (20).

Il impose aux firmes pharmaceutiques, l'obligation de déposer auprès du Comité Européen Pédiatrique (PDCO) un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) (21). En contrepartie, elles bénéficient de mesures de protection accrues du monopôle de commercialisation de leur médicament (21). Ces mesures incitatives sont accordées même si l'AMM ne possède pas d'indication pédiatrique.

Le tableau 5 décrit les étapes réglementaires à respecter lors d'une demande d'AMM, de modifications d'AMM ou de demandes d'indications pédiatriques.

Tableau 5 : Développement des médicaments dans l'Union Européenne et RPE n°1901/2006

<table>
<tr><th rowspan="2">Nouveau Médicament</th><th colspan="2">Demande de modifications d'AMM</th></tr>
<tr><th>Médicament avec AMM protégée par un brevet ou un CCP</th><th>Médicament avec AMM mais non protégée par un brevet ou un CCP</th></tr>
<tr><td colspan="2">PIP obligatoire et/ou demande de report et/ou demande de dérogation</td><td>Demande de PIP uniquement pour une demande d'un PUMA</td></tr>
<tr><td colspan="3">Approbation du PIP par le PDCO</td></tr>
<tr><td colspan="3">Pour l'obtention de l'AMM, présentation des résultats des études et de toutes données collectées conformément au PIP</td></tr>
<tr><td colspan="2">Obtention d'une indication pédiatrique facultative + 6 mois de monopôle de commercialisation supplémentaire</td><td>Obtention d'une indication pédiatrique obligatoire + 10 mois de monopôle de commercialisation pour l'usage pédiatrique évalué</td></tr>
</table>

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché, CCP : Certificat Complémentaire de Protection, PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique, PUMA : Paediatrics-Use Marketing Autorisation, PDCO : Paediatrics Committee

En septembre 2012, la commission européenne a lancé une consultation publique sur l'expérience acquise au cours des cinq premières années du RPE. Les données montrent que la mise en œuvre de celui-ci est positive (22).

Des difficultés de mise en œuvre, liées à la complexité apparente du règlement, sont ressorties. En outre, la problématique majeure est le prix du médicament. En effet, contrairement à la réglementation des médicaments orphelins, le prix de ces nouveaux médicaments pédiatriques n'est pas encadré en France. En raison de la faible population concernée, ces médicaments ne sont potentiellement pas rentables à moins de développer des médicaments « orphelins » pédiatriques (22).

Pour palier au manque de spécialités disponibles et adaptées, les autorités compétentes autorisent les pharmaciens hospitaliers et officinaux à réaliser des préparations.

2. Cadre réglementaire des préparations magistrales et hospitalières

Selon l'arrêté du 16 avril 2011, les IDE ont sous leur responsabilité la reconstitution des médicaments, réalisée extemporanément selon le RCP et les protocoles d'administration écrits et validés au sein de l'établissement (23). Par conséquent, l'opération de dilution ou de mélange non prévue par le RCP ou le protocole de recherche biomédicale constitue une préparation et doit être réalisée au sein d'une pharmacie en respectant les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (24). Celles-ci, publiées en 2007 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), constituent un texte opposable permettant de garantir la qualité, la sécurité et la traçabilité des préparations pharmaceutiques.

A. *Préparations magistrales*

Une préparation magistrale est définie, selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), de la manière suivante : « Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales » (25).

Selon l'article R.5126-8 du CSP, la réalisation d'une préparation magistrale est considérée comme une activité obligatoire pour une Pharmacie à Usage Intérieure (PUI) (26). Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés (24). Depuis l'arrêté du 14 novembre 2014 (27), l'exécution par les pharmacies d'officine de préparations pouvant présenter un risque pour la santé, est soumise à autorisation préalable délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Parmi celles-ci, sont identifiées les préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans contenant des substances vénéneuses (stupéfiants, liste I ou II) à l'exclusion des préparations destinées à être appliquées sur la peau et contenant des substances des listes I ou II. A défaut d'avoir cette autorisation, l'officine peut sous-traiter la préparation à une officine

autorisée à cet effet et avec laquelle le pharmacien titulaire a conclu un contrat de sous-traitance (27).

Les préparations rendues nécessaires pour l'adaptation des posologies dans le cadre des traitements destinés à la pédiatrie ou à la gériatrie sont pris en charge par l'assurance maladie, à condition que la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes » soit apposée (28).

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité. Dans le cas des préparations magistrales et hospitalières, il peut éventuellement proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de la formule. En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation (24).

Selon les BPP, toutes les préparations terminées, sont soumises aux contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée. Des contrôles physico-chimiques supplémentaires, telles que l'identification et la quantification du principe actif, sont obligatoires pour les préparations terminées soumises à échantillothèque (24). Ils ne sont donc pas obligatoires pour les préparations magistrales mais le sont pour les préparations hospitalières (24).

B. *Préparations hospitalières*

Selon l'article L.5121-1 du CSP (25), une préparation hospitalière est définie de manière suivante : « Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une PUI d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L.5124-9 du CSP ».

Les préparations hospitalières sont fabriquées par lot de maximum 300 unités galéniques. Elles sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par la PUI dudit établissement.

Contrairement aux préparations magistrales, depuis le 24 novembre 2004, les pharmaciens assurant la gérance des PUI ont pour obligation de déclarer à l'ANSM

les préparations hospitalières qu'ils réalisent. Cette déclaration a pour objectifs l'identification des spécialités indispensables et l'optimisation de leur fabrication. Le bilan de ces déclarations fait l'objet d'un rapport publié tous les deux ans par l'ANSM. Le dernier rapport date de 2010.

Selon l'article R.5126-104 du CSP (29), les préparations réalisées dans un établissement de santé peuvent être dispensées aux patients ambulatoires dans le cadre de leur activité de vente de médicaments au public. Cette activité, dite de rétrocession, est soumise à autorisation préalable de l'ARS.

Comme le montre le tableau 6, le nombre de préparations hospitalières pédiatriques par rapport au nombre total de préparations déclarées a augmenté malgré une diminution du nombre total de celles-ci (42% des préparations hospitalières totales déclarées en 2004 et 50% en 2010) (30).

Tableau 6 : Comparaison du nombre de préparations hospitalières déclarées par les PUI à l'ANSM lors des 3 derniers rapports d'analyse biannuels (30)

PH : Préparations hospitalières ; PUI : Pharmacie à Usage Intérieur ; AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé ; UFCH : Unité de Fabrication et de Contrôle Hospitalier du centre de Libourne

Déclarants / PH	Total 2008-2010 ensemble des déclarants	Total 2006-2008 ensemble des déclarants	Total 2004-2006 ensemble des déclarants
PH réalisées au total	2095	2267	3190
Nouvelles PH déclarées	520	807	sans objet
PH réalisées en pédiatrie	1048	1108	1360
PH réalisées en gériatrie	221	256	386
PH arrêtées	1309	1215	297
Nombre total d'unités de PH réalisées	Environ 26 000 000	Environ 25 000 000	Environ 23 000 000
Nombre de substances actives différentes	506	533	non déterminé
Nombre de PUI	120	126	129
Nombre de PUI réalisant des PH injectables	21	23	21
Nombre de PH réalisées à la fois par l'Ageps et par une ou plusieurs PUI	19	19	35**

** en 2004-2006, Nombre de PH réalisées par l'Ageps ou l'UFCH

Comme le montre le tableau 7, les dix premières préparations pédiatriques, déclarées en volume, sont des formes pharmaceutiques sèches, notamment des gélules (22). Elles posent moins de problèmes de stabilité physico-chimique et microbiologique que les FOL (31). Cette constatation est contraire aux recommandations des autorités de ne pas les administrer avant l'âge de 6 ans. En pratique, la gélule est considérée comme le vecteur d'une poudre, destinée à être ouverte avant administration, afin de diluer son contenu dans une boisson ou une alimentation semi-liquide (32).

Tableau 7 : Les 10 préparations hospitalières pédiatriques les plus déclarées par les PUI à l'ANSM lors des 3 derniers rapports d'analyse biannuels (30)

Substance active	Forme pharmaceutique de la PH	Nombre de PUI la réalisant 2008-2010	Nombre de PUI la réalisant 2006-2008	Nombre de PUI la réalisant 2004-2006
Captopril	gélule	24	26	25
Spironolactone	gélule	25	25	22
Hydrocortisone	gélule	15	16	14
Saccharose	poudre pour solution buvable, gélule, ou poudre orale	14	12	10
Hydrochlorothiazide	gélule	10	11	7
Fumarate et sulfate ferreux	gélule	9	11	11
Propranolol (chlorhydrate de)	gélule	9	10	10
Acide ursodésoxycholique	gélule	9	10	9
Amiodarone	gélule	8	10	9
Carmin de cochenille	gélule	9	9	<6

Un travail d'harmonisation par les groupes d'experts du formulaire national est mené depuis 2012. Il se concentre sur des formules de préparations hospitalières dont l'intérêt thérapeutique a été reconnu et qui sont largement préparées au sein des PUI. Celles-ci sont regroupées dans le formulaire national (Annexe 3) qui fournit, notamment, les modalités de préparation et les méthodes de contrôle à appliquer à chaque formule réalisée pour en assurer la qualité.

IV. Recommandations nationales concernant la prescription et la dispensation des médicaments en pédiatrie

1. Prescription : Logipren™

La Société Française de Néonatologie (SFN) a jugé primordial le développement d'un logiciel d'aide à la prescription, Logipren™, pour sécuriser la prescription, la préparation et l'administration des médicaments chez l'enfant de moins de 1 an. Il fournit une base de médicaments indiqués dans la prise en charge du nouveau-né et nourrisson en fonction des recommandations nationales, européennes voire mondiales. En première intention, il se base sur les indications des AMM, puis en cas d'absence de celles-ci, il se réfère aux recommandations issues de consensus comme le British National Formulary for Children ou le Handbook of Neonatal and Pediatrics dosage. Pour chaque médicament, le logiciel propose des posologies en fonction de l'âge et du poids. Il est possible pour chaque centre hospitalier d'activer les spécialités référencées dans l'établissement et si nécessaire d'en ajouter. Pour prescrire, le médecin sélectionne le médicament, l'indication et la posologie appropriée à l'âge, au poids et à la situation clinique du nouveau-né nourrisson (Annexe 4). Ainsi, l'outil calcule la dose par prise, indique les modalités de reconstitution et de dilution (33) (Annexe 5).

2. Administration : recommandations de la SFPC et de la HAS

L'étude PEDIAD a été réalisée par le groupe pédiatrie de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) de juin 2001 à avril 2002 dans 14 hôpitaux disposant d'un service de pédiatrie. Les services cliniques pédiatriques participants étaient divers. Les objectifs principaux étaient l'identification et la quantification des difficultés rencontrées par les IDE lors de l'administration des médicaments à l'enfant, ainsi que la proposition de recommandations de bon usage pour chaque forme pharmaceutique administrée par voie orale ou injectable (32).

Suite à cette étude, le groupe de travail a proposé les recommandations résumées dans le tableau 8 (10) :

Tableau 8 : Résumé des recommandations de la SFPC suite à l'étude PEDIAD

Formes orales liquides	Formes orales solides
Pour les enfants de moins de 6 ans, il est essentiel de rechercher l'éventuelle existence d'une alternative adaptée. Si celle-ci n'existe pas, les prescripteurs devraient systématiquement demander à la pharmacie si la réalisation d'une préparation est possible.	
Un document informatif des présentations pharmaceutiques éventuellement existantes et mieux adaptées à l'enfant doit être mis à disposition des prescripteurs et des infirmiers.	
Utiliser, pour chaque enfant, un flacon et le dispositif d'administration fourni. Le dispositif doit être lavé à l'eau entre chaque utilisation.	Des dispositifs spécifiquement conçus pour couper les comprimés et une liste des comprimés qui ne doivent pas être coupés, broyés ou dissous doivent être mis à disposition des services. ⇨ Réaliser des gélules à la pharmacie plutôt que de couper les comprimés ou de les faire couper dans les unités de soins.
Possibilité d'utiliser un flacon pour plusieurs enfants à condition que le flacon reste dans le poste de soins après mention de la date d'ouverture sur l'étiquette. Le dispositif d'administration doit être nettoyé entre chaque administration.	
Une liste des durées de stabilité des FOL après ouverture du flacon doit être mise à disposition des services.	
Des tableaux de correspondance dose/poids ou des abaques doivent être mis à disposition des services afin d'aider le personnel à administrer le médicament.	

Ces recommandations ont été reprises et complétées par la HAS dans le guide « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » publié en juillet 2011 (Annexe 6 et 7) (8). En plus des recommandations déjà citées, il apporte les précisions suivantes (tableau 9) :

Tableau 9 : Résumé des recommandations supplémentaires de la HAS par rapport à la SFPC (8)

Formes orales liquides	Formes orales solides
Favoriser les formes orales liquides par rapport aux formes sèches et préciser la concentration de la spécialité.	
Mettre en œuvre le processus de double vérification des préparations et du calcul de doses.	
Utiliser une seringue spécifique « voie orale » étiquetée.	Mettre à disposition l'instrument pour couper.
Fournir au personnel l'unité de mesure adaptée.	Mettre en place une procédure de gestion des médicaments non administrés.
	Si dispersion ou dissolution, veiller à la prise « complète » de la préparation.

PARTIE II

I. Introduction

La prescription en pédiatrie est complexe. Ainsi, elle doit prendre en compte plus d'éléments que chez l'adulte (âge, poids, dose par prise, dose journalière) afin de sécuriser la prescription.

Par contre, face aux recommandations de prises en charge des pathologies pédiatriques, les médecins sont souvent dans l'obligation de prescrire des médicaments « hors AMM » de forme galénique et de formulation (EEN, osmolalité) inadaptées.

L'étude PEDIAD, réalisée entre mars 2001 et avril 2002 a montré qu'une part importante des formes orales subissaient une transformation par les IDE. Ainsi, 46,7 % des comprimés étaient coupés dont 74 % étaient broyés et 35,2 % des sachets administrés étaient fractionnés (32). La dose réellement administrée à l'enfant n'est donc pas certaine. Par ailleurs, en l'absence de protection, l'écrasement des comprimés expose les IDE à un risque important lorsqu'ils sont cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

Les enfants, en particulier le nouveau-né, sont plus vulnérables que les adultes en raison de leur immaturité métabolique et physiologique. Peu d'études sont menées par les industriels concernant l'effet des excipients, notamment ceux à effet notoire, chez les nouveau-nés.

Les pharmaciens devraient donc être régulièrement sollicités pour répondre à des besoins d'adaptation des formes pharmaceutiques à l'usage pédiatrique, en termes de doses, de formes galéniques et d'excipients.

L'objectif de ce travail est d'identifier les difficultés rencontrées par les médecins, les pharmaciens, les infirmières et les parents quant à la prescription, à la dispensation et à l'administration des formes orales en pédiatrie afin de pouvoir identifier et proposer des outils d'amélioration.

Pour répondre à cet objectif, les études suivantes ont été réalisées :

- une étude des pratiques de prescriptions et d'administration des médicaments chez 46 enfants de moins de 6 ans, dans les différents services de pédiatrie,

- une analyse des FOS paramétrées sur le logiciel Logipren™ associée à une démarche de réflexion sur les alternatives pouvant être proposées,
- la comparaison des méthodes de fractionnement des comprimés et des sachets identifiées dans les services grâce au dosage de fraction de comprimés d'Aldactone® 25 mg et d'Esidrex® 25 mg et de sachet d'Inexium® 10 mg,
- l'identification des spécialités contenant de l'acide benzoïque, du benzoate de sodium ou de l'éthanol, EEN jugés à risque chez le nouveau-né.
- la mesure de l'osmolalité des FOL utilisées chez le grand prématuré à risque d'ECUN.

II. Matériel et méthode

1. Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales

A. *Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales au sein des différents services de pédiatrie et de néonatologie du CHU de Poitiers*

L'étude a été réalisée sur 10 jours. Les critères d'inclusion des patients dans l'étude sont :

- l'âge inférieur à 6 ans,
- le service d'hospitalisation (pédiatrie générale, chirurgie pédiatrique, oncologie pédiatrique, réanimation néonatale et néonatologie),
- l'administration per os de médicaments.

Un formulaire Google form™ a été conçu dans le but de collecter les informations nécessaires à l'étude. Il a été structuré en quatre items selon le plan suivant :

- Renseignements généraux : ce premier item collecte les renseignements concernant le patient (nom, prénom, sexe, âge, poids, service d'hospitalisation et présence ou non d'une gastrostomie).
- La prescription : le deuxième item rassemble les informations concernant la prescription (statut du prescripteur, médicament, posologie, dosage, forme pharmaceutique, indication, prescription ou non dans l'AMM, les recommandations de prise en charge de la pathologie).
- L'administration : le troisième item collecte les renseignements concernant l'administration (le médicament, la disponibilité du traitement dans le service ou l'établissement, les modalités de préparation, les dispositifs d'administration utilisés, l'inscription de la date d'ouverture sur l'emballage).
- La confrontation du prescripteur à sa prescription : lorsque la prescription n'est pas évidente en termes de spécialité, de posologie ou de forme pharmaceutique prescrite, une discussion a été engagée avec le

prescripteur afin de comprendre comment le prescripteur voit sa prescription et la préparation du médicament qui en découle. La quatrième partie rassemble les informations récupérées après cette discussion.

En pratique, pour chaque patient inclus, la prescription des médicaments per os a été collectée. Simultanément, le dossier du patient a été consulté afin de connaître le motif d'hospitalisation, les indications des traitements et d'éventuels allergies ou renseignements nécessaires à l'analyse de l'ordonnance. Pour chaque médicament prescrit, le RCP a été consulté pour vérifier si l'indication était dans l'AMM ou non. Pour ce faire, dans le RCP ont été consultées les indications, la mention d'un âge ou d'un poids limite, la posologie et les contre-indications. Lorsque la prescription était hors AMM, une discussion a été menée avec le prescripteur afin de savoir quelles sont les recommandations de prise en charge. Pour chaque médicament prescrit, nous avons demandé à l'infirmière la spécialité administrée, les modalités éventuelles de préparation et le dispositif d'administration utilisé.

Le questionnaire Google form™ a été rempli par une seule personne afin d'homogénéiser les réponses. L'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel Excel™.

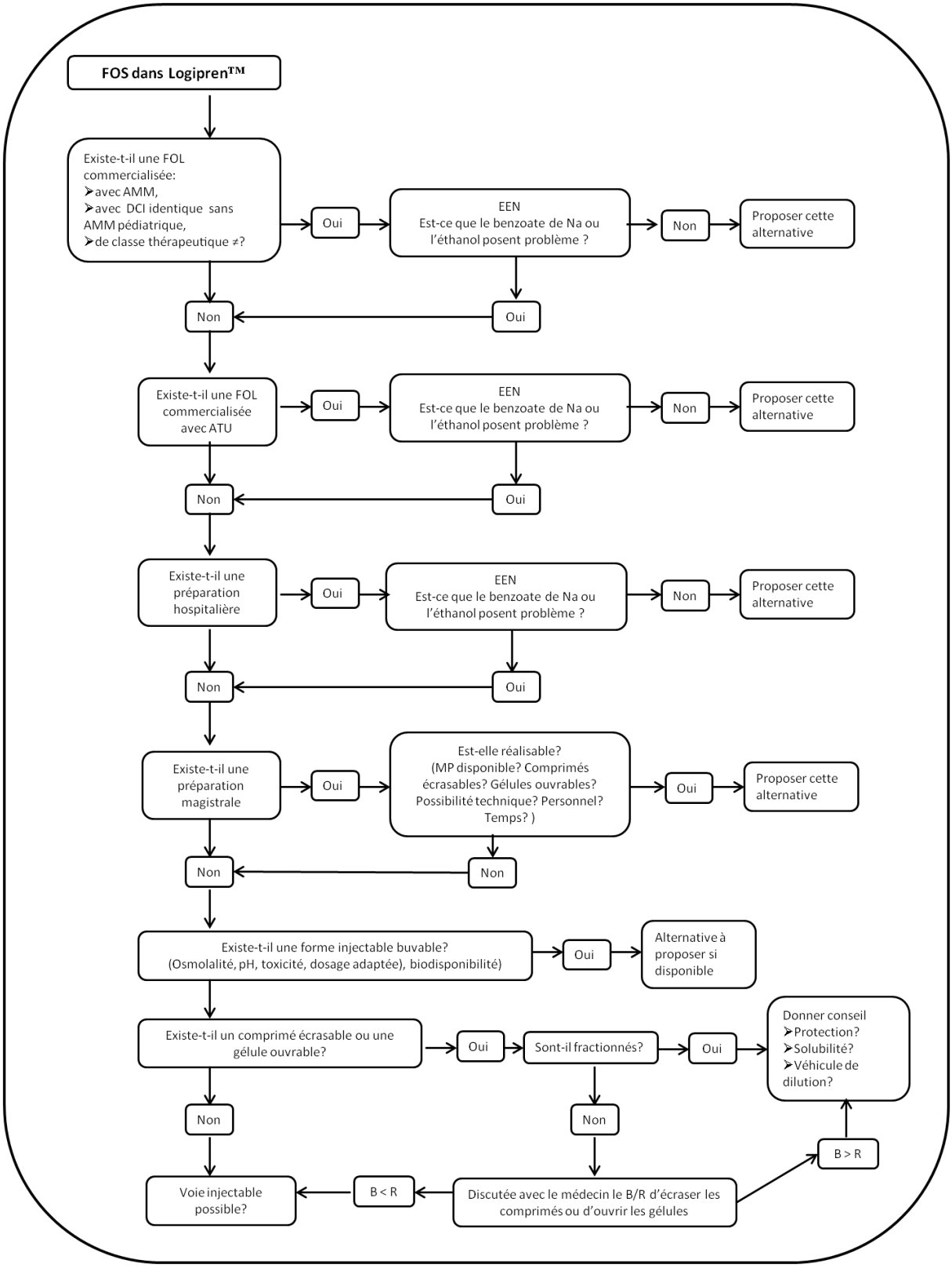
B. *Analyse des spécialités paramétrées sur le logiciel Logipren™*

Afin de rechercher une exhaustivité plus grande des prescriptions que notre enquête, un inventaire des spécialités paramétrées sur Logipren™ a été réalisé afin d'identifier les prescriptions possibles.

Pour chaque spécialité orale, le RCP et Logipren™ ont été consulté pour savoir si la prescription du médicament est dans le cadre de l'AMM.

Le travail s'est ensuite concentré sur les FOS, afin de les identifier et de savoir si un fractionnement est nécessaire au regard de la posologie. Si c'est le cas, la forme pharmaceutique est considérée comme inadaptée et le logiciel préconise au service de contacter la pharmacie. L'objectif a été d'identifier les alternatives envisageables. Cette démarche a été réalisée comme décrite dans la figure 2.

Figure 2 : Description de la démarche de réflexion pour la recherche d'une alternative à une FOS prescrite dans Logipren™



FOS : Forme Orale Solide ; AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ;
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation ; EEN : Excipient à Effets Notoires ;
B/R : Bénéfice/ Risque ; MP : Matière Première

2. Evaluation de méthodes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg et d'Esidrex® 25 mg et des sachets d'Inexium® 10 mg

Aucune procédure de fractionnement des comprimés dans les services de soins n'est actuellement disponible. Or, dans la pratique, lorsque la préparation par la PUI est impossible (période d'astreinte, absence de personnel) et qu'aucune alternative n'est disponible, l'infirmière peut être amenée à le réaliser. Afin d'harmoniser les pratiques, une évaluation du fractionnement en 2 et en 4 des comprimés d'Aldactone® et d'Esidrex® a été menée. Le choix s'est porté sur ces molécules en raison de l'existence d'une méthode de dosage validée. En parallèle, une étude a été menée sur le fractionnement des sachets d'Inexium®, pratique usuellement observée dans les services de soins.

Deux méthodes de fractionnement et d'écrasement des comprimés sont comparées :

- la première consiste à fractionner les comprimés à l'aide d'un coupe-comprimé, à écraser chaque fraction séparément, puis à disperser ces fractions dans un volume d'eau défini,
- la deuxième consiste à écraser le comprimé en entier, à le diluer dans un volume défini d'eau, puis à prélever le volume correspondant à la dose recherchée.

Les échantillons ainsi obtenus ont ensuite été préparés afin d'être analysés par Chromatographie Liquide Haute Performance couplé à un détecteur Ultra-Violet (CLHP-UV). Les résultats de la validation des méthodes de dosage de la spironolactone et de l'hydrochlorothiazide sont décrits respectivement en Annexe 8 et 9.

L'absence de facteur de déplacement (augmentation du volume de solvant suite à la mise en suspension de la poudre) a été vérifiée.

Pour chaque méthode de fractionnement, les masses moyennes des comprimés ou des granulés ont été calculées. Les biais entre les valeurs obtenues et les valeurs théoriques, la moyenne des valeurs absolues des biais et le coefficient de variation des valeurs absolues des biais ont été calculés.

$$\text{Moyenne } (\bar{x}) = \frac{\Sigma Xi}{N} \quad (\text{N= Nombre d'échantillons})$$

$$\text{Biais} = \frac{Valeur\ expérimentale - Valeur\ théorique}{Valeur\ théorique} \text{ X } 100$$

$$\text{Ecart-type} = \sqrt{\frac{\Sigma(TR - \overline{TR})^2}{N-1}}$$

$$\text{Coefficient de Variation (CV)} = \frac{\text{Ecart-type}}{\bar{x}} \text{ X } 100$$

Pour chaque méthode, les masses obtenues ont été classées en trois catégories :

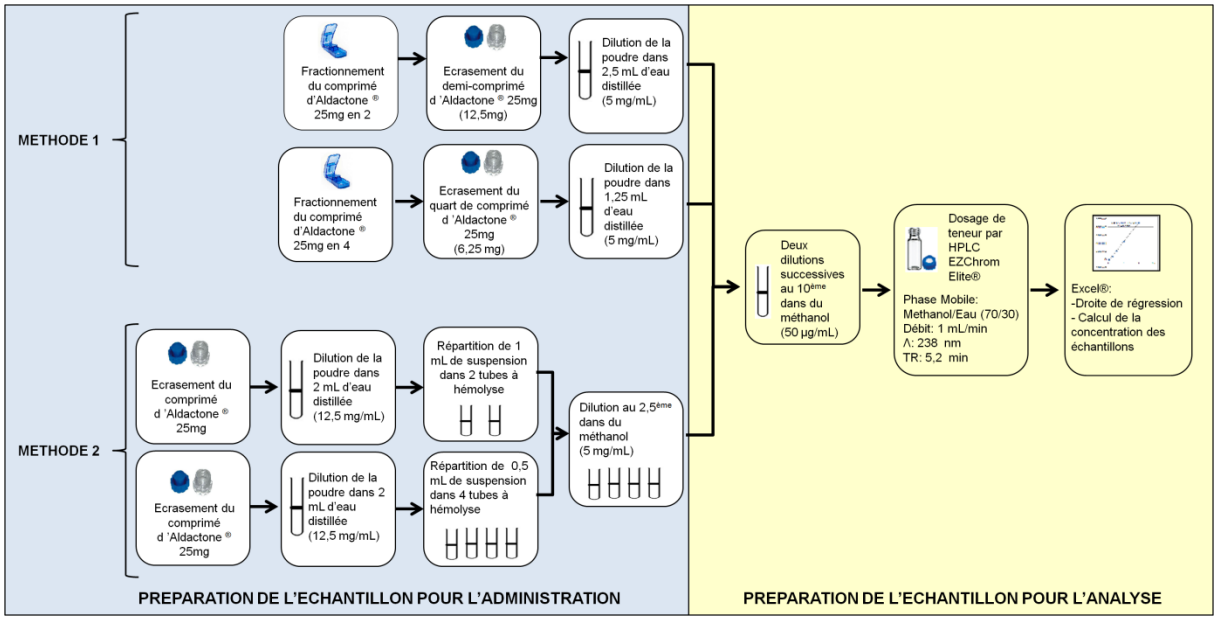
- les masses ayant un biais inférieur à - 10 %
- les masses ayant un biais compris entre - 10 % et + 10 %
- les masses ayant un biais supérieur à + 10 %

A. *Fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg*

Les comprimés d'Aldactone® 25 mg sont bi-sécables. La matière première de spironolactone n'est pas soluble dans l'eau et son goût est amer.

Pour chacune des 2 méthodes de fractionnement, et à 3 reprises, 5 comprimés ont été coupés en 2 et 5 autres ont été coupés en 4. Un total de 30 demi-comprimés et 60 quarts de comprimés a été analysé. Le mode opératoire du dosage de la spironolactone est décrit dans en Annexe 10 et les étapes de préparation de l'échantillon sont décrites dans la figure 3.

Figure 3 : Description des étapes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg

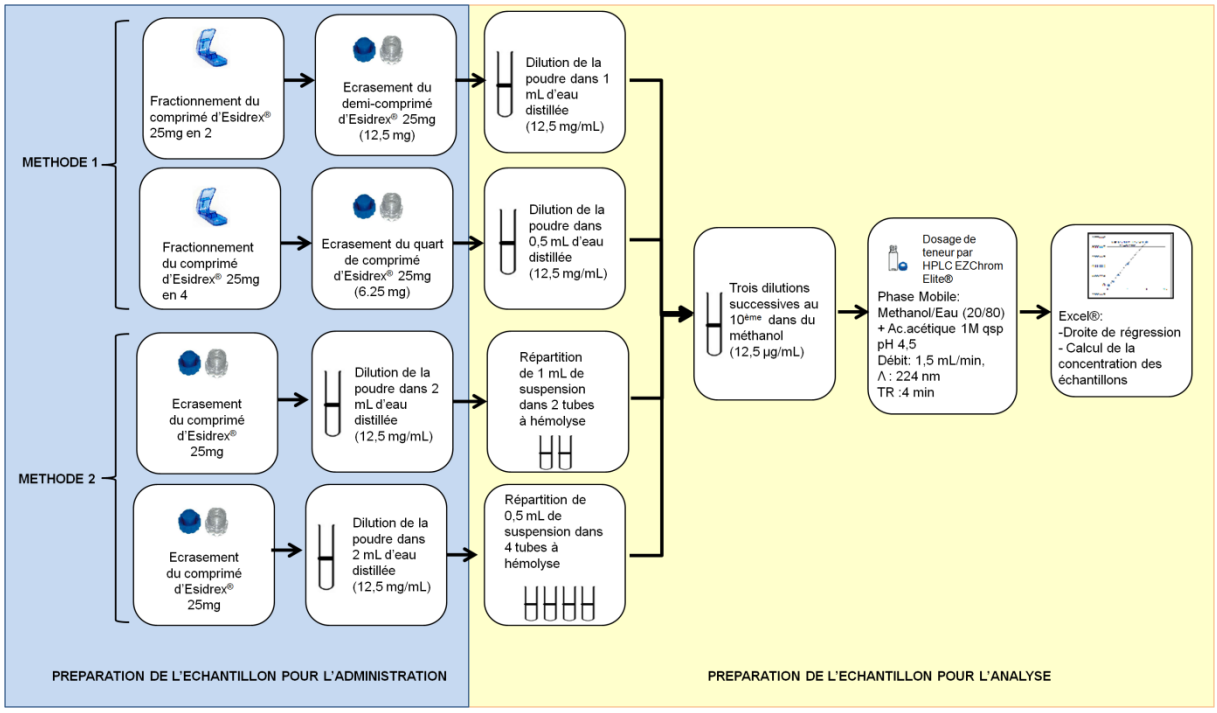


B. *Fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg*

Les comprimés d'Esidrex® 25 mg sont bi-sécables. La matière première d'hydrochlorothiazide est peu soluble dans l'eau et son goût est neutre.

Pour chacune des 2 méthodes, et à 3 reprises, 5 comprimés ont été coupés en 2 et 5 autres ont été coupés en 4. Un total de 30 demi-comprimés et 60 quarts de comprimés a été analysé. Le mode opératoire du dosage de l'hydrochlorothiazide est décrit dans en Annexe 11 et les étapes de préparation de l'échantillon sont décrites dans la figure 4.

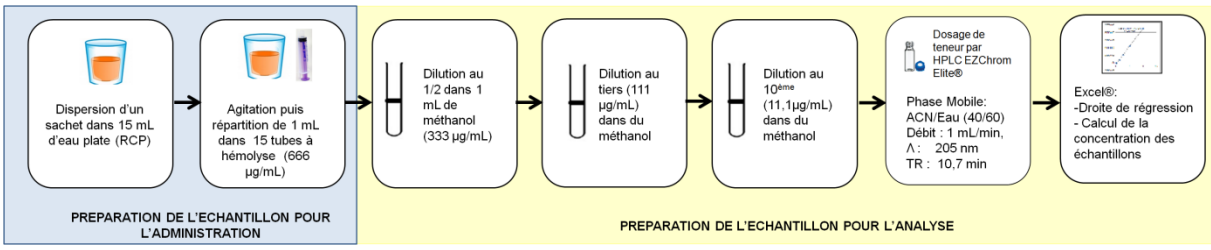
Figure 4 : Description des étapes de fractionnement des comprimés d'Esidrex 25 mg®



C. *Fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg*

Trois sachets de 10 mg ont été dilués dans 15 mL et fractionnés en 15 échantillons comme décrit dans la figure 5. Au total, 45 échantillons ont été analysés.

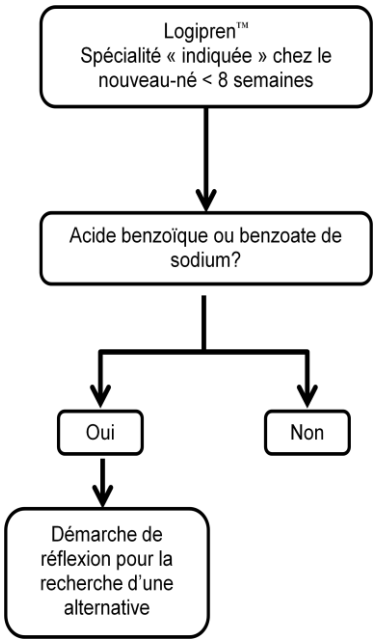
Figure 5: Fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg



3. FOL pédiatriques référencées au CHU de Poitiers : quels excipients à effets notoires (EEN) ?

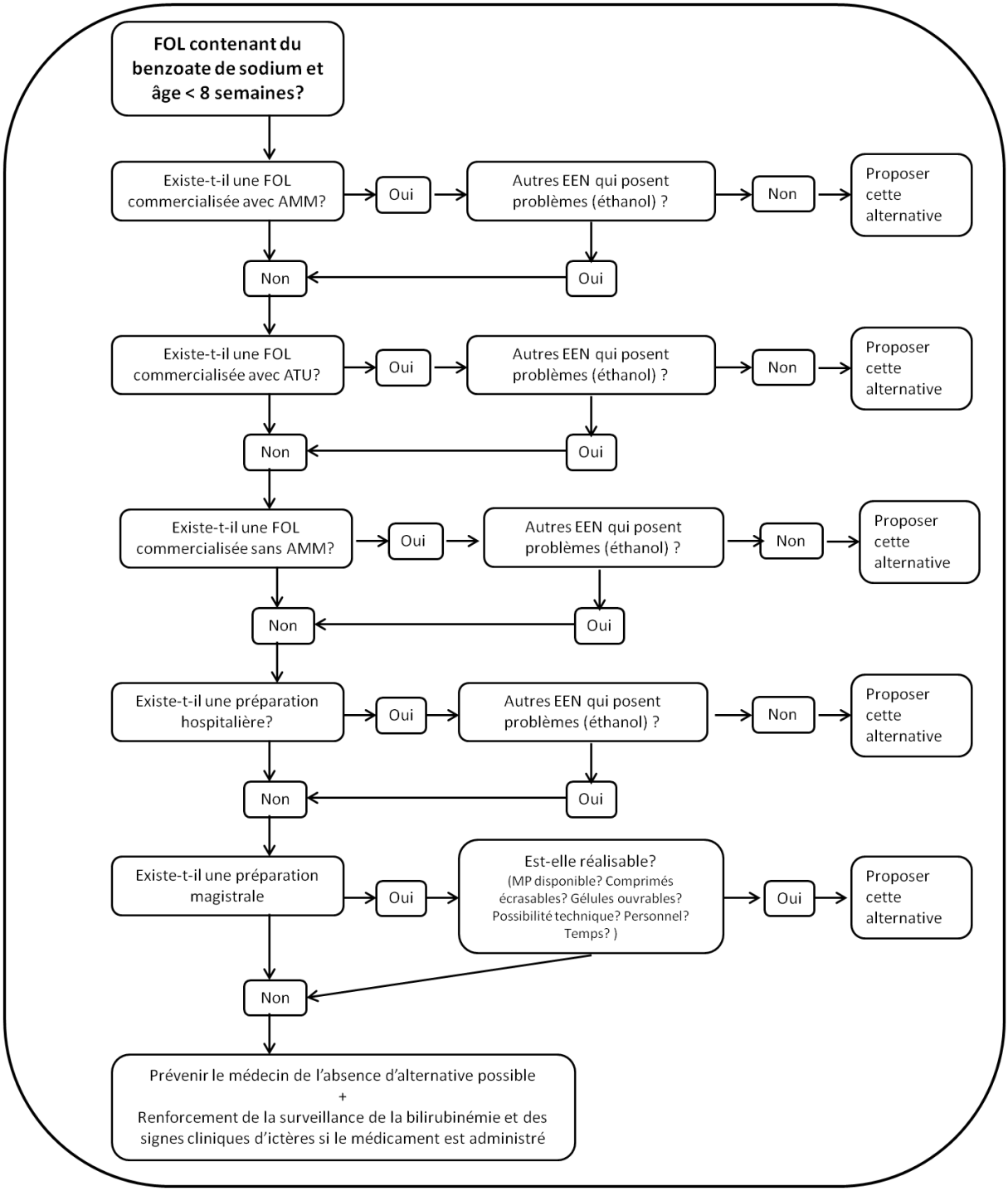
A. *Médicaments destinés aux nouveau-nés et acide benzoïque/benzoate de sodium*

La recherche des spécialités indiquées chez l'enfant de moins de 8 semaines et contenant du benzoate de sodium a été réalisée de la manière suivante :



Pour les spécialités contenant du benzoate de sodium, les alternatives envisageables ont été recherchées. Cette démarche a été réalisée comme décrite dans la figure 6.

Figure 6 : Description de la démarche de réflexion pour la recherche d'une alternative à une FOL contenant du benzoate de sodium et prescrit chez le nourrisson < 8 semaines



2

B. *Médicaments pédiatriques et éthanol*

L'ensemble des sirops, solutions buvables et suspensions buvables contenant de l'éthanol au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers a été recensé.

Pour chaque spécialité, le RCP ou la notice a été consulté pour connaître le degré alcoolique (v/v). Si nécessaire, la base thériaque a été consultée et l'information ainsi acquise a été confirmée par contact du laboratoire.

Les autorités ont défini des recommandations quant à l'éthanolémie théorique calculée autorisée en fonction de l'âge. L'EMA donne une formule pour calculer l'éthanolémie théorique en fonction du degré alcoolique, du poids et de la posologie prescrite (figure 7). A partir de cette formule, un tableau Excel™ a été établi afin de calculer facilement l'éthanolémie théorique.

Figure 7 : Calcul de la concentration sanguine théorique d'éthanol après ingestion d'une dose connue d'éthanol selon l'EMA

$$\textbf{Concentration sanguine d'éthanol théorique (g/L)} = \frac{\textbf{Quantité d'éthanol ingérée (g)}}{\textbf{Volume de distribution (L/kg) X Poids (kg)}}$$

Volume de distribution : 0,6 L/kg (par mesure de précaution, cette valeur permet de surestimer le taux d'alcoolémie chez les enfants)

Quantité d'éthanol ingérée (g) : degré alcoolique (g/mL) X volume de médicaments ingéré (mL)

Degré alcoolique (g/ 100 mL) : degré alcoolique (mL/ 100 mL) X densité de l'éthanol (g/mL) X 100

Densité de l'éthanol : 0,789

D'autre part, pour chaque spécialité la quantité totale d'éthanol dans un flacon à été calculée afin de déterminer à partir de quel poids théorique l'ingestion du flacon entier n'est plus létale.

4. Osmolalité des formes orales liquides

Le logiciel Logipren™ a été utilisé comme base de référence pour cibler les FOL prescrites en néonatologie.

Les prélèvements, nécessaires aux mesures d'osmolalité, ont été effectués :

- dans les flacons des suspensions et des solutions prêtes à l'emploi,
- dans les flacons présentés sous formes de poudre ou lyophilisat, après reconstitution selon les recommandations du RCP avec de l'eau minérale.

Les échantillons ont été dilués avec de l'eau distillée stérile au demi, au cinquième ou au dixième.

L'osmolalité a été mesurée à l'aide d'un osmomètre à tension de vapeur Vapro (Modèle 5600). Les résultats de la validation de la méthode de dosage sont décrits en Annexe 12. Pour chaque échantillon, trois mesures ont été effectuées et le résultat a été exprimé par la moyenne des valeurs obtenues. Au début de chaque utilisation, l'automate est calibré à l'aide de trois solutions : 290 mOsm/kg, 1000 mOsm/kg et 100 mOsm/kg.

L'osmolalité maximale tolérée a été fixée à 450 mOsm/kg selon les recommandations de l'AAP pour les nouveau-nés à risque d'ECUN et à 1000 mOsm/kg pour les autres.

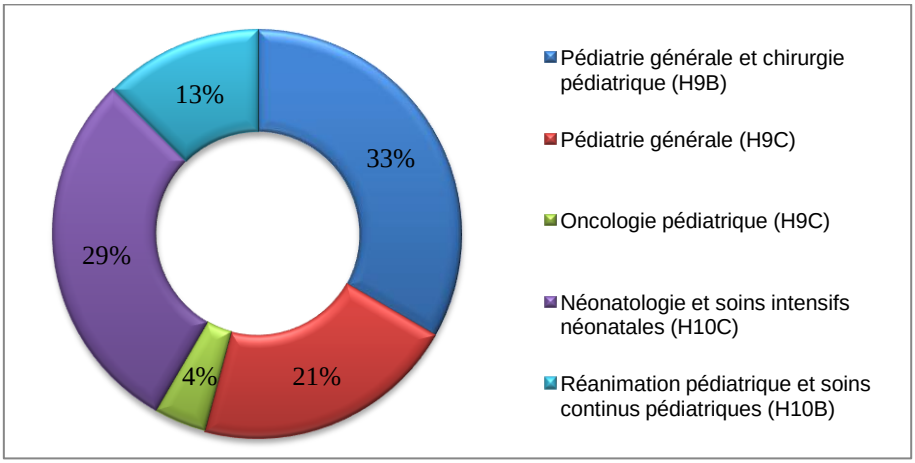
III. Résultats

1. Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales

A. *Enquête des pratiques de prescription et d'administration des formes orales dans les différents services de pédiatrie du CHU de Poitiers*

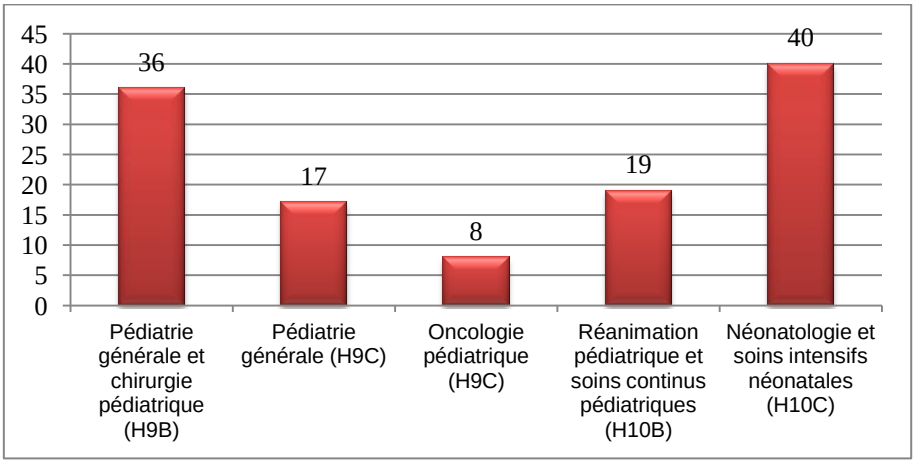
L'étude a permis l'analyse de 46 dossiers-patients. La répartition des patients par service est représentée sur la figure 8.

Figure 8 : Répartition des patients par service clinique de pédiatrie (H9B, H9C) et de néonatologie (H10B, H10C)



La répartition par service des 120 lignes de médicaments per os prescrites est représentée sur la figure 9.

Figure 9 : Répartition du nombre de lignes de médicaments prescrites par service



Le faible nombre de patients inclus s'explique, notamment, par la limitation de l'enquête aux enfants de moins de 6 ans mais également par la réalisation de celle-ci sur une courte période pendant laquelle l'activité à été fortement réduite. Toutefois, la diminution d'activité a permis d'avoir un temps de partage avec le personnel infirmier et médical plus important.

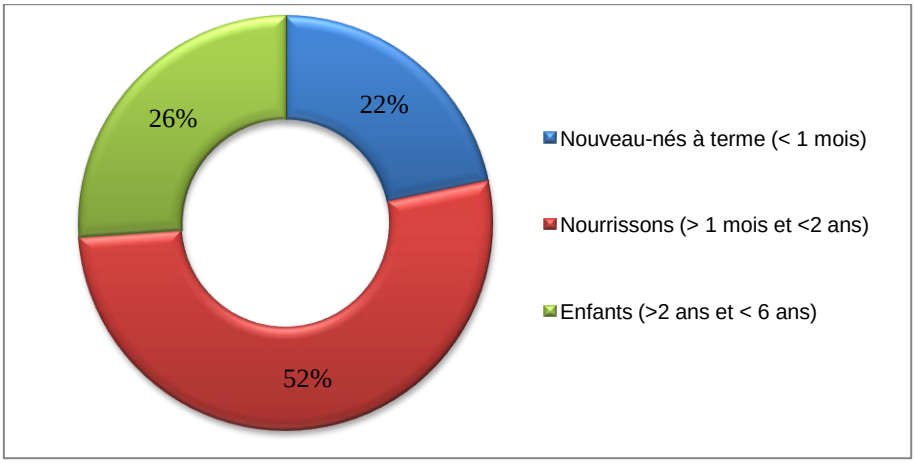
La différence de répartition des patients entre les services de pédiatrie s'explique par :

- le nombre de lits ouverts plus important au H9B qu'au H9C,
- la prise en charge des patients d'oncologie pédiatrique principalement en hôpital de jour,
- l'état de santé des nouveau-nés, nourrissons et enfant en réanimation qui ne permet pas toujours de privilégier la voie orale.

Population étudiée

La figure 10 représente la répartition des patients en fonction de l'âge. Parmi les 46 patients, 60,9 % des patients sont des garçons et 39,1 % sont des filles. Aucun patient n'avait de gastrostomie. Le poids est systématiquement renseigné dans le dossier.

Figure 10 : Répartition des patients en fonction de l'âge selon les catégories définies par l'ICH



Prescriptions

Les internes en médecine ont prescrit 90 % des lignes. Parmi les 14 internes prescripteurs, 12 sont en spécialité pédiatrie.

D'après cette enquête, 48,8 % des lignes sont prescrites en spécialité, 8,2 % en Dénomination Commune Internationale (DCI) et 43 % associe le nom de

spécialité et la DCI. Toutes les prescriptions associant DCI et nom de spécialité ont été réalisées sur le logiciel Logipren™. Celles-ci précisent toutes la forme pharmaceutique et le dosage prescrit. Par contre, seulement 24 % des prescriptions manuscrites indique la forme pharmaceutique et 12 % son dosage.

Le nombre total de spécialités prescrites s'élève à 37. Le Doliprane® 2,4 % suspension buvable représente 29 % des lignes prescrites.

Comme indiqué dans le tableau 10, 13,3 % des formes pharmaceutiques prescrites sont des formes pharmaceutiques solides et 83,4 % sont des formes pharmaceutiques liquides.

Tableau 10 : Répartition des formes orales prescrites en fonction des services

Forme Pharmaceutique \ Services		Pédiatrie générale et chirurgie H9B		Pédiatrie générale H9C		Oncologie pédiatrique		Réanimation pédiatrique		Néonatologie		% total par forme pharmaceutique		% total par forme orale	
		P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A
Solide	Granulé GR en sachet –dose	2	2			1	1			1	1	3,3	3,3	13,3	15
	Poudre pour solution en sachet –dose	3	3									2,5	2,5		
	Poudre pour suspension en sachet –dose	1	1	1	1							1,7	1,7		
	Poudre orale en sachet- dose	1	1	1	1							1,7	1,7		
	Comprimés			1	2			1	1	3	3	4,1	5,0		
	Gélules		1										0,8		
Liquide	Sirop	4	4					1	1	9	9	11,7	11,7	83,4	83,4
	Solution	4	3	4	4	2	2	7	7	13	13	25,0	24,2		
	Suspension	17	18	10	9	5	5	10	10	14	15	46,7	47,5		
	Non commercialisée	4	2									3,3	1,7	3,3	1,7
	Non administrée		1										0,8		0,8

P= forme galénique **P**rescrite **A**= forme galénique **A**dministrée

Parmi les spécialités prescrites, 3,3 % ne sont pas commercialisées (Clamoxyl® 125 mg sachet, Clamoxyl® 500 mg sachet, Esidrex® 6 mg comprimé, Indocid® 8 mg comprimé) et 6,7 % ne sont pas disponibles sur l'établissement (tableau 11). Parmi les spécialités non disponibles, 5 % ont un générique disponible sur l'établissement, 1,6 % n'ont ni génériques ni alternatives disponibles au livret.

La répartition des formes orales prescrites est décrite dans le tableau 11. Deux préparations hospitalières ont été prescrites : Spironolactone 5 mg/mL suspension buvable et Hydrochlorothiazide 2 mg/mL suspension buvable.

Tableau 11 : Alternatives administrées par les IDE lorsque la spécialité n'est pas disponible

Spécialité prescrite	Contact de la pharmacie	Si contact de la pharmacie : alternative proposée	Spécialité administrée
Advil® suspension buvable	Non		Nurofenpro® suspension buvable
Aerius® solution buvable	Non		Aucune
Clamoxyl® 500 mg/5 ml suspension buvable	Non		Amoxicilline ARW® 250 mg/5 mL
Paracétamol® 300 mg sachet	Non		Dafalgan® 150 mg sachet
Topalgic® solution buvable	Non		Tramadol® solution buvable
Oracilline® 500000 UI/5 mL	Oui	Commande grossiste Oracilline® suspension buvable	Oracilline® 1 MUI cp sécable
Esidrex® 6 mg comprimé	Oui	Préparation hospitalière : Hydrochlorothiazide 2 mg/mL suspension buvable	Préparation hospitalière : Hydrochlorothiazide 2 mg/mL suspension buvable
Indocid® 8 mg comprimé	Oui	Préparation magistrale : Gélule d'indométacine de 8 mg	Préparation magistrale : Gélule d'indométacine de 8 mg

Les comprimés prescrits sont tous des comprimés de Speciafoldine® 5 mg.

Parmi les prescriptions, 19,9 % sont « hors AMM ». Leur répartition est représentée dans le tableau 13. Pour chaque prescription « hors AMM », le prescripteur a justifié sa prescription par une recommandation.

Tableau 12 : Répartition des médicaments prescrits « hors AMM »

	Nombre de prescriptions « hors AMM »	Pourcentage de prescriptions hors AMM par catégorie par rapport au nombre total de prescriptions	Spécialités concernés
Contre-indication	7	5,8 %	Topalgic® sol buv chez l'enfant < 3 ans Spéciafoldine® cp chez l'enfant < 6 ans Oramorph® chez l'enfant < 6 mois
Indication ≠	6	5,0 %	Keppra® solution buvable prescrit en monothérapie Speciafoldine® 5 mg comprimé
Age	4	3,3 %	Movicol® sachet adulte Atarax® sirop chez l'enfant < 2 ans Inexium® sachet chez l'enfant < 1 an
Médicament non commercialisé	7	5,8 %	Clamoxyl® 125 mg sachet et 500mg sachet Esidrex® 6mg comprimé Indocid® 8mg comprimé Sprinolactone susp buv Hydrochlorothiazide susp buv

Administration

Sur les 120 médicaments prescrits, les IDE ont effectué au moins une administration pour 119 d'entre-deux. Le seul à ne pas avoir été administré est l'Aerius® solution buvable, l'enfant étant sorti dans la journée.

Parmi les médicaments administrés, 95 % sont en dotation. La répartition des formes pharmaceutiques administrées est détaillée dans le tableau 10.

Le tableau 11 décrit les spécialités administrées par les IDE lorsque la spécialité prescrite était inexistante ou absente du livret.

Administration des FOL

Sur l'établissement, une procédure d'administration des formes liquides en pédiatrie est disponible mais n'est pas utilisée dans les services (Annexe 13).

La date d'ouverture est inscrite sur 100 % des flacons.

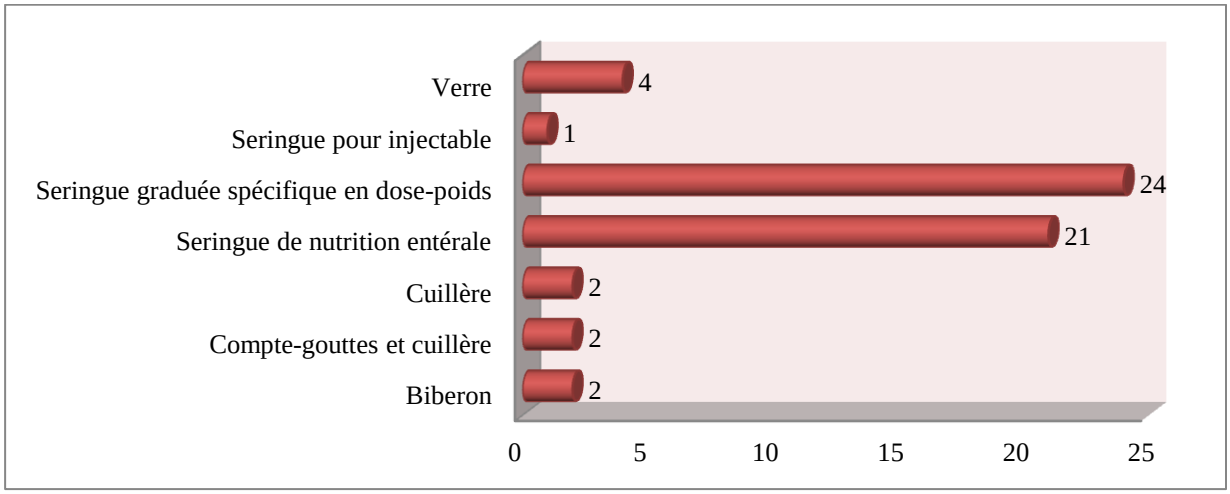
Dans les services de pédiatrie (H9B, H9C), un flacon est utilisé pour l'ensemble des patients du service. Il est stocké dans une armoire de la salle de soins ou dans le réfrigérateur en fonction des conditions de conservation. Après ouverture, les dispositifs d'administration associés sont séparés du flacon et rangés dans des pots à côté de celui-ci. Ils sont utilisés pour l'administration du médicament dans 62,5 % des cas. En termes de nettoyage :

- Si le dispositif entre en contact avec la bouche de l'enfant, il est nettoyé à l'aide d'une solution de Milton® entre chaque administration,
- Si le dispositif est utilisé uniquement pour prélever la dose qui est ensuite transvasée dans un autre pour permettre son administration (godet par exemple), il est nettoyé à l'eau claire.

Si le dispositif ne permet pas d'administrer la dose complète, un deuxième dispositif est utilisé. Si celui-ci n'est pas disponible, un nettoyage est effectué entre les deux administrations.

Dans les services de pédiatrie (H9B, H9C), les dispositifs d'administration utilisés sont décrits dans la figure 11.

Figure 11 : Dispositifs d'administration utilisés pour l'administration des médicaments dans les services Pédiatrie générale, chirurgie pédiatrique et oncologie pédiatrique (H9B et H9C).



L'organisation est différente dans les services de néonatologie (H10C et H10B). Les flacons multidoses, souvent utilisés (Doliprane® et Ferrostrane®), sont répartis dans des flacons en verre brun de 30 mL puis stockés dans les chambres. Par contre, les bouchons spéciaux adaptés au flacon en verre et aux seringues de nutrition entérale ne sont pas utilisés. Les flacons sont ensuite étiquetés à l'aide d'une étiquette pré-imprimée qui mentionne le nom de la spécialité et la date d'ouverture du flacon source. Les flacons peu utilisés (Rifampicine®) sont stockés sur un chariot dans la salle de soins. Certains flacons sont utilisés pour un patient unique (Uvestérol®) et sont alors stockés dans la chambre.

Dans les services de néonatologie, les IDE utilisent uniquement des seringues pour nutrition entérale, jetées après chaque utilisation. Deux exceptions à cette règle, la Caféine Cooper® et l'Oramorph® dont le conditionnement en ampoule nécessite un prélèvement du liquide à l'aide d'une aiguille et d'une seringue injectable, voire une dilution. En théorie, l'infirmière transfère le liquide prélevé dans une seringue de nutrition entérale avant administration mais ce n'est pas réalisé systématiquement.

Administration des FOS

Sur l'établissement, une procédure d'administration des formes orales sèches en pédiatrie est disponible mais n'est pas utilisée dans les services (Annexe 14).

Tous les services ont à disposition un coupe-comprimé, un écrase-comprimé, un mortier et un pilon. Ils sont nettoyés après chaque utilisation à l'eau et au savon. Il n'existe pas au sein de l'établissement de protocole d'utilisation et de nettoyage de ces dispositifs.

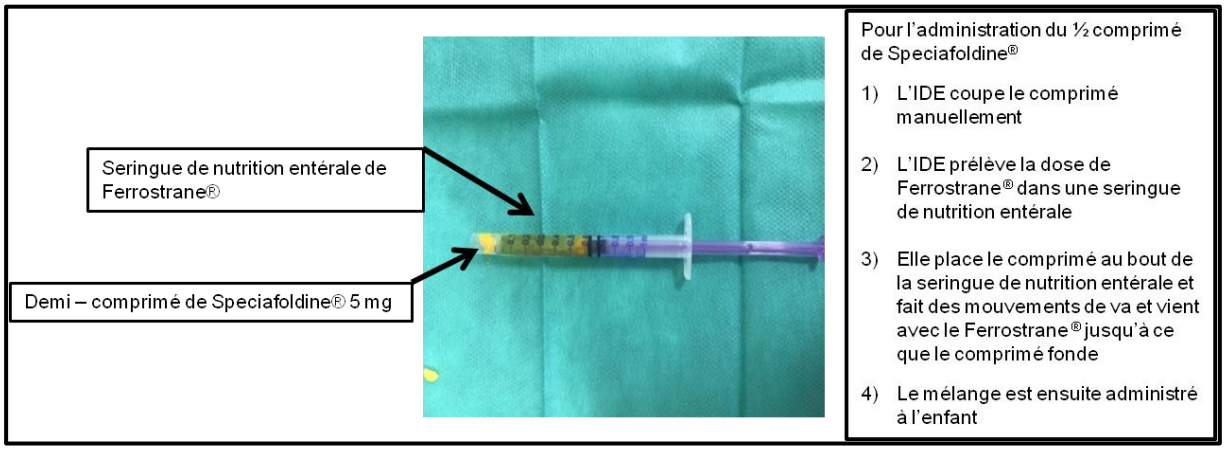
En absence de la suspension buvable d'Oracilline® 500 000 UI/5 mL au livret, la moitié d'un comprimé bi-sécable d'Oracilline® 1 MUI a été coupée par l'IDE et administrée à un enfant de 3 ans, atteint d'une pathologie chronique. Le prescripteur n'a pas été informé par l'infirmière de ce remplacement. Il avait été commandé la suspension buvable chez le grossiste.

Les IDE ont prévenu le prescripteur que les deux spécialités (Clamoxyl® 125 mg sachet, Clamoxyl® 500 mg sachet) ne sont pas disponibles au livret. Il a modifié sa prescription avec une spécialité disponible et adaptée.

En néonatologie et en réanimation néonatale, les IDE fractionnent les comprimés de Speciafoldine® 5 mg non sécables comme présenté dans la figure 12.

Elles dispersent 1/2 comprimé coupé manuellement dans une seringue de nutrition entérale contenant le Ferrostrane® suspension buvable. Par ailleurs, les parents sont éduqués à préparer la Speciafoldine® de la même façon pour le retour à domicile.

Figure 12 : Seringue de Speciafoldine® et de Ferrostrane® dans les services de néonatologie et de réanimation néonatale



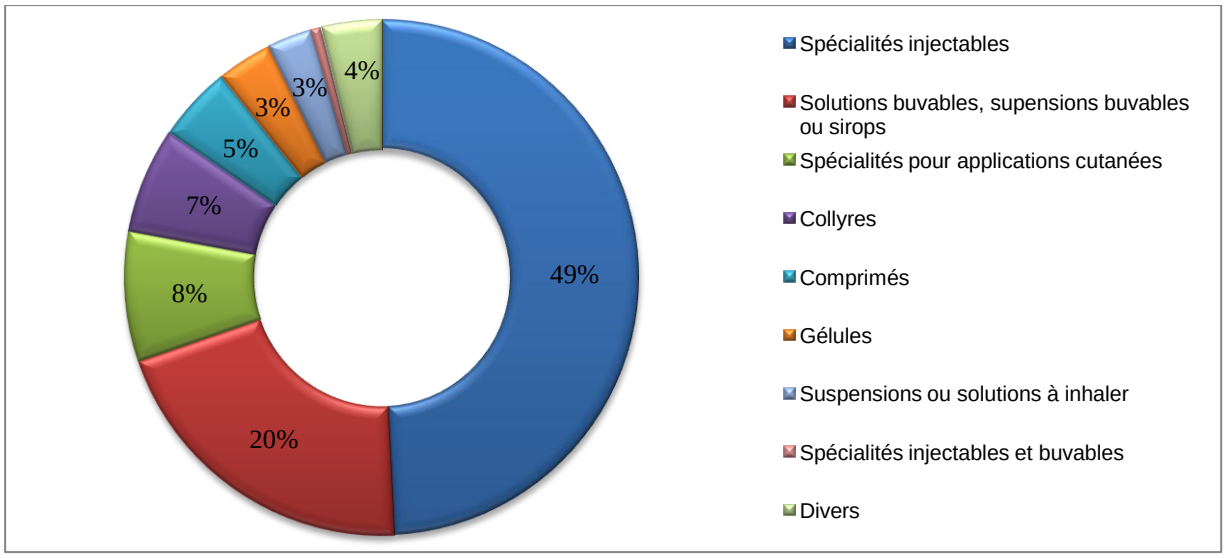
Les gélules d'indométacine préparées par la PUI ont été diluées dans le biberon de l'enfant. La pharmacie n'a donné aucun conseil concernant la solubilité et le véhicule de dilution à utiliser. Une suspension buvable d'indométacine sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) existe, l'Indo Paed® suspension buvable. Elle a été proposée comme alternative mais refusée par le prescripteur. Il a justifié ce refus par la complexité du circuit des ATU (demande, délai d'approvisionnement, dispensation). De plus, le médecin trouve plus simple pour les parents d'aller chercher les gélules à l'officine chaque mois plutôt que de devoir venir les chercher à la PUI du CHU ou d'un autre établissement.

Concernant l'administration des sachets, ils sont dispersés en fonction de l'âge dans le biberon ou dans un verre d'eau. Lorsque le fractionnement est nécessaire (Movicol® ou Inexium®), le sachet est dispersé dans un verre contenant un volume d'eau connu, puis l'infirmière prélève le volume correspondant à la dose théoriquement prescrite. Concernant l'Inexium®, dans les cas où le fractionnement a été nécessaire, une discussion a été menée avec les prescripteurs. Ils savent que le fractionnement n'est pas une solution optimale mais estiment que le rapport bénéfice/risque à fractionner le médicament est supérieur à celui de ne pas l'administrer. Dans le cas du Movicol®, le prescripteur a adapté la posologie de la forme adulte à l'âge de l'enfant. Il n'a pas pensé au Duphalac® disponible en dotation et qui aurait pu être une alternative acceptable.

B. *Analyse des spécialités paramétrées sur le logiciel Logipren™*

La figure 13 représente la répartition des 317 spécialités paramétrées dans le logiciel en fonction de la forme pharmaceutique. Les formes orales représentent 29 % de l'ensemble des spécialités.

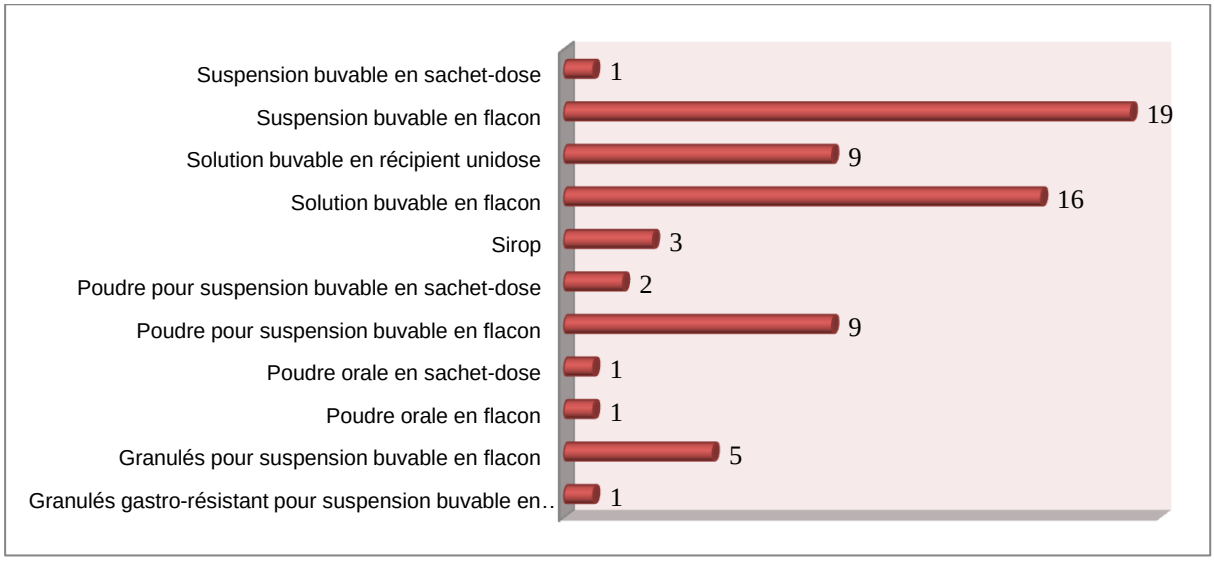
Figure 13 : Répartition de l'ensemble des formes pharmaceutiques paramétrées dans le logiciel Logipren™



Formes orales liquides

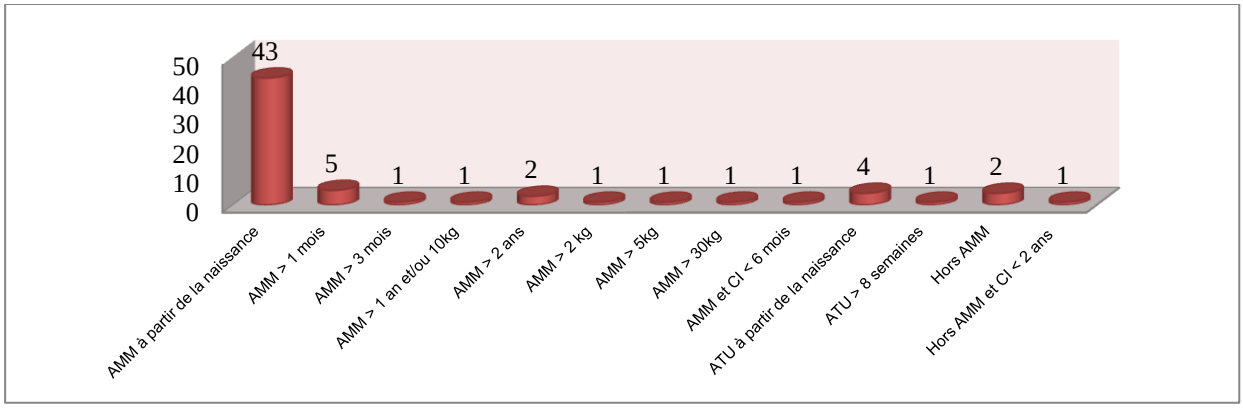
La figure 14 décrit les FOL disponibles.

Figure 14 : Répartition des FOL paramétrées dans le logiciel Logipren™



Comme le montre la figure 15,73 % des FOL ont une AMM ou une ATU à partir de la naissance, 16 % ont une AMM chez le nourrisson de moins de 1 an et 10,9 % sont « hors AMM » chez celui-ci.

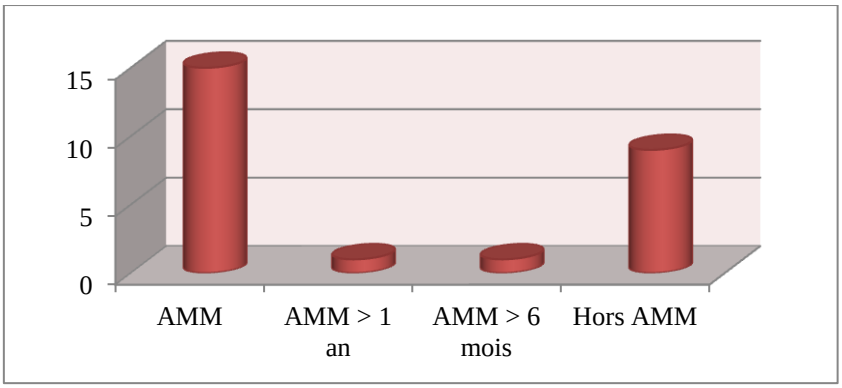
Figure 15 : Répartition des FOL en fonction de leur AMM dans le logiciel Logipren™



Formes orales solides

La répartition des indications AMM et « hors AMM » des FOS est représentée dans la figure 16.

Figure 16 : Répartition des FOS en fonction de leur AMM



Parmi les 26 formes orales solides paramétrées dans Logipren™, 58% sont présentes au livret et peuvent être prescrites par les pédiatres du CHU de Poitiers. La liste de ces spécialités est résumée dans le tableau 13.

Tableau 13: FOS pouvant être prescrites dans Logipren™ au CHU de Poitiers

Spécialité	DCI	Forme pharmaceutique	AMM chez le nourrisson	Indication
Adiazine® 500 mg	Sulfadiazine	Comprimé	AMM	Toxoplasmose congénitale
Aldactone® 25 mg	Spironolactone	Comprimé sécable	AMM	Broncho-dysplasie
Becilan® 250 mg	Pyridoxine	Comprimé sécable	Hors AMM	Convulsion pyridoxine dépendante
Biotine® 5 mg	Vitamine H	Comprimé	Hors AMM	Déficit nutritionnel en biotine Déficit en biotinidase Déficit multiple en carboxylase
Cimétidine ARW® 200 mg	Cimétidine	Comprimé effervescent	AMM	Ulcère gastroduodénal et œsophagite par RGO
Cordarone® 200 mg	Amiodarone	Comprimé sécable	Hors AMM	TSV
Enalapril EG® 5 mg	Enalapril	Comprimé sécable	Hors AMM	HTA
Esidrex® 25 mg	Hydrochlorothiazide	Comprimé sécable	Hors AMM	Rétention hydrique Œdème pulmonaire sur insuffisance cardiaque congestive Syndrome néphrotique
Flécaine® 100 mg	Flécainide	Comprimé sécable	Hors AMM	TSV
Hydrocortisone Roussel® 10 mg	Hydrocortisone	Comprimé sécable	AMM	Hyperplasie congénitale des surrénales
Malocide® 50 mg	Pyriméthamine	Comprimé	Hors AMM	Toxoplasmose congénitale
Proglicem® 100 mg	Diazoxide	Gélule	AMM	Hypoglycémie par hyperinsulinisme
Proglicem® 25 mg	Diazoxide			
Speciafoldine® 5 mg	Acide folique	Comprimé	Hors AMM	Carence d'apport en acide folique

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien ; TSV : Tachycardie Supra-Ventriculaire ; HTA : Hypertension Artérielle

La présence de recommandations de prises en charge a été vérifiée pour chacune de ces spécialités.

Pour les spécialités Proglicem® 25 mg et Proglicem® 100 mg gélules, une suspension buvable sous ATU (Proglycem®) existe.

Selon le laboratoire, la spécialité Bécilan® 250 mg/mL injectable est buvable. Le laboratoire a déclaré oralement que la biodisponibilité per os est de 100 %. La posologie (50 à 100 mg en une prise) est donc adaptée au dosage de la forme injectable. La substance active et les excipients ne sont pas toxiques pour la muqueuse digestive et l'osmolalité de 531 mOsm/kg est compatible avec une administration par voie orale. La matière première de qualité pharmaceutique est disponible.

Deux préparations hospitalières, hydrochlorothiazide 2 mg/mL suspension buvable et spironolactone 5 mg/mL suspension buvable ont été développées comme

alternatives aux comprimés d'Esidrex® 25 mg et d'Aldactone® 25mg. Elles sont enregistrées dans Logipren™ permettant ainsi de sécuriser leur prescription sur le CHU de Poitiers.

La sulfadiazine (Adiazine® 500 mg), l'amiodarone (Cordarone® 250 mg), l'hydrocortisone (Hydrocortisone Roussel® 10 mg) et la pyriméthamine (Malocide® 50 mg) sont disponibles sous forme de matières premières de qualité pharmaceutique.

Selon les RCP, les comprimés d'Adiazine® et d'Hydrocortisone Roussel® peuvent être écrasés. Par ailleurs, les comprimés de Cordarone® et de Malocide® sont écrasables selon la liste nationale de la SFPC. Par conséquent, il est possible d'envisager la réalisation de préparations magistrales à partir des matières premières ou des spécialités selon les disponibilités et l'urgence de la situation.

La vitamine H (Biotine®), sous forme de matière première, peut être commandée. Par contre, aucune donnée ne mentionne la possibilité d'écraser le comprimé.

La matière première d'énalapril existe mais n'est pas disponible sur le CHU. Le laboratoire ne se prononce pas sur l'écrasement des comprimés. Un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion est disponible sous FOL, le Capoten® (captopril) qui est sous ATU.

La flécainide n'est pas disponible sous forme de matière première. Selon le laboratoire, la spécialité Flécaine® 100 mg à libération immédiate n'est pas écrasable en l'absence de données pharmacocinétiques. Il existe une forme injectable dont le dosage de 10 mg/mL est adapté à la posologie (2 mg/kg/jour en deux prises). Cependant, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible. L'osmolalité et le pH sont adaptés à la voie orale : 228 mOsm/kg et pH 5,5. Toutefois, en raison de son statut de médicament à réserve hospitalière, la poursuite de la prise en charge en sortie ne pourrait donc pas être assurée.

2. Evaluation des méthodes de fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg, des comprimés d'Esidrex® 25 mg et des sachets d'Inexium® 10 mg

A. *Fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg*

Le tableau 14 montre les résultats des fractionnements en demi et quart des comprimés d'Aldactone®. Quelle que soit la méthode et le nombre de fractionnement, la masse moyenne mesurée est inférieure à la masse théorique et la moyenne des biais en valeur absolue est supérieure à 10 %. Les masses obtenues peuvent être jusqu'à trois fois inférieures à la masse théorique. Les coefficients de variation des biais, tous supérieurs à 30 %, montrent une variation dans le fractionnement des doses.

Tableau 14 : Données statistiques du fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg

	Demi-comprimé Masse théorique 12,5 mg		Quart de comprimé Masse théorique 6,25 mg	
	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)
Masse moyenne mesurée (mg)	8,9	9,6	4,5	5,1
Masse minimale mesurée (mg)	4,9	4,8	1,9	1,8
Masse maximale mesurée (mg)	11,3	13,3	6,8	9,5
Moyenne des |Biais| (%)	28,5	23,8	29,4	53,4
Coefficient de variation des |Biais| (%)	39,1	71,2	53,4	88,1

Selon la Food and Drug Administration (FDA), le pourcentage d'écart entre une valeur et la valeur cible ne doit pas excéder +/- 10 % ou +/- 5 % pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (34).

L'écrasement et la dispersion des comprimés entiers ont rapporté une masse moyenne de 23,5 mg soit un biais de 5,9 % par rapport à la masse cible.

Avec la méthode 1, 3 % des demi-comprimés obtenus sont acceptables tandis qu'avec la méthode 2, 20 % sont acceptables. Par conséquent, 97 % des demi-

comprimés sont inacceptables avec la méthode 1 et 80 % avec la méthode 2 avec une majorité de sous-dosage pour les deux méthodes (tableau 14).

Avec la méthode 1, 15 % des quarts de comprimés obtenus sont acceptables tandis qu'avec la méthode 2, 37 % sont acceptables. Par conséquent, 85 % des quarts de comprimés sont inacceptables avec la méthode 1 et 57 % avec la méthode 2 avec, comme pour les demi-comprimés, une majorité de sous-dosage pour les deux méthodes (tableau 15).

Tableau 15 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des comprimés d'Aldactone® 25 mg

	Demi-comprimé Masse théorique 12,5 mg		Quart de comprimé Masse théorique 6,25 mg	
	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)
Biais < -10 %	29 (97 %)	24 (80 %)	51 (85 %)	34 (57 %)
-10 % < Biais < 10 %	1 (3 %)	6 (20 %)	9 (15%)	22 (37 %)
Biais > 10 %	0	0	0	4 (6 %)

B. *Fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg*

Le tableau 16 montre les résultats des fractionnements en demi et quart de comprimé d'Esidrex®. Quel que soit la méthode et le nombre de fractionnement, la masse moyenne mesurée est inférieure à la masse théorique et la moyenne des biais en valeur absolue est supérieure à 10 %. Les masses obtenues peuvent être jusqu'à deux fois inférieures à la masse théorique. Les coefficients de variation des biais, tous supérieurs à 50 %, montrent une variation dans le fractionnement des doses.

Tableau 16 : Données statistiques du fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg

	Demi-comprimé Masse théorique 12,5 mg		Quart de comprimé Masse théorique 6,25 mg	
	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)
Masse moyenne mesurée (mg)	11,5	10,7	4,8	5,7
Masse minimale mesurée (mg)	7,4	6,7	3,1	2,4
Masse maximale mesurée (mg)	15,6	17,1	7,9	8,5
Moyenne des lbiaisl (%)	17,2	24,9	26,8	24,5
Coefficient de variation des lbiaisl (%)	60,0	63,1	54,4	60,7

L'écrasement et la dispersion des comprimés entiers ont rapporté une masse moyenne de 23,1 mg soit un biais de 8,0 % par rapport à la masse cible.

Avec la méthode 1, 37 % des demi-comprimés obtenus sont acceptables tandis qu'avec la méthode 2, 23 % sont acceptables. Par conséquent, 63 % des demi-comprimés sont inacceptables avec la méthode 1 et 77 % avec la méthode 2 avec une majorité de sous-dosage pour les deux méthodes (tableau 16).

Avec la méthode 1, 20 % des quarts de comprimés obtenus sont acceptables tandis qu'avec la méthode 2, 27 % sont acceptables. Par conséquent, 80 % des quarts de comprimés sont inacceptables avec la méthode 1 et 73 % avec la méthode 2 avec, comme pour les demi-comprimés, une majorité de sous-dosage pour les deux méthodes (tableau 17).

Tableau 17 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des comprimés d'Esidrex® 25 mg

	Demi-comprimé Masse théorique 12,5 mg		Quart de comprimé Masse théorique 6,25 mg	
	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)	Méthode 1 (fractionné puis dispersé)	Méthode 2 (dispersé puis fractionné)
Biais < -10 %	14 (47 %)	16 (53 %)	43 (72 %)	29 (48 %)
-10 % < Biais < 10 %	11 (37 %)	7 (23 %)	12 (20 %)	16 (27 %)
Biais > 10 %	5 (17 %)	7 (23 %)	5 (8 %)	15 (25 %)

C. Fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg

Le tableau 18 montre les résultats du fractionnement des sachets d'Inexium®. La masse moyenne mesurée est inférieure à la masse théorique et la moyenne des biais en valeur absolu est supérieure à 10 %. Les masses obtenues peuvent être jusqu'à six fois inférieures à la masse théorique. Le coefficient de variation des biais, supérieur à 60 %, montre une variation dans le fractionnement des doses.

Tableau 18 : Données statistiques du fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg

	Echantillon de 1 mL Masse théorique 0,66 mg
Masse moyenne mesurée (mg)	0,5
Masse minimale mesurée (mg)	0,1
Masse maximale mesurée (mg)	1,3
Moyenne des |Biais| (%)	33,4
Coefficient de variation des |Biais| (%)	68,4

Lors du fractionnement, 24 % des échantillons prélevés obtenus sont acceptables et 76 % des échantillons sont inacceptables avec une majorité de sous-dosage (tableau 19).

Tableau 19 : Fréquence des biais acceptables et non acceptables après fractionnement des sachets d'Inexium® 10 mg

	Echantillon de 1 mL Masse théorique 0,66 mg
Biais < -10 %	27 (60 %)
-10 % < Biais < 10 %	11 (24 %)
Biais > 10 %	7 (16 %)
Nombre total d'unités mesurées	45

3. FOL pédiatriques référencées au CHU de Poitiers : quels Excipients à Effets Notoires (EEN) ?

A. *Acide benzoïque/benzoate de sodium et médicaments destinés aux nouveau-nés*

Parmi les 39 FOL du logiciel Logipren™, 13 % contiennent du benzoate de sodium et aucune ne contient d'acide benzoïque. Parmi ces dernières, 42 % sont en dotation dans les services.

Le tableau 21 résume les spécialités orales contenant du benzoate de sodium.

Tableau 20 : Spécialités contenant du benzoate de sodium en mesure d'être prescrits chez le nourrisson de moins de huit semaines

Spécialité	DCI	Indications	AMM	Paramétrage Logipren™	Dotation
Ferrostrane® 0,68 % sirop	Fer	Traitement préventif de la carence martiale, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée	>1mois	Dès la naissance	Oui
Bétamethasone ARW® 0,05 % gouttes buvables	Bétaméthasone	Prévention et traitement de la dysplasie broncho-pulmonaire : aider à l'extubation ou éviter une ré-intubation secondaire liée à la sévérité de la broncho-dysplasie	Hors-AMM	Dès la naissance	Oui
Capoten 5 mg/ml® sol buv	Captopril	HTA	ATU > 8 semaines	>14 jours	Non
Retrovir® 100 mg/10 mL sol buv	Zidovudine	Traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par leVIH	> 4kg	Dès la naissance	Oui
Amoxicilline ARW® 250 mg/5 mL susp buv	Amoxicille	Infections bactériennes sensibles	A partir de la naissance	Dès la naissance	Oui
Augmentin® 100 mg/12,5 mg/mL, pdr pr susp buv	Amoxicilline/acide clavulanique	Infections bactériennes sensibles	A partir de la naissance	Dès la naissance	Oui
Fungizone® 10 % susp buv	Amphotéricine B	Prévention et traitement des candidoses digestives, vaginales et cutanées	Nourrisson	Dès la naissance	Non
Oroken® 40 mg/5 mL susp buv	Cefixime	Infections bactériennes sensibles	> 6mois	Dès la naissance	Non
Revatio® 10 mg/mL susp buv	Sildénafil	HTAP	>1an	Dès la naissance	Non
Triflucan® 50 mg/5 mL susp buv	Fluconazole	Candidose oropharyngés, systémiques et des cryptococcoses neuro-méningées	>1mois	Dès la naissance	Non
Ursofalk® 50 mg/mL susp buv	Acide ursodésoxycholique	Lithiase biliaire	ATU >8 semaines	Dès la naissance	Non
Zyvoxid® 100 mg/5 mL susp buv	Linézolide	Infections bactériennes sensibles	>18ans	Dès la naissance	Non

Le Ferrostrane® sirop est indiqué chez le nourrisson de plus de 1 mois dans le traitement préventif de la carence martiale du prématuré ou du nouveau-né de mère carencée. Son service médical rendu est jugé important dans cette indication. Deux spécialités comparables sont disponibles sur le marché : Fumafer® 33 mg/1g, poudre orale et Fer AP-HP® 0,5 mg gélule. Le Fumafer® a strictement les mêmes indications que le Ferrostrane® et ses excipients sont la poudre de cacao et le saccharose. Le Fer APHP® 0,5 mg gélule a une indication supplémentaire dans le traitement préventif, dès la naissance, de la carence martiale du nouveau-né, né prématurément ou avec Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) ou anémique à la suite d'une spoliation sanguine en période néonatale. Les gélules doivent être

ouvertes et leur contenu doit être dispersé dans le biberon. Les excipients sont l'hydroxypropylcellulose, le lactose monohydraté et le stéarate de magnésium. Le Fer APHP® 0,5 mg gélule semble être l'alternative la plus adaptée pour le nouveau-né de moins de 8 semaines de part son indication dans l'AMM, son absence de benzoate de sodium et d'EEN mais cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier.

Le Capoten® suspension buvable et l'Ursofalk® solution buvable sont des spécialités sous ATU. Du fait de la présence de benzoate de sodium, l'ANSM ne délivre pas d'autorisation pour les nouveau-nés de moins de 8 semaines. Le recours à une spécialité sous ATU explicite l'absence d'alternatives avec AMM disponibles en France. Les matières premières de qualité pharmaceutique de captopril et d'acide ursodésoxycholique sont disponibles et la réalisation de préparations magistrales est mise en place au CHU de Poitiers.

L'expérience du Zyvoxid® suspension buvable chez le nouveau-né est réservée aux situations où aucun autre antibiotique ne peut être utilisé. La matière première de linézolide n'est pas disponible et aucune étude sur les données d'efficacité et de sécurité n'a été menée par le laboratoire quant à l'écrasement des comprimés. Aucune alternative ne semble donc disponible.

Le bénéfice de l'utilisation du Rétrovir® suspension buvable pour prévenir la transmission materno-fœtale du VIH a été démontré. Le laboratoire indique que les comprimés de Rétrovir® 300 mg sont écrasables et les gélules de Rétrovir® 100 mg et 250 mg peuvent être ouvertes mais doivent être immédiatement administrés. Par ailleurs, la matière première n'est pas disponible. De ce fait, comme pour le Zyvoxid®, il ne semble pas exister d'alternative.

L'Augmentin® 100/12,5 mg/mL, poudre pour suspension buvable, contient du benzoate de sodium contrairement à d'autres spécialités génériques. Il existe donc plusieurs alternatives commercialisées.

La solution buvable de Bétamethasone ARW® 0,05 % est utilisée « hors AMM » chez les très grands prématurés de plus de 3 semaines, dépendants d'une ventilation mécanique et atteints de dysplasie broncho-pulmonaire, afin d'aider à l'extubation ou d'éviter une réintubation secondaire. La matière première de qualité pharmaceutique est disponible auprès des revendeurs et permet d'envisager la réalisation d'une préparation.

La matière première du Revatio® suspension buvable est disponible et la réalisation de gélules de sildénafil est possible sur l'établissement.

B. *Ethanol et médicaments pédiatriques*

Au CHU de Poitiers, 26 FOL utilisées en pédiatrie contiennent de l'éthanol. Les degrés alcooliques vont de 0,5 (Fungizone®) à 80 % (Digoxine®). Parmi l'ensemble des spécialités contenant de l'éthanol, 13 sont activées dans Logipren™ et peuvent être prescrites chez le nourrisson.

Le tableau qui permet de calculer la concentration théorique d'éthanol après administration de la dose totale journalière, réalisé au cours de ce travail, est disponible en annexe 15. Pour compléter la table, il est nécessaire de renseigner : la date, le nom et prénom du patient, la date de naissance, le poids et la dose totale journalière prescrite pour le médicament. Le fichier calcule automatiquement le volume prescrit et la concentration théorique en éthanol. Lorsque la concentration est inférieure à 0,0015 g/L (concentration endogène d'éthanol) (14), la ligne apparait en vert et indique selon l'EMA une utilisation en toute sécurité du médicament chez l'enfant de moins de 6 ans. Lorsqu'elle est comprise entre 0,0015 et 0,01 g/L, la ligne apparait en jaune et indique une utilisation possible chez les enfants de moins de 6 ans. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque devra être évalué en raison du risque d'accumulation de l'éthanol due à l'immaturité des systèmes enzymatiques. La ligne apparait en orange lorsque la concentration est comprise entre 0,01 et 0,125 g/L indiquant une utilisation possible chez l'enfant de plus de 6 ans mais une utilisation déconseillée chez l'enfant plus jeune. Enfin, une concentration > 0,125 g/L déconseille l'utilisation du médicament chez l'enfant de plus de 6 ans.

Par ailleurs, la quantité totale d'éthanol dans les flacons est calculée dans la figure 17. Selon l'EMA, la dose létale est de 1,8 g d'éthanol par kilogramme de poids corporel. Pour chacune des spécialités, le poids à partir duquel la quantité d'éthanol n'est plus létale pour l'enfant est indiqué.

Figure 17 : Quantité totale d'éthanol dans les suspensions buvables contenant de l'éthanol au CHU de Poitiers

Médicament	DCI	Degré (%)	Volume du flacon (mL)	Quantité totale d'éthanol (g)	Poids à partir duquel la dose d'éthanol contenu dans un flacon n'est plus létale	Bouchon sécurisé
SECTRAL® 40mg/mL	Acébutolol	9,9	125	9,90	5,50	Oui
UN-ALFA®	Alfacalcidol	12,5	10	1,00	0,56	Non
THERALENE® 40mg/mL	Alimémazine	11	30	2,64	1,47	Oui
LAROXYL® 40mg/mL	Amitryptiline	11,9	20	1,90	1,06	Oui
FUNGIZONE® 10 mg/mL	Amphotéricine B	0,5	40	0,16	0,09	Non
LARGACTIL® 40mg/mL	Chlorpromazine	12	30	2,88	1,60	Non
NEORAL® 100 mg/mL	Ciclosporine	12	50	4,80	2,67	Oui
TERCIAN® 40mg/mL	Cyamémazine	12	30	2,88	1,60	Oui
VALIUM® 10mg/mL	Diazepam	40	20	6,40	3,56	Non
PROGLYCEM® 50mg/mL	Diazoxide	7,25	30	1,74	0,97	Non
DIGOXINE NATIVELLE® 5µg/mL	Digoxine	80	60	38,40	21,33	Oui
FERROSTRANE® 0,68%	Fer	0,13	125	0,13	0,07	Non
LASILIX® 10mg/mL	Furosémide	11,7	60	5,62	3,12	Non
ATARAX® 2mg/mL	hydroxyzine	0,13	200	0,21	0,12	Non
NOZINAN® 40mg/mL	Lévomépromazine	16	30	3,84	2,13	Non
L-THYROXINE® 150µg/mL	Lévothyroxine	24,2	15	2,90	1,61	Non
KALETRA® 80/20 mg/mL	Lopinavir + ritonavir	42,4	60	20,35	11,31	Oui
VOGALENE® 4 mg/mL	Métopimazine	10,8	30	2,59	1,44	Non
FLAGYL® 40mg/mL	Métronidazole	1	120	0,96	0,53	Oui
MYCOSTATINE® 100000/mL	Nystatine	1	24	0,19	0,11	Non
ORACILLINE® 250 000 UI/5mL	Oracilline	0,5	120	0,48	0,27	Non
KANEURON®	Phenobarbital	63	30	15,12	8,40	Non
SOLUPRED® 1 mg/mL	Prednisolone	4	50	1,60	0,89	Oui
SYPROL® 5 mg/mL	Propranolol	0,12	150	0,14	0,08	Oui
NORVIR® 80 mg/mL	Ritonavir	43,2	90	31,10	17,28	Non

Trois spécialités contiennent une quantité totale d'éthanol pouvant être létale chez des enfants en âge d'être capable d'ouvrir les flacons : Digoxine nativelle®, Kaletra® et Norvir®. Parmi ces trois spécialités, seul le Kaletra® possède un bouchon sécurisé. Seulement 59 % de l'ensemble des spécialités étudiées possèdent un bouchon sécurisé.

4. Osmolalité des FOL

L'osmolalité de 27 FOL, dont 24 sont des spécialités commercialisés et 3 sont des préparations hospitalières, a été mesurée. Le tableau 21 montre les osmolalités des formes orales liquides mesurées. La limite supérieure de détection est dépassée pour 33% des FOL mesurées. Elles ont nécessité une dilution au demi pour permettre leur dosage.

A l'exception de 4 spécialités (soit 14,8 %), les FOL mesurées ont une osmolalité supérieure à 450 mOsm/kg.

Parmi les 85,2 % de spécialités ayant une osmsolalité supérieure à 450 mOsm/kg, 7,4% des FOL nécessitent une dilution au demi, 44,4% une dilution au quart, 22,2% une dilution au dixième pour atteindre une osmolalité inférieure à 450 mOsm/kg et 11,1% nécessite une dilution encore plus importante pour atteindre cette valeur.

Parmi l'ensemble des spécialités, 74 % ont une osmolalité supérieure à 1000 mOsm/kg. Ainsi, 24 % nécessitent une dilution au demi, 62 % nécessite une dilution au cinquième et 14 % nécessitent une dilution au dixième pour obtenir une osmolalité inférieure à 1000 mOsm/kg.

Tableau 21 : Osmolalité des FOL disponibles sur le CHU

Principe actif	Spécialité	Forme pharmaceutique	Concentration	Osmolalité (mOsm/kg H20)	Osmolalité (mOsm/kg H20)		
					Dilution au 1/2	Dilution au 1/5	Dilution au 1/10
Alginate de sodium/ bicarbonate de sodium	Gaviscon®	Solution buvable		778	388		
Amox/Ac. Clavulanique	Augmentin®	Poudre pour suspension buvable	100/12,5mg	351			
Amoxicilline	Amoxicilline ARW®	Poudre pour suspension buvable	250 mg/5mL	374			
Amphotéricine B	Fungizone®	Suspension buvable	10%	2200	780	440	
Bethamethasone	Betamethasone ARW®	Solution buvable	0,05%	> limite de détection	3439	1496	564
Caféine	Caféine CPF®	Solution buvable	25 mg/mL	135			
Cefaclor	Alfatil®	Poudre pour suspension buvable	25mg/mL	2649	944	300	
Céfixime	Oroken®	Poudre pour suspension buvable	40 mg/mL	1305	507	183	
Cotrimoxazole	Bactrim®	Suspension buvable	200/40 mg/mL	>limite de détection		611	387
Diazépam	Valium®	Solution buvable	1%	> limite de détection		1382	808
Fer	Ferrostrane®	Sirop	0,68%	> limite de détection	1470	740	374
Furosémide	Lasilix®	Solution buvable	10 mg/mL	2570		412	209
Hydrochlothiazide	Préparation hospitalière	Suspension buvable	2 mg/mL	1229		207	
Ibuprofène	Nurofen pro®	Suspension buvable	20 mg/mL	4896		980	488
Josamycine	Josacine®	Poudre pour suspension buvable	250 mg/mL	1157	511	147	
Keppra	Levetiracetam®	Solution buvable	100mg/mL	> limite de détection	778	403	
Lévothyroxine	L-thyroxine Serb®	Solution buvable	150 µg/mL	> limite de détection	4883	2144	868
Metronidazole	Flagyl®	Suspension buvable	4%	4406		456	335
Nystatine	Mycostatine®	Suspension buvable	100000UI/1mL	> limite de détection	1635	665	375
Paracétamol	Doliprane®	Suspension buvable	2,40%	> limite de détection	1635	376	
Phenytoine	Préparation hospitalière	Suspension buvable	5 mg/mL	1201		380	
Prednisolone	Solupred®	Solution buvable	1mg/mL	> limite de détection	1896	665	336
Rifampicine	Rifadine®	Suspension buvable	2%	2270		454	
Spironolactone	Préparation hospitalière	Suspension buvable	5 mg/mL	1485		215	
Vitamine ADEC	Uvesterol ADEC®	Solution buvable		2596		464	232
Vitamine D	Uvesterol D®	Solution buvable		874	426	163	
Vitamine K	Vitamine K Roche®	Solution buvable	2mg/0,2ml	105			

IV. Discussion

La DCI, le nom de spécialité, le dosage et la forme pharmaceutique sont des éléments de prescription nécessaires à la sécurisation de la dispensation et de l'administration du médicament. Ces éléments permettent au pharmacien de dispenser le bon médicament et à l'infirmière et/ou aux parents d'administrer le bon médicament au regard de la dose prescrite. Le risque est majeur si plusieurs concentrations existent pour une même spécialité car le volume prélevé peut ne pas correspondre à la dose prescrite. Le prescripteur doit être d'autant plus précis qu'il existe en pédiatrie de nombreuses formes solides et liquides de concentrations différentes pour un même médicament.

En outre, depuis le 1er janvier 2015, la prescription en DCI est obligatoire afin de sécuriser la prescription et d'améliorer l'usage des médicaments par les patients. Elle laisse la possibilité de mettre le nom de spécialité entre parenthèse à droite de la DCI. Celui-ci n'empêche aucunement le pharmacien à procéder à la substitution par un médicament générique. La prescription en spécialité est justifiée dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite ou de la présence d'un EEN. Dans ce cas, si le médecin ne souhaite pas que la spécialité prescrite soit substituée, il doit l'écrire en toute lettre par la mention « Non substituable » à droite de la ligne de prescription.

L'informatisation de la prescription permet d'améliorer la qualité de la prescription. En effet, la DCI, le dosage et la formes pharmaceutiques sont systématiquement prescrits.

Afin de permettre une prescription de qualité, les prescripteurs doivent également avoir accès à une base de données des médicaments. La Banque Claude Bernard (BCB), disponible sur le site intranet du CHU de Poitiers, leur permet de connaître à la fois les spécialités commercialisées et les spécialités disponibles sur l'établissement. Cette base de données a l'avantage d'être disponible sur l'ensemble du parc informatique. Toutefois, sa mise à jour mensuelle ne permet pas une réactivité suffisante face aux changements de marché et aux ruptures de stock fournisseurs très fréquents. A leur arrivée sur le CHU, les internes sont certes formés à l'utilisation de cet outil mais cette formation est « noyée » au milieu de nombreuses informations. Elle ne permet actuellement pas de retenir les informations clés nécessaires à son utilisation quotidienne. Ainsi, il semble pertinent qu'une fiche

pratique d'utilisation de la BCB soit réalisée et disponible dans le livret d'accueil de tout nouveau praticien ou interne arrivant sur l'établissement, actuellement en projet sur l'établissement.

Au cours de l'enquête, des substitutions ont été réalisées par l'IDE sans que le médecin ou la pharmacie en soit informés. Pourtant, les IDE sont dans l'obligation de tracer les difficultés rencontrées lors de l'administration du médicament et de prévenir le prescripteur. En effet, il peut volontairement prescrire une spécialité différente de celle présente au livret. Un travail en collaboration avec l'IFSI doit être mené afin de sensibiliser les IDE à cette problématique au cours de leur formation. De même, des rappels réguliers dans l'institution doivent être réalisés.

Afin de détecter d'éventuel mésusage du médicament chez l'enfant, l'équipe pharmaceutique doit également être sensibilisée à la vulnérabilité de la population pour laquelle elle déploie ses compétences. Sur l'établissement du CHU de Poitiers, un nombre important de médicaments hors dotation peut être commandé par le service sans ordonnance. La commande peut être validée uniquement si le service a indiqué le nom du patient. Par conséquent, les informations concernant l'âge, le poids et l'indication ne sont pas connues et donc prises en compte. La demande doit toutefois être analysée afin de savoir si la forme pharmaceutique est adaptée à l'âge, si la dose est adaptée à la posologie et comment les IDE vont administrer le médicament. Par conséquent, il semble important de sensibiliser les pharmaciens et les préparateurs sur ces items indispensables en pédiatrie, quel que soit le médicament demandé.

Encore une fois, l'informatisation de la prescription avec analyse pharmaceutique permettra alors de limiter ces dysfonctionnements. Le pharmacien connaîtra systématiquement les données du patient et l'ensemble des thérapeutiques prescrites, même celles en dotation. Il pourra alors détecter d'éventuels mésusages et proposer une solution adaptée.

Dans le cadre des spécialités pédiatriques, la HAS recommande dans son guide « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration », la réalisation d'une liste des médicaments adaptés à la pédiatrie. Néanmoins, elle ne donne pas la définition d'une spécialité adaptée à la pédiatrie. En effet, prend-elle en compte l'existence d'une AMM en pédiatrie (variable en fonction de l'âge), l'existence d'une

recommandation par les sociétés savantes malgré l'absence d'AMM, l'existence d'EEN ?

La principale difficulté rencontrée pour la mise en place d'une telle liste est sa mise à jour systématique permettant d'assurer la sécurisation du circuit du médicament.

En pratique, la SFN a réfléchi à une liste des médicaments adaptés aux nouveau-nés et nourrissons et l'a conceptualisée à l'aide du logiciel Logipren™. Toutes les spécialités paramétrées dans le logiciel correspondent aux spécialités disponibles sur l'établissement. En pratique, cette organisation nécessite pour le pharmacien de gérer à chaque modification de marché ou de rupture laboratoire :

- la diffusion de l'information aux prescripteurs et aux IDE,
- la modification de la spécialité dans le logiciel et la vérification des données existantes,
- la modification de la dotation.

Chaque passage d'une spécialité à l'autre est une étape critique dans la sécurisation du circuit du médicament. En effet, si une erreur intervient, le risque que l'infirmière administre un médicament différent de celui prescrit existe. Les modalités de reconstitution, de dilution et de volume à administrer indiquées sur la prescription peuvent alors être différentes. La maîtrise de la gestion de la base de données par la pharmacie est par conséquent primordiale.

Malgré le développement de nombreuses FOL adaptées à la pédiatrie, les autorités internationales ont conscience du manque de spécialités pédiatriques adaptées aux recommandations comme le montre le développement du RPE. Celui-ci permet d'enrichir les données concernant l'utilisation, dans le cadre de la pédiatrie, des médicaments déjà commercialisés ou en attente d'AMM. Néanmoins, il n'oblige pas les industriels à développer des formes pédiatriques au regard des recommandations reconnues par les sociétés savantes. Par exemple, l'Adiazine® 500 mg comprimé a l'AMM pour la prise en charge de la toxoplamose chez l'enfant de plus de 10 kg. La posologie est de 150 mg/kg/jour, fractionnée en 4 à 6 prises soit 1500 mg répartis en 4 prises de 375 mg pour un enfant de 10 kg, non réalisable en pratique. En théorie, le RCP mentionne que « Pour les enfants de moins de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés». Pour cette spécialité, les autorités ont réévalué le Service Médical Rendu (SMR) en 2014 et l'ont jugé important mais elles n'ont pas

incité le laboratoire à réaliser des études sur le fractionnement de leur spécialité, sur la modification du schéma posologique ou sur le développement d'une forme adaptée à la pédiatrie.

Par ailleurs, dans le but d'identifier les spécialités indispensables et d'optimiser leur fabrication et mise à disposition, l'ANSM impose aux PUI de déclarer leurs préparations hospitalières. Dans ce contexte, les formules des préparations hospitalières d'intérêt thérapeutique reconnu sont regroupées dans le formulaire national de la Pharmacopée française. A l'heure actuelle, seulement 9 préparations à visée pédiatrique sont référencées parmi les 39 formules déjà publiées.

Comme le montre le besoin de préparations hospitalières, les spécialités jugées nécessaires par la SFN au vue des recommandations de prise en charge du nourrisson ne sont pas toujours adaptées à leur administration chez celui-ci. Par exemple, la spironolactone est recommandée pour la prise en charge des rétentions hydrosodées en cas de dysplasie broncho-pulmonaire du prématuré (35). Elle existe en France uniquement sous forme de comprimés à 25 et 50 mg. La posologie recommandée, dans cette indication, est de 3 à 5 mg/kg/J en 1 ou 2 prises soit pour un prématuré de 1700 g une dose journalière de 5,1 mg à 8,5 mg. Les spécialités disponibles ne sont donc pas adaptées de part leurs formes pharmaceutiques et leurs dosages.

Dans ces situations, les prescripteurs n'ont pas d'autre possibilité que de prescrire une spécialité « hors AMM », une spécialité sous ATU ou une préparation.

La prescription d'une spécialité en dehors du cadre de son AMM engage la responsabilité du prescripteur.

Pour une même DCI, deux spécialités peuvent avoir une AMM pédiatrique variable selon l'âge de l'enfant. Par exemple, le Dafalgan® 3 %, a l'AMM chez l'enfant de plus de 1 mois tandis que le Doliprane® 2,4 % à l'AMM dès la naissance. Lors des choix de référencement à l'hôpital, le pharmacien doit tenir compte de ces AMM afin de ne pas placer le prescripteur dans une situation où il doit engager sa responsabilité, alors qu'il existe une alternative avec AMM. Par conséquent, l'âge doit être pris en compte dans les critères de choix d'un appel d'offre et devrait, pour les médicaments destinés à l'usage pédiatrique, être intégré dans les intitulés de lots.

En absence d'alternative, le prescripteur peut être amené à prescrire une spécialité hors AMM destinée à l'adulte. Par conséquent, dans l'urgence, en l'absence d'alternative immédiatement disponible, le pharmacien peut être dans l'obligation de préconiser l'écrasement d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule pour permettre son adaptation à la posologie prescrite. La HAS recommande de mettre à disposition des services des listes des médicaments ne pouvant pas être écrasés ou ouverts. De nombreux travaux ont été réalisés dans ce domaine, notamment pour l'administration de médicaments aux personnes âgées souffrant de troubles de la déglutition. La SFPC, en association avec l'Observatoire des Médicaments des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) Haute-Normandie, a d'ailleurs publié une liste nationale des comprimés écrasables et des gélules ouvrables (9). Cette liste semble pertinente en cas d'administration de la totalité du comprimé ou du contenu de la gélule mais n'est pas adapté à la pédiatrie du fait de la nécessité de fractionner les doses. Si le RCP ne l'indique pas, il s'agit d'une préparation.

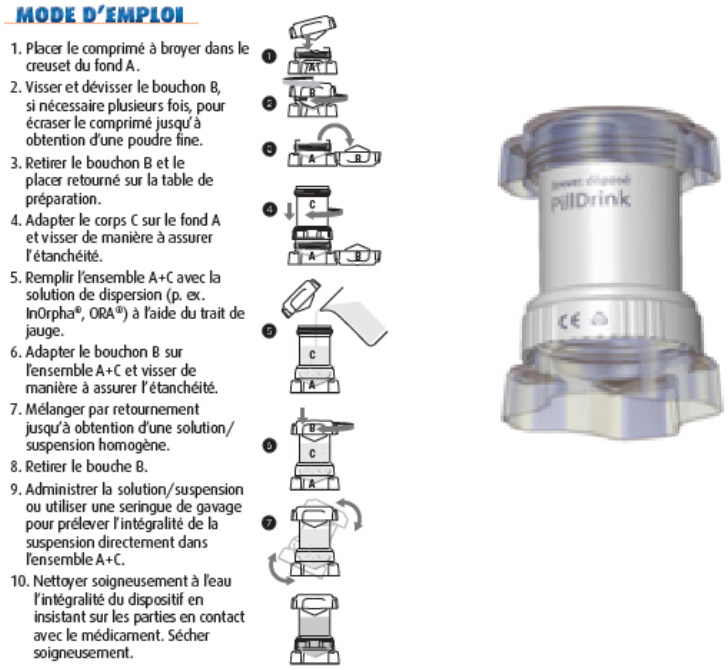
L'équipe de *van Riet*-Nales a réalisé une étude comparative de trois méthodes de fractionnement des comprimés : méthode manuelle, méthode au coupe-comprimé et méthode au couteau (36). Elle est réalisée sur des comprimés bisécables dont les deux parties sont dosées. Elle a permis de montrer que la méthode manuelle est meilleure par rapport aux deux autres méthodes en termes d'exactitude et de reproductibilité. Dans le cadre de son guide, la HAS préconise la mise à disposition des services, d'un coupe-comprimé. Cependant, si le comprimé est sécable, la méthode de fractionnement manuelle doit être privilégiée car c'est la méthode de référence validée par les laboratoires pour pouvoir apposer la mention sécable. Les infirmières et les prescripteurs doivent être sensibilisés au fait qu'une barre de sécabilité n'implique pas obligatoirement la sécabilité de celui-ci mais peut avoir été élaborée pour faciliter la prise du médicament. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence que la qualité du fractionnement dépend du modèle de coupe-comprimé utilisé pour les comprimés non sécable. Sur l'établissement, leur référencement n'est pas géré par la pharmacie. Néanmoins, au regard de cette étude, il semble nécessaire qu'un pharmacien soit impliqué dans la procédure de choix.

En outre, l'étude de fractionnement des comprimés réalisée sur le CHU de Poitiers a permis de montrer qu'aucune des méthodes de fractionnement étudiées ne permet de garantir la dose administrée. Cependant, les principes actifs étudiés n'étaient pas solubles dans l'eau, solvant utilisé pour leur dilution.

Sur l'établissement, aucune procédure concernant le fractionnement et l'écrasement des comprimés selon le RCP, le nettoyage du coupe-comprimé, de l'écrase-comprimé, du pilon et du mortier n'est actuellement disponible. Ces problématiques devront donc rapidement faire l'objet d'un travail collaboratif entre les pharmaciens, les cadres de santé et les hygiénistes.

Suite à une recherche sur les dispositifs pouvant être utilisés par les services de soins afin d'éviter les transferts et les pertes de substances, nous avons trouvé le dispositif PillDrink® (figure 18). Il a été développé par l'équipe pharmaceutique des Hospices Civiles de Lyon, en association avec le laboratoire Inresa. Il pourrait être intéressant lorsque l'écrasement de la totalité du comprimé est envisagé mais il ne permettra pas d'améliorer les problématiques de fractionnement des comprimés.

Figure 18 : Broyeur de comprimés pour la préparation de suspensions buvables



Dans l'urgence, en absence d'alternatives, lorsque le pharmacien peut être dans l'obligation de préconiser le fractionnement d'un comprimé ou d'une gélule. Il doit alors prendre en compte les notions techniques suivantes : la solubilité du principe actif et le facteur de déplacement de la poudre. En effet, en fonction de la solubilité du principe actif dans le véhicule, les préparations obtenues sont des suspensions ou des solutions. Le pharmacien doit donc insister sur la réalisation d'une agitation suffisante pour permettre d'assurer l'administration de la dose souhaitée. Par ailleurs, la mise en suspension de la poudre peut engendrer un facteur de déplacement du solvant. Dans le cas du fractionnement d'un comprimé ou

d'une gélule par la mise en suspension de son contenu dans un liquide, il est nécessaire de prélever le volume correspondant à la dose en fonction du volume final et non du volume initial défini.

En absence de spécialités avec AMM, sous condition de son existence, le pharmacien est dans l'obligation de proposer une spécialité sous ATU. Elle permet de garantir :

- l'indication du médicament pour une population spécifique par les autorités,
- la fabrication du médicament selon les BPF.

Cependant, la principale difficulté rencontrée est l'absence d'une liste exhaustive des médicaments sous ATU. En effet, l'ANSM met à disposition sur son site uniquement la liste des spécialités pour lesquelles une ATU a été octroyée au cours des années précédentes. La gestion du circuit de ces médicaments est complexe pour le prescripteur, le pharmacien et les parents. D'une part, la réalisation des demandes initiales et le suivi des renouvellements auprès de l'ANSM sont chronophages pour le prescripteur et le pharmacien. D'autre part, les parents doivent venir chercher le médicament dans un établissement de santé habilité. De plus, sauf pour certain traitement d'urgence vital, un médicament ne peut être commandé qu'après avoir reçu l'accord de l'ANSM pour son utilisation. En fonction de l'existence d'un marché et du pays d'approvisionnement du fournisseur, les délais de commande et de livraison peuvent être de quelques jours à une semaine. Quand l'initiation du traitement ne peut pas attendre, une préparation peut alors être proposée. Dans certain cas, la réception du médicament peut avoir lieu après la sortie du patient. En fonction du lieu d'habitation des parents, il peut être délicat de leur demander de revenir chercher le médicament et de les rééduquer à l'administration de celui-ci, d'autant plus que la notice d'utilisation est rarement en français. Pour ces raisons, dans un certain nombre de cas, le prescripteur préfère prescrire une préparation plutôt qu'une spécialité sous ATU afin de faciliter la dispensation et de garantir l'observance du traitement. En effet, pour les parents, il est souvent plus facile d'aller chercher la préparation à leur officine plutôt que de devoir aménager leur emploi du temps pour aller chercher la spécialité sous ATU à l'hôpital. Cette problématique est nationale car nous avons régulièrement en hospitalisation des enfants avec des préparations prescrites par d'autre centre hospitalier alors qu'une ATU existe.

Administrer une spécialité injectable par voir orale est parfois une solution mise en œuvre dans les services de soins. Toutefois, elle est susceptible de provoquer des réactions d'intolérance digestive à l'origine de troubles graves pour le patient, notamment dans le cas où des solvants non aqueux ou des conservateurs, non adaptés à la voie orale, seraient ingérés. Certaines formes parentérales présentent des pH très acides (<4) ou très alcalins (>8) pouvant provoquer de très graves lésions irréversibles des muqueuses digestives. Toute utilisation orale d'une forme parentérale doit faire l'objet d'une étude préalable notamment de stabilité dans le tractus gastro-intestinal et de biodisponibilité (24). Par ailleurs, les critères de dosage, d'osmolalité, de goût et de stabilité en milieu acide sont aussi à prendre en compte (37). En absence de l'existence d'une autre alternative acceptable, l'administration orale d'une spécialité injectable est à prendre en compte par le pharmacien mais doit être une pratique réfléchie en fonction de la situation et non une pratique systématique. La réflexion doit être menée conjointement au secteur pharmacotechnie de la pharmacie qui peut donner des réponses en termes d'osmolalité et de pH, données rarement présentes dans les RCP. Par conséquent, la mise à disposition des pharmaciens d'une liste des injectables pouvant être administrés per os semble pertinente pour permettre de répondre à une demande urgente. Néanmoins, il semble moins pertinent de la diffuser aux services.

Face à l'absence d'alternative, les pédiatres sont donc souvent dans l'obligation de prescrire une préparation. Depuis l'arrêté du 14 novembre 2014, la réalisation par les officines, des préparations à risque, dont font partie les préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans, nécessite une demande d'autorisation auprès de l'ARS. Les officines non autorisées peuvent établir un contrat de sous-traitance avec une officine autorisée. Ces mesures d'encadrement et de sécurisation des préparations ont été mises en application sans évaluation pratique de celles-ci. Ainsi, à l'heure actuelle, sur la région Poitou-Charentes, seulement quatre officines ont l'autorisation de sous-traitance de préparations à risque pour la santé mais toutes n'ont pas celle de réaliser une préparation à visée pédiatrique. Pour le moment, ces autorisations sont déclaratives dans la mesure où l'ARS n'a pas pu réaliser le contrôle des officines en question (conditions d'exercices et contrat de sous-traitance). La PUI de Poitiers a pris contact avec l'ARS afin de comprendre la position des autorités par rapport à cette mise en application. Elle a aussi proposé un travail collaboratif associant l'ARS, les pharmaciens officinaux, les

pharmaciens hospitaliers et l'OMEDIT Poitou-Charentes afin de coordonner ce circuit.

En sortie d'hospitalisation, la prescription d'une préparation nécessite une anticipation afin de garantir le lien ville/hôpital. En effet, dans le cas d'une préparation magistrale, il faut contacter l'officine des parents afin de savoir si elle peut :

- fabriquer le médicament
- sous-traiter la fabrication
- les orienter vers une officine en capacité de le faire.

Pour ces raisons, le délai peut, dans certains cas, être de quelques jours. Les préparations hospitalières et les préparations magistrales sont inscrites sur la liste des médicaments rétrocédables. Par conséquent, pour assurer la continuité du traitement, l'hôpital peut rétrocéder une préparation le temps que celle-ci soit disponible en officine. Dans ce cas, la PUI doit être contactée afin d'être prévenue au préalable afin d'être en capacité de dispenser le nombre nécessaire d'unités au patient lors de sa sortie et lui éviter de devoir revenir. Une sensibilisation des prescripteurs et des IDE est donc nécessaire.

La majorité des préparations magistrales sont des gélules, utilisées comme véhicules de transport des principes actifs. L'administration du principe actif nécessite l'ouverture de la gélule et la dispersion de son contenu dans un aliment. Dans certains cas, l'ouverture de la gélule peut exposer le soignant ou le parent à la potentielle toxicité du principe actif. Une procédure d'ouverture des gélules et les éléments de protection (masque, charlotte, blouse, gant) doivent être mis à disposition des IDE lors de la dispensation de la préparation dans les services. La problématique est plus complexe si le traitement est dispensé en ambulatoire. Dans le cas où la préparation est dispensée en rétrocession, le pharmacien doit prendre en charge l'éducation des parents et la dispensation du matériel nécessaire à la protection des parents. Cette éducation ne doit pas s'arrêter à la remise d'une fiche explicative mais doit permettre de s'assurer que les parents ont compris le risque encouru. Les coûts engendrés par la mise à disposition du matériel de protection doivent être rajoutés au coût de la préparation. Dans le cas où il s'agit d'une préparation en officine, la dispensation du matériel de protection peut être assurée par le pharmacien d'officine mais le médecin doit penser à le prescrire. Toutefois, le

matériel n'est pas pris en charge par l'assurance maladie et peut engendrer un coût non négligeable et non supportable pour la famille. Il semble nécessaire que ce point soit abordé au cours du travail sur l'organisation du circuit des préparations.

Outre le statut du médicament, la formulation est également un élément important à prendre en compte dans la dispensation d'un médicament destiné à la pédiatrie.

De nombreuses FOL sont dispensées dans les services de pédiatrie. Comme préconisé par la HAS, la date d'ouverture était inscrite sur la totalité des flacons. Toutefois, les IDE ne connaissaient pas systématiquement les durées et les conditions de conservation de ceux-ci. Les modalités de conservation pouvant être différentes d'un générique à l'autre, il semble nécessaire de mettre à disposition des services un tableau récapitulatif des modalités de conservation des FOL, voire d'une procédure. Ainsi, certains établissements utilisent une étiquette avec un champ « Date de péremption » devant être renseigné dès l'ouverture.

Dans les cas où le dispositif d'administration ne peut pas être utilisé, la HAS recommande d'utiliser une seringue spécifique « voie orale » étiquetée et de fournir des tables de conversions dosage/volume et des abaques. Le logiciel Logipren™ convertit toutes les doses en volume et favorise donc l'utilisation des seringues spécifiques « voie orale », avec un système détrompeur dans les services de néonatologie. Toutefois, contrairement aux seringues injectables, les seringues destinées à l'administration par voie orale ne sont jamais étiquetées. Par ailleurs, dans les services de pédiatrie hors néonatologie, une utilisation fréquente des seringues injectables pour l'administration des médicaments par voie orale a été constatée malgré une procédure d'utilisation des seringues de nutrition entérale validée disponible sur l'établissement. Le risque principal de préparer une FOL avec une seringue pour injectable est d'injecter la FOL. Ce risque est d'autant plus important si l'infirmière qui prépare n'est pas celle qui administre ou si l'infirmière est interrompue dans sa tâche. Un travail, en collaboration avec les cadres, les IDE et l'IFSI semble nécessaire afin de re-sensibiliser les IDE et les puéricultrices à ces problématiques.

Dans les services de pédiatrie hors néonatologie, les dispositifs d'administration fournis avec les médicaments sont beaucoup utilisés. Les avantages à utiliser des seringues de nutrition entérale à usage unique par rapport à ces

dispositifs sont d'ordre hygiénique, parfois pratique (utilisation d'une cuillère peu adaptée). Toutefois, il existe quelques inconvénients à cette pratique :

- afin de sécuriser l'administration par les parents, sur la prescription de sortie, le médecin doit penser à modifier la posologie afin de prescrire la dose adaptée au dispositif d'administration,
- par ailleurs, l'utilisation du dispositif d'administration permet de réaliser dans le service l'éducation des parents quant à son utilisation.

Comme pour toutes les listes, les abaques doivent être régulièrement mis à jour pour éviter l'administration d'un volume qui ne correspond pas à la dose. En effet, lors d'un changement de marché, la concentration de la forme orale liquide peut être modifiée. Il y a donc un risque de sur ou de sous dosage.

Pour permettre leurs formulations galéniques, les FOL nécessitent l'utilisation d'excipients qui peuvent être sans risque pour l'adulte et s'avérer dangereux pour l'enfant et en particulier, le nouveau-né.

En néonatologie, l'effet de certains EEN sont connus mais l'information est peu connue des personnels pharmaceutiques, médicaux et paramédicaux.

En 2014, l'EMA à proposé d'imposer une tolérance « zéro » pour la présence d'acide benzoïque et de benzoate de sodium dans les spécialités et de notifier le risque d'ictère chez les nouveau-nés de moins de 8 semaines dans le RCP et la notice. Cette mesure n'a pas encore été actée 1 an après et de nombreuses spécialités utilisées en néonatologie en contiennent. Idéalement, quand cela est possible, le pharmacien doit proposer la réalisation d'une préparation, de préférence hospitalière. Dans les situations d'urgence ou en cas d'impossibilité technique, le pharmacien doit discuter avec le médecin du rapport bénéfice/risque de la mise en place du traitement et du renforcement de la surveillance clinique et biologique de l'enfant.

De même que le benzoate de sodium, l'EMA propose la révision des recommandations sur les mentions de l'éthanol dans les RCP et des médicaments en contenant. Elle demande notamment à l'industriel d'évaluer la quantité d'éthanol par kilogramme de poids corporel ingéré quotidiennement après administration. Or, pour un certain nombre de médicaments, les posologies peuvent être variables en

fonction des indications et il est donc compliqué pour l'industriel d'apposer cette mention.

Par ailleurs, l'EMA propose de calculer, selon une formule standard, l'éthanolémie théorique si la quantité d'éthanol administrée est supérieure à 6 mg/kg/jour. Pour interpréter celle-ci, elle donne des seuils d'éthanolémie en fonction de l'âge de l'enfant. Cependant, la formule considère le même volume de distribution moyen que ce soit pour le nouveau-né ou l'enfant de 5 ans. Or celui-ci peut être modifié en fonction des âges et des situations cliniques. Pour des raisons éthiques, aucune étude clinique n'a été menée pour montrer la corrélation entre l'éthanolémie et la toxicité chronique de l'éthanol. Les seuils définis par l'EMA ne s'appuient donc pas sur des données scientifiques démontrées.

Dans la pratique courante, lors de sa validation, le pharmacien doit savoir identifier les spécialités contenant de l'éthanol afin :

- de pouvoir calculer l'éthanolémie théorique,
- d'identifier l'association de plusieurs médicaments contenant de l'éthanol,
- d'identifier la prescription concomitante de médicaments à effet antabuse,
- de vérifier le respect d'un intervalle thérapeutique de 4 heures.

Pour cela, un outil de calcul de l'éthanolémie théorique a été mis en place. Une discussion doit systématiquement être menée avec le prescripteur afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la prescription. Si nécessaire, la proposition d'une alternative doit être envisagée. A l'heure actuelle, la présence d'éthanol dans certaines FOL a modifié les pratiques des réanimateurs pédiatriques. Par exemple, la préparation hospitalière d'hydrochlorothiazide est utilisée au détriment du Lasilix® dans la prise en charge des rétentions hydrosodées.

Les informations concernant la présence de benzoate de sodium et d'éthanol nécessitent d'être remontées à la SFN afin de pouvoir être intégrées dans le logiciel d'aide à la prescription.

Par ailleurs, un travail d'identification des spécialités contenant du propylène glycol est en cours. Contrairement au benzoate de sodium, les études ont permis de définir des doses quotidiennes admissibles. Elles sont de moins de 5 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 28 jours, 50 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 5 ans et

de 500 mg/kg/jour chez l'enfant et l'adulte de plus de 5 ans (38). Sur le CHU de Poitiers, les FOL contenants du propylene glycol ont été identifiées (Annexe 18). Cependant, les quantités de propylène glycol dans les médicaments n'étant pas disponibles dans les RCP, nous sommes dans l'attente des réponses des laboratoires.

Enfin, au même titre que la présence d'une AMM, les EEN doivent faire partie des critères de choix au cours d'un appel d'offre.

Outre les EEN, les osmolalités des FOL doivent être connues. En effet, chez le nouveau-né prématuré, des osmolalités supérieures à 450 mOsm/kg peuvent être responsable d'ECUN. Ces FOL nécessitent donc une dilution pour permettre une administration en toute sécurité. Toutefois, en néonatologie, le volume des apports est fixé en fonction de l'âge et de l'état clinique des patients. Par conséquent, le volume de la nutrition parentérale sera diminué d'autant que le volume des médicaments sera augmenté. Il est donc nécessaire de discuter avec les pédiatres la mise en place de protocoles de dilution pour les spécialités concernées. Par ailleurs, les agents de suspensions (Ora Plus®) et les agents aromatisants (Ora Sweet®) utilisés actuellement pour la réalisation des préparations ont une osmolalité supérieure à 1000 mOsm/kg. L'osmolalité devra désormais faire partie des critères à prendre en compte au cours de la réalisation des prochaines études de faisabilité des préparations. Les laboratoires Inresa et Fagron ont d'ailleurs commercialisé des agents de suspension aromatisés ayant une faible osmolalité (Inorpha® et Syrspend®).

La connaissance de l'osmolalité des FOLest également nécessaire lorsque le médicament est administré à travers une sonde duodénale ou jéjunale. En effet, l'osmolalité des sécrétions gastro-intestinales se situe autour de 300 mOsm/kg et explique la grande sensibilité de l'intestin aux solutions hypertoniques. L'administration directe de médicament de forte osmolalité est responsable de signes d'intolérances digestives. La proposition de protocoles de dilutions des médicaments administrés par voie jéjunales et duodénales est nécessaire.

La fabrication de spécialités équivalentes avec même DCI par deux laboratoires distincts peut être source de discordances quant aux résultats attendus de l'osmolalité, s'expliquant par la présence d'excipients différents. Cet élément explique notamment les différences d'osmolalité entre les génériques et le princeps.

Ainsi, le critère de l'osmolalité devrait être connu au moment de la réalisation des choix d'appel d'offre. Par ailleurs, au cours du référencement d'une nouvelle spécialité, l'osmolalité devrait systématiquement être mesurée.

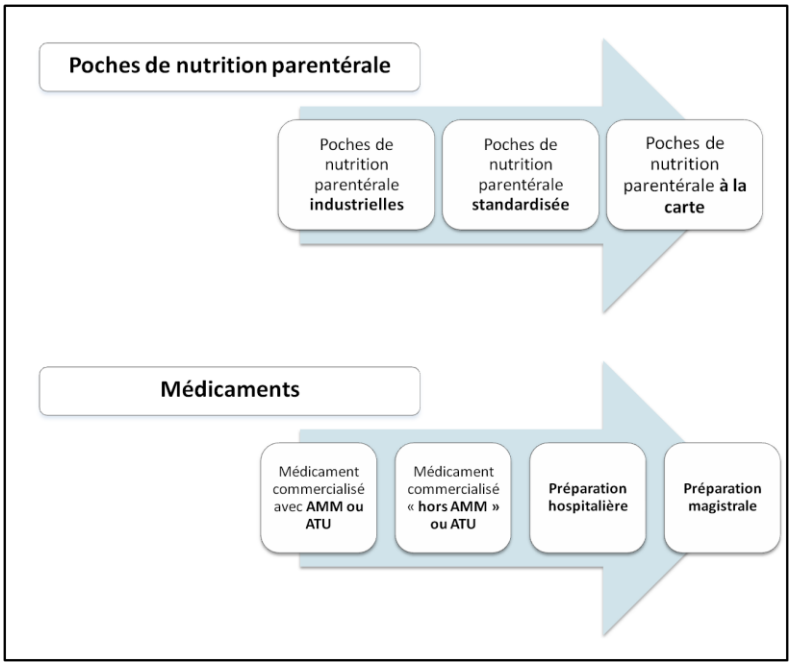
Sur le CHU de Poitiers, le référencement des spécialités est géré par plusieurs pharmaciens en fonction de la classe thérapeutique du médicament. Le référencement des médicaments pédiatriques est donc réalisé par plusieurs pharmaciens qui doivent tous être sensibilisés aux critères de choix des spécialités destinées à la pédiatrie. En effet, pour chaque classe thérapeutique, le pharmacien responsable de la classe devrait connaître les spécialités adaptées à la pédiatrie et leurs AMM. Par exemple, suite à la modification du RCP du Primalan® en juillet 2015 et de sa contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans, une étude de marché a été réalisée en association avec les pédiatres pour définir les spécialités anti-histaminiques adaptées à cette population. Cette étude à pris en compte les AMM, les schémas posologiques, les excipients et les dispositifs d'administration (Annexe 16). La principale difficulté rencontrée est la centralisation des procédures au niveau national et régional qui ne permet plus aux pharmaciens de participer aux choix. Par conséquent, il est important que les pharmaciens restent vigilants à l'ensemble de ces critères pour faire remonter les problématiques rencontrées avec les spécialités choisies. Parallèlement, au niveau national et régional, les procédures de choix devraient prendre en compte dès l'intitulé du lot les notions suivantes : la présence d'une AMM en pédiatrie et les variabilités de celle-ci en fonction de l'âge, la présence d'EEN, la présence d'un dispositif d'administration nominatif adapté et les modalités de conservation.

Les problématiques soulevées au cours de ce travail ont donc permis la rédaction de nombreux arbres décisionnels et d'établir de nombreuses liste. Elles ont également permis de mettre en évidence des méconnaissances des acteurs du circuit du médicament, essentiellement dues à l'absence de formations adaptées. C'est pourquoi, des travaux collaboratifs avec les médecins, les cadres, l'IFSI et les autorités seront nécessaires afin de mettre en place des outils de formation nécessaire comme :

- une fiche pratique, pour les prescripteurs, qui rappelle les mentions nécessaires à la bonne qualité d'une prescription pédiatrique, la définition et le circuit des médicaments sous ATU et des préparations. La règle de sécurité appliquée aux poches de nutritions parentérales depuis

l'instruction du 20 mars 2015 (39) devrait également être prépondérante dans la graduation des risques appliquée au statut des médicaments (figure 19).

Figure 19 : Priorisation des spécialités à prescrire en fonction de leur statut



- une fiche pratique, pour les IDE et les puéricultrices, qui rappelle l'importance de prévenir le prescripteur lorsque des difficultés d'administration du médicament prescrit sont rencontrées, l'importance de contacter la pharmacie avant de modifier une forme galénique, l'utilisation de seringues de nutrition entérale.

CONCLUSION

Même si les autorités internationales ont conscience du manque de spécialités pédiatriques adaptées aux recommandations comme le montre le développement du RPE, les évolutions sont minimes.

Les formes adaptées à la pédiatrie doivent permettre de répondre aux recommandations en termes de posologie et d'indications, d'assurer une bonne observance du médicament et d'être sans risque pour la santé des enfants de la naissance à l'adolescence.
Certains circuits, notamment celui des préparations et des médicaments sous ATU sont complexes et doivent être retravaillé avec les autorités afin de les simplifier.

Au regard des difficultés rencontrées par les différents acteurs pour l'administration des médicaments à l'enfant de moins de 6 ans, un manque de formation est évident. Pour assurer la sécurisation du circuit du médicament en pédiatrie, la formation pratique et théorique de l'ensemble des acteurs est nécessaire. Cette formation doit avoir lieu avant la prise de fonction (IFSI, faculté) du personnel, mais également de manière continue, afin de permettre une mise à jour des connaissances et des pratiques. Cette formation est d'autant plus nécessaire, qu'à l'inverse de la gériatrie, peu de travaux sont réalisés et diffusés sur la pédiatrie.

Afin d'assurer la formation théorique continue des médecins, des IDE, des préparateurs et des pharmaciens, il est indispensable de mettre en place des outils répondant à cet objectif. Ainsi, ce travail a permis d'en développer (tableau de calcul de l'éthanolémie théorique, arbre décisionnel pour la proposition d'une alternative (Annexe 18)) mais a surtout permis d'en identifier un certain nombre qui nécessitent pour leur développement un travail collaboratif avec l'IFSI, les cadres de santé, les facultés et les autorités. En effet, pour permettre l'efficience et l'acceptabilité de ces outils, l'implication des différents acteurs est nécessaire dans leur construction. Par ailleurs, les outils ne doivent pas se limiter à la création de supports statiques mais doivent faire l'objet d'une évaluation régulière.

De plus, il ne faut pas oublier que cette formation ne doit pas s'arrêter aux personnels de santé mais doit inclure les parents qui sont les acteurs principaux dans la bonne observance du traitement de leurs enfants.

Au regard des difficultés rencontrées par les prescripteurs et les infirmières, la pharmacie semble relativement peu sollicitée. Cependant, la mise en place de la prescription connectée permettra aux pharmaciens d'identifier plus facilement les problèmes rencontrés lors de la prescription et de l'administration des médicaments. L'activité de pharmacotechnie est indispensable à la mise en place d'alternatives pouvant répondre à ces difficultés. Le temps impartis à la réalisation de cette activité devra être réorganisé afin de pouvoir répondre à cette demande grandissante.

BIBLIOGRAPHIE

1. **EMA.** Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.

2. **EMA**. Reflection paper : formulation of choice for the paediatric population. 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

3. **Atret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP.** L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Archives de pédiatrie.* 2006, Vol. 13, pp. 181 – 185.

4. **Ablard C., Durand D., Jean-Pastor MJ, Grene-Lerouge N, Cardona F, Maison P.** Management of Medication Errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs. 2013.

5. **WHO.** Development of paediatrics medicines: pharmaceutical development. Point to consider. 2008. http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/PaediatricMedicinesPharmDevelopment_QAS08_257_29022008.pdf.

6. **Pharmacopée Européenne 8.6.** 2013.

7. **DHOS.** Etude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissement de santé. 2009. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf.

8. **HAS.** Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration. 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments.

9. **SFPC, Centre Omédit Haute Normandie.** Liste nationale sur les médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules. 2015. http://www.sfpc.eu/fr/comite-scientifique/301-mise-a-disposition-d-une-liste-natiionale-sur-les-medicaments-per-os-concernnat-l-ecrasement-des-comprimes-et-l-ouverture-des-gelules-methode.html.

10. **SFPC.** *PEDIAD : Observation du mésusage du médicament en pédiatrie : les leçon à en tirer ?. Compte-rendu de l'atelier de Pharmacie Clinique Pédiatrique du 26 juin 2002.* 2002. http://fredmille.pagesperso-orange.fr/publication/pediatrie260602.pdf.

11. **EMA.** Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137023.pdf.

12. **Graham S, Turner M.** European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE). *Infants.* 2011, Vol. 7, 6, pp. 196-199.

13. **EMA.** Questions and Answers on Benzoic acid and Benzoates in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162031.pdf.

14. **EMA**. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf.

15. **Marek E, Kraft W.** Ethanol Pharmacokinetics in Neonates and Infants. *Current Therapeutic Research.* 2014, Vol. 76, pp. 90-97.

16. **AFSSAPS.** *Listes des Excipients à Effet notoire. Mise à Jour de la liste selon le guideline européen 2003.* 2009. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf.

17. **CCTV.** Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant. 2006. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/rapport_ethanol_CCTV_2006.pdf.

18. **Barnes LA, Mauer AM, Holliday MA, et al.** Commentary on breast-feeding and infants formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics.* 1976, Vol. 57, pp. 278-285.

19. **Book ls, herbs JJ, Atherthon SO et al.** Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula. *Jouran of Pediatrics.* 1975, Vol. 87, pp. 602-605.

20. **Pflieger M, Bertram D.** ICH E11: développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon. *Archive de Pédiatrie.* 2014, Vol. 21, pp. 1129 – 1138.

21. **ANSM.** http://ansm.sante.fr/Activités/Medicaments-en-pediatrie. [Online]

22. **ANP.** *Recommandations médicaments pédiatriques.* 2012. http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf.

23. **JOFR.** *Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.* 2011.

24. **AFSSAPS.** Bonnes Pratiques de Préparations. 2007. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf.

25. **CSP**. Article L. 5121-1.

26. **CSP**. Article R. 5126-8.

27. **JORF.** Arrêté du 14 novembre 2014 fixant la liste des préparations pouvant présenter un risque pour la santé. 2014.

28. **DGOS.** *Circulaire CIR 58-2008.* 2008.

29. **CSP.** Article R.5126-104.

30. **ANSM.** *Résume du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'afssaps (période janvier 2008/Janvier 2010).* 2010. http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Declaration-des-preparations-hospitalieres/(offset)/3.

31. **Bay M, Saint-Louis C, Dupuis A.** Les préparations buvables en pédiatrie. *Actualités pharmaceutiques hospitalières.* 2011, 26, pp. 20-24.

32. **Fontan JE, Mille F., Brion F.** L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Archives de Pédiatries.* 2004, Vol. 11, pp. 1173-1184.

33. **Gouyon JB, Cransac A, Sgro C.** Prévention des erreurs médicamenteuses en néonatologie: de la prescription à l'administration. *Archives de Pédiatrie.* 2012, Vol. 19, pp. 976-983.

34. **FDA.** Center for Drug Evaluation and Research Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacolgy. 2011.

35. **Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK and al.** Randomized, doubled-blind, controlled trial of long term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. 1989, Vol. 115, 4, pp. 615-620.

36. **Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AFA and al.** Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Archives of Diseases in Chilhood.* 2013, Vol. 98, pp. 725-731.

37. **HUG.** Administration de produits injectables par voie orale ou entérale. janvier 2015. http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/admin_injperos.pdf.

38. **EMA.** Questions & answers on propylene glycol and esters in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use'. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500177945.pdf.

39. **DGOS.** Instruction du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques d'organisation. 2015. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-04/ste_20150004_0000_0056.pdf.

ANNEXES

Annexe 1 : Calcul de la concentration sanguine théorique d'éthanol après ingestion d'une dose connue d'éthanol

$$\text{Concentration sanguine d'éthanol théorique (g/L)} = \frac{\text{Quantité d'éthanol ingérée (g)}}{\text{Volume de distribution (L/kg) X Poids (kg)}}$$

Volume de distribution : 0,6 L/kg (par mesure de précaution, cette valeur permet de surestimer le taux d'alcoolémie chez les enfants)

Quantité d'éthanol ingérée (g) : degré alcoolique (g/mL) X volume de médicaments ingéré (mL)

Degré alcoolique (g/ 100 mL) : degré alcoolique (mL/ 100 mL) X densité de l'éthanol (g/mL) X 100

Densité de l'éthanol : 0,789

Annexe 2: Mentions obligatoires proposées par l'EMA dans le cadre de la révision des recommandations concernant la présence d'éthanol dans les médicaments. (2014)

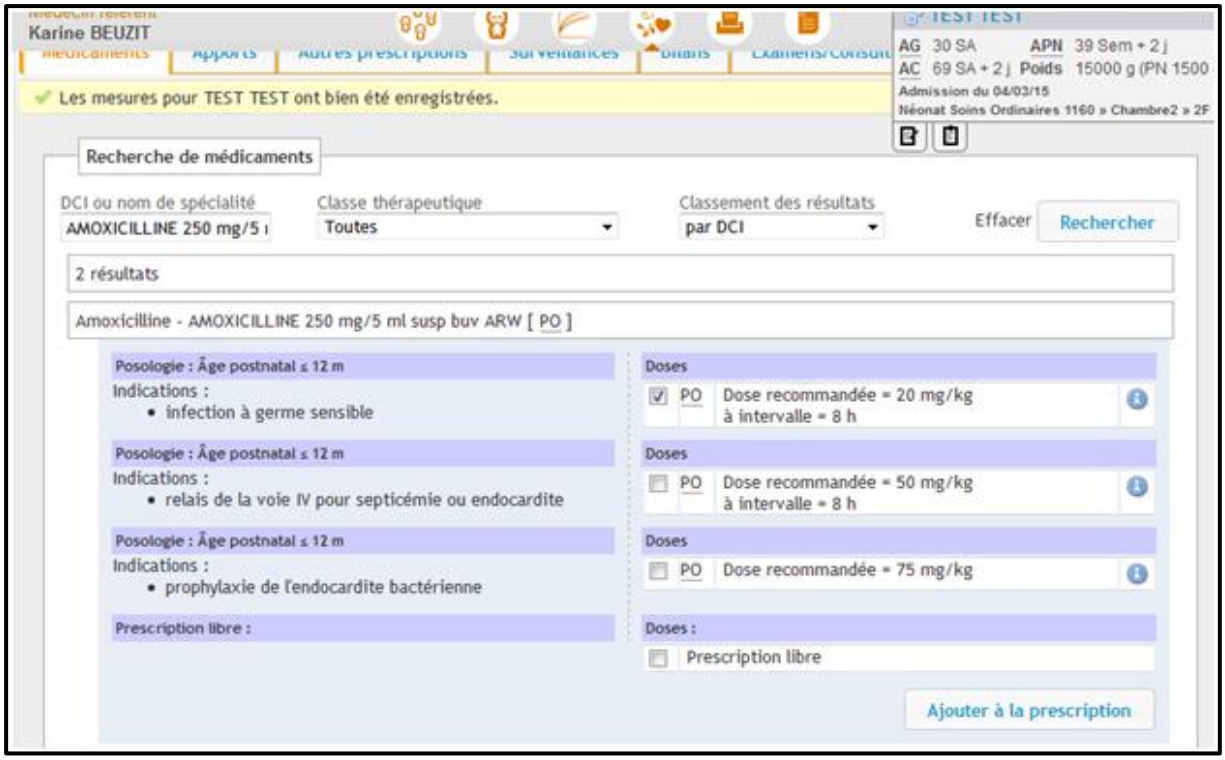
Dose administrée	Mentions obligatoires	Interprétations (professionnels de santé)
1 à 6 mg/kg/jour	« Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), nécessaires à la formulation du médicament » ; « Ce médicament contient … mg par dose » ; « La faible quantité d'alcool contenu dans ce médicament n'a aucun effets en cas d'administration quotidienne »	Les doses d'éthanol sont considérées comme dépourvues de risque pour l'enfant car elles sont responsables d'une concentration sanguine d'éthanol semblable à la concentration endogène de 1,5 mg/L.
6 à 75 mg/kg/jour	« Ce médicament contient … mg par dose » ; « La dose recommandée de ce médicament <…> augmente votre concentration sanguine d'éthanol à … mg/L, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose. » « Demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser ce médicaments chez votre enfants de moins de 6 ans » « Effets de l'alcool chez l'enfant de moins de 6 ans peut entrainer une somnolence, des changemnts comportementaux et un défaut de concentration et de participation scolaire » « Les encadrants (par exemple les professeurs) doivent être vigilant si l'enfant pratique une activité sportive »	Il est nécessaire d'évaluer la concentration d'éthanol théorique quotidienne pendant toute la durée du traitement La concentration d'éthanol théorique ne doit pas excéder 0,01 g/L chez l'enfant de moins de 6 ans. Chez le nourrisson (< 2 ans) et chez les enfants de 2 à 5 ans, l'utilisation de l'éthanol doit être justifiée en raison de l'immaturité enzymatique, du risque potentiel d'accumulation et du manque d'information concernant l'intoxication chronique. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué.
>75 mg/kg/jour	« Ce médicament contient … mg par dose » ; « La dose recommandée de ce médicament <…> augmente votre concentration sanguine d'éthanol à … mg/L, ce qui équivaut à ... ml de bière, ... ml de vin par dose. » « Ne pas associer ce médicament à d'autres médicaments, aliments ou boissons contenant de l'alcool » « En raison de sa concentration d'éthanol, ce médicament ne doit pas être donner aux enfants < 6 ans » « La prise de ce médicament chez votre enfant (6 à 11 ans) peut affecter ses performances, notamment scolaires »	Il est nécessaire d'évaluer la concentration d'éthanol théorique quotidienne pendant toute la durée du traitement La concentration d'éthanol théorique ne doit pas excéder 0,125 g/L chez l'enfant de plus de 6 ans. Eviter, si possible, l'utilisation chronique du médicament (< 2 semaines) Si possible, respecter un intervalle de 4 heures entre 2 prises

Annexe 3 : Préparations hospitalières figurant au formulaire national

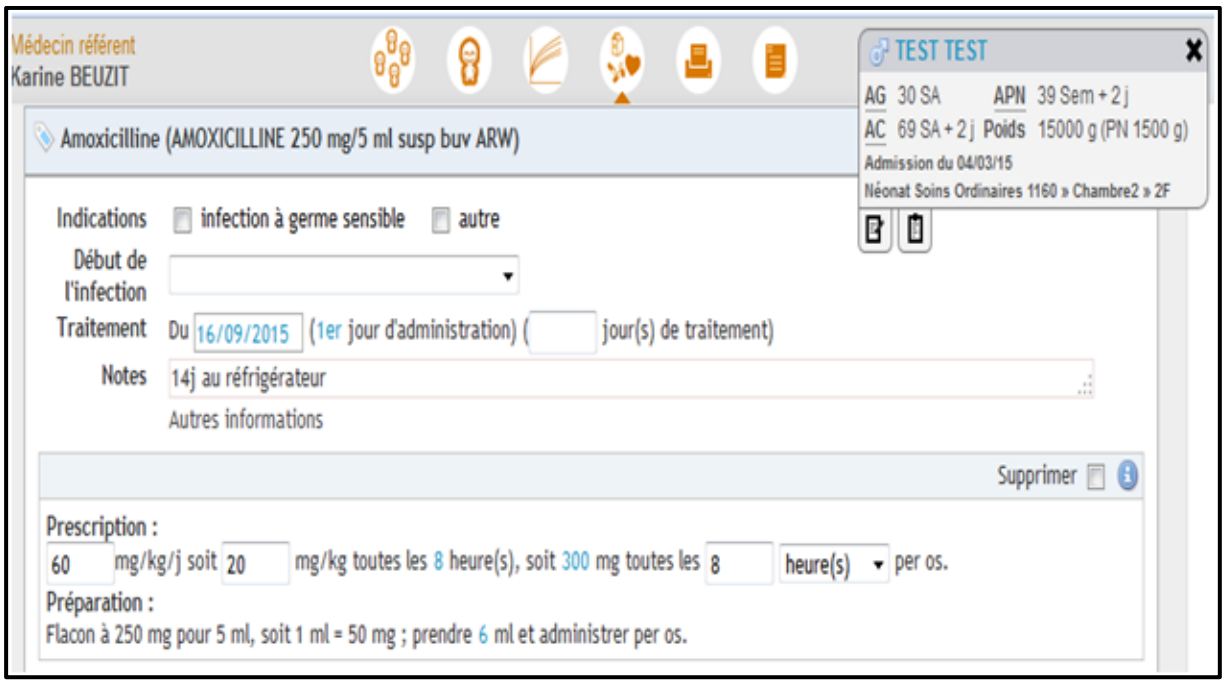
ALCOOL COLORÉ AU BLEU PATENTÉ V (60 pour cent V/V)
ALCOOL IODÉ À 1 POUR CENT
BÂTONS AU NITRATE D'ARGENT À 633 mg / g
CÉRAT COSMETIQUE (Cold cream)
CÉRAT DE GALEN
CÉRAT DE GALIEN MODIFIÉ
CÉRAT GLYCÉRINÉ
COLLODION
COMPRIMÉS PLACEBO À USAGE THÉRAPEUTIQUE
CRÈME OLÉOCALCAIRE
GÉLULES DE BICARBONATE DE SODIUM (0,125 g – 0,25 g – 0,5 g – 1 g) *
GÉLULES DE CARMIN DE COCHENILLE *
GÉLULES DE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE (10 mg à 200 mg) *
GÉLULES DE CHLORURE DE SODIUM (0,5 g – 1 g) *
GELULES DE SPIRONOLACTONE (0,5 mg à 25 mg) *
GELULES PLACEBO A USAGE THERAPEUTIQUE
GLYCEROLÉ A L'OXYDE DE ZINC
GLYCEROLÉ D'AMIDON
LINIMENT CALCAIRE *
MÉLANGE DE BONAIN
MÉLANGES POUR TISANES POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES
PÂTE À L'OXYDE DE ZINC *
PÂTE ZINCIQUE À L'EAU
POMMADE À L'ACIDE SALICYLIQUE
POMMADE À L'ARGENT COLLOÏDAL
POMMADE À L'OXYDE DE ZINC *
POMMADE CAMPHRÉE (10 POUR CENT – 20 POUR CENT)
POMMADE CUPRO-ZINCIQUE
POTION GOMMEUSE
PRÉPARATION SIMPLIFIÉE DE SOLUTIONS ÉTHANOLIQUES DE TITRE PPROPRIÉ
SIROP PLACEBO À USAGE THÉRAPEUTIQUE
SIROP SIMPLE
SOLUTION D'ACÉTATE BASIQUE DE PLOMB
SOLUTION BUVABLE DE GLYCEROL A 0,644 g/mL
SOLUTION STÉRILE DE CÉFUROXIME Á 10 mg/mL POUR INJECTION INTRACAMÉRULAIRE
SUSPENSION A L'ACÉTATE BASIQUE DE PLOMB POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Préparations hospitalières destinées à l'usage pédiatriques*

Annexe 4: Copie d'écran de la page de prescription dans le Logiciel Logipren™



Annexe 5: Copie d'écran de la page de préparation et d'administration dans le Logiciel Logipren™



Annexe 6: Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments – Administration chez l'enfant (1/2)

Fiche 2. **Administration chez l'enfant**

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 (10).
- **La bonne voie**, en particulier pour l'insuline, avec comme facteur principal, la confusion entre les différents accès intraveineux (11).
- **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 (10,12-17)

- **L'hygiène** porte sur
  - Les mains.
  - Les locaux (la chambre).
  - Les équipements.
  - La tenue professionnelle.
  - 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, notamment si PUI pour l'HAD.
  - 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** pour
  - 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 et l'entourage de l'enfant

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 seringues
Double vérification

Annexe 7: Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments – Administration chez l'enfant (2/2)

Préconisations selon les formes (14,18)

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 ou dans un endroit sécurisé à domicile, HAD
- 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 ½ ou du ¼ 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,
- Lorsque la préparation est faite à domicile, s'isoler ou veiller à s'aménager un espace au calme, HAD
- 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.

Annexe 8 : Validation de la méthode de dosage de la spironolactone par HPLC

VALIDATION DE METHODES QUANTITATIVES

Nom de la molécule: Spironolactone

Répétabilité (intra-day):

Contrôles Niveaux Concentrations (µg/mL)	CQ Bas 20 (19-21)	CQ Haut 80,0 (76-84)	Date fabrication contrôles	Appareillage
C1	19,5	78,3	23/07/2013	
C2	19,9	78,7		
C3	19,9	77,6		
C4	20,1	77,4		
C5	19,8	76,4		
C6	20,5	75,2		
Moyenne	**19,96**	**77,25**		
SD	**0,33**	**1,29**		
CV %	**1,66**	**1,67**		
Admisibilité	**5%**	**5%**		

Reproductibilité (inter-day):

Contrôles Niveaux Concentrations (µg/mL)	CQ Bas 20 (19-21)	CQ Haut 80,0 (76-84)	Date fabrication contrôles	Appareillage
C1	20,4	79,6	20/07/2013	
C2	22,7	84,9	23/07/2013	
C3	19,5	79,7	24/07/2013	
C4	21,1	87,8	25/07/2013	
C5	20,4	85,4	30/07/2013	
C6	21,2	80,3	20/07/2013	
Moyenne	**20,9**	**82,9**		
SD	**1,1**	**3,5**		
CV %	**5,24**	**4,22**		
Admisibilité	**5%**	**5%**		

Justesse de la méthode (répétabilité et reporductibilité)

Contrôles Niveaux Concentrations (µg/mL)	CQ Bas 20 (19-21)	CQ Haut 80,0 (76-84)
C1 intra day	19,5	78,3
C2 intra day	19,9	78,7
C3 intra day	19,9	77,6
C4 intra day	20,1	77,4
C5 intra day	19,8	76,4
C6 intra day	20,5	75,2
C1 intrer day	20,4	79,6
C2 intrer day	22,7	84,9
C3 intrer day	19,5	79,7
C4 intrer day	21,1	87,8
C5 intrer day	20,4	85,4
C6 intrer day	21,2	80,3
Moyenne	**20,4**	**80,1**
valeur théorique	**20,00**	**80,0**
Biais %	**2,1**	**0,1**
Admisibilité	**5%**	**5%**

Limite de quantification: Voir résultats CQ bas

Linéarité

Gamme reproductibilité n°1:
date: 23/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	0,94
50	-3,10
25	-3,37
12,5	2,80

Nb de points éliminés
r2 0,9991

Gamme reproductibilité n°2
date: 20/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	1,10
50	-3,94
25	-2,46
12,5	2,73

Nb de points éliminés
r2 0,9989

Gamme reproductibilité n°3
date: 23/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	0,93
50	-3,52
25	0,07
12,5	-3,40

Nb de points éliminés
r2 0,9991

Gamme reproductibilité n°4
date: 24/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	7,032634936
50	-3,751318809
25	-6,992996155
12,5	-19,63377343

Nb de points éliminés
r2 0,9997

Gamme reproductibilité n°5
date: 25/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	-0,130810745
50	0,624555378
25	0,648104992
12,5	-4,186434441

Nb de points éliminés
r2 0,9999

Gamme reproductibilité n°6
date: 30/07/2013

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
100	0,640148971
50	-1,082483668
25	-3,660785152
12,5	-9,037181757

Nb de points éliminés
r2 0,9989

Annexe 9 : Validation de la méthode de dosage de l'hydrochlorothiazide par HPLC

VALIDATION DE METHODES QUANTITATIVES

Nom de la molécule: Hydrochlorothiazide

Répétabilité (intra-day):

Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3		
Niveaux	Bas	Moyen	Haut	Date fabrication contrôles	Appareillage
Concentrations (µg/mL)	12	20,0	25,0		
	(11,4-12,6)	(19-21)	(23,75-26,25)		
C1	11,75	19,43	25,01	09/09/2014	
C2	11,74	19,51	24,97	09/09/2014	
C3	11,43	19,60	24,88	09/09/2014	
C4	11,63	19,13	24,57	09/09/2014	
C5	11,69	19,38	24,82	09/09/2014	
C6	12,10	19,58	25,32	09/09/2014	
Moyenne	**11,72**	**19,44**	**24,93**		
Ecart-type	**0,22**	**0,17**	**0,25**		
CV %	**1,87**	**0,89**	**0,99**		
Admisibilité	**5%**	**5%**	**5%**		

Reproductibilité (inter-day):

Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3		
Niveaux	Bas	Moyen	Haut	Date fabrication contrôles	Appareillage
Concentrations (µg/mL)	12	20,0	25,0		
	(11,4-12,6)	(19-21)	(23,75-26,25)		
C1	11,8	20,9	26,0	20/08/2014	
C2	11,8	19,2	24,1	08/09/2014	
C3	11,7	20,2	24,4	10/09/2014	
C4	12,3	20,4	25,4	15/09/2014	
C5	11,4	20,1	25,5	17/09/2014	
C6	12,2	20,6	25,5	30/09/2014	
Moyenne	**11,9**	**20,2**	**25,1**		
Ecart-type	**0,3**	**0,6**	**0,7**		
CV %	**2,78**	**2,87**	**2,87**		
Admisibilité	**5%**	**5%**	**5%**		

Justesse de la méthode (répétabilité et reporductibilité)

Contrôles	CQ1	CQ2	CQ3
Niveaux	Bas	Moyen	Haut
Concentrations (µg/mL)	12	20,0	25,0
	(11,4-12,6)	(19-21)	(23,75-26,25)
C1 intra day	11,75	19,43	25,01
C2 intra day	11,74	19,51	24,97
C3 intra day	11,43	19,60	24,88
C4 intra day	11,63	19,13	24,57
C5 intra day	11,69	19,38	24,82
C6 intra day	12,10	19,58	25,32
C1 intrer day	11,8	20,9	26,0
C2 intrer day	11,8	19,2	24,1
C3 intrer day	11,7	20,2	24,4
C4 intrer day	12,3	20,4	25,4
C5 intrer day	11,4	20,1	25,5
C6 intrer day	12,2	20,6	25,5
Moyenne	**11,8**	**19,8**	**25,0**
valeur théorique	**12,00**	**20,0**	**25,0**
Biais %	**-1,7**	**-0,8**	**0,1**
Admisibilité	**5%**	**5%**	**5%**

Limite de quantification: Voir résultats CQ1

Linéarité

Gamme répétabilité:
date: 09/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	1,377467248
24	0,098438976
20	-3,798554345
14	1,036114689
12	1,248007113
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°1:
date: 20/08/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	3,766153902
24	-0,786171888
20	-3,32239014
14	-4,179035714
12	-2,44296604
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°2
date: 08/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	-0,47385238
24	-0,596498954
20	1,365813625
14	0,227461415
12	0,862307572
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°3
date: 10/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	-0,32599638
24	0,582936385
20	-0,302621725
14	0,606724989
12	-0,515990734
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°4
date: 15/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	1,423267559
24	-1,170258038
20	1,522363662
14	-2,499731821
12	-3,894207285
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°5
date: 17/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	0,969587493
24	-0,350996757
20	-1,509886459
14	0,796501026
12	-0,76488143
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Gamme reproductibilité n°6
date: 30/09/2014

Conc. (µg/mL)	% ecart entre Conc. Théoriques et Conc. Regréssion
28	-0,993333549
24	0,703168942
20	0,790284875
14	-1,296314013
12	2,164659929
Nb de points éliminés	0
r2 = 1,00	

Annexe 10: Mode opératoire du dosage de la spironolactone par HPLC.

PHARM-LABO-MO-01	Pôle Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie	Page : 1/1 Date : Août 2013
Version n° 03	Dosage de la spironolactone par HPLC	

REACTIFS :

Spironolactone	COOPER
Methanol HPLC grade	VWR CHEMICALS
Eau distillée	

CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES :

Détecteur :	UV fixe λ = 238 nm
Colonne :	Purospher® 5 µm RP-18 endcapped MERCK (150 x 4.6 cm) M
Phase mobile:	70% Methanol 30% Eau distillée
Débit :	1 mL/min
Volume d'injection :	10 µL
Run time : 7 min	

SOLUTION ETALON :

Préparation extemporanée de la Solution Mère de Dosage à 100 µg/mL : peser 10 mg de poudre de spironolactone et dissoudre dans 100 mL de methanol dans une fiole jaugée.

GAMME ETALON :

Dans des tubes Ependorf 1,5 ml, diluer géométriquement la SM avec du méthanol (600 µL + 600 µL).

µg/mL	T100	T50	T25	T12.5	T0
SM = 100µg/mL	600 µL SM	600 µL SM	600 µL T50	600µL T25	
Méthanol		600µL	600µL	600µL	600 µL

VORTEX tous les Ependorf 30 secondes à chaque étape de la dilution.
Effectuer d'abord la dilution et transférer 600µL de chaque Ependorf dans les vials.
Injecter 10 µL.

CONTROLE DE QUALITE :

Un contrôle interne à 50 µg/mL, est réalisé au laboratoire par une personne autre que la personne réalisant le dosage.

Préparation extemporanée du contrôle qualité de spironolactone à 50 µg/mL : peser 10 mg de poudre de spironolactone et dissoudre dans 200 mL de méthanol dans une fiole jaugée. Transférer 600µL dans un vial.

Annexe 11: Mode opératoire du dosage de l'hydrochlorothiazide par HPLC.

PHARM-LABO-MO-	Pôle Pharmacie et Santé Publique Service Pharmacie	Page : 1/3 Date : Novembre 2014
Version n° 01	Dosage de l'hydrochlorothiazide par HPLC	

REACTIFS :

Hydrochlorothiazide	COOPER
Méthanol HPLC grade	VWR CHEMICALS
Eau distillée	

CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES :

Détecteur :	UV fixe λ = 224 nm
Colonne :	Purospher® 5 µm RP-18 endcapped MERCK (150 x 4.6 cm) M
Phase mobile :	20% Méthanol 80% Eau distillée Acide acétique 1M qsp pH = 4,5
Débit :	1,5 mL/min
Volume d'injection :	10 µL
Run time : 10 min	

SOLUTION ETALON :

Préparation extemporanée de la Solution Mère de Dosage à 100 µg/mL : peser 10 mg de poudre d'hydrochlorothiazide et dissoudre dans 10 mL de méthanol dans une fiole jaugée, puis diluer au 1/10ème avec de l'eau distillée (prendre 1 mL de solution à 1mg/mL, qsp 10 mL avec de l'eau distillée dans une fiole jaugée).

GAMME ETALON

Dans des tubes Ependorf 1,5 mL, diluer la SM avec de l'eau distillée

µg/ml	28	24	20	14	12	0
SM = 100µg/ml	280 µL	240 µL	200 µL	140 µL	120 µL	0 µL
Eau distillée	720 µL	760 µL	800 µL	860 µL	880 µL	1000 µL

VORTEXER tous les Ependorf 30 secondes à chaque étape de la dilution.
Effectuer d'abord la dilution et transférer 750µL de chaque Ependorf dans les vials.
Injecter 10 µL.

CONTROLE DE QUALITE :

Un contrôle interne à 20 µg/mL, est réalisé au laboratoire par une personne autre que la personne réalisant le dosage.

Préparation extemporanée du contrôle qualité d'hydrochlorothiazide à 20 µg/mL : peser 10 mg de poudre d'hydrochlorothiazide et dissoudre dans 10 mL de méthanol dans une fiole jaugée. Puis diluer au 1/50ème dans de l'eau disillée : diluer 200 µL de la solution mère de contrôle à 1mg/mL dans 10 mL d'eau distillée dans une fiole jaugée. Mettre 750 µL de la solution à 20 µg/mL dans un vial.

[Tapez un texte]

Annexe 12: Validation de la méthode de dosage par l'osmomètre VAPRO Modèle 5600

VALIDATION DE METHODES QUANTITATIVES

Osmolalité

Répétabilité (intra-day):

Contrôles Niveaux Osmolalité (mmol/kg)		CQ1 Bas 100 (95-105)	CQ2 Moyen 290 (276-305)	CQ3 Haut 1000 (950-1050)	Date fabrication contrôles	Appareillage
C1	16/07/2015	98	283	1007		
C2		97	289	1009		
C3		95	286	1010		
C4		93	283	1011		
C4		94	286	1011		
C6		92	285	1012		
Moyenne		**94,83**	**285,33**	**1010,00**		
SD		**2,32**	**2,25**	**1,79**		
CV %		**2,44**	**0,79**	**0,18**		
Admisibilité		**5%**	**5%**	**5%**		

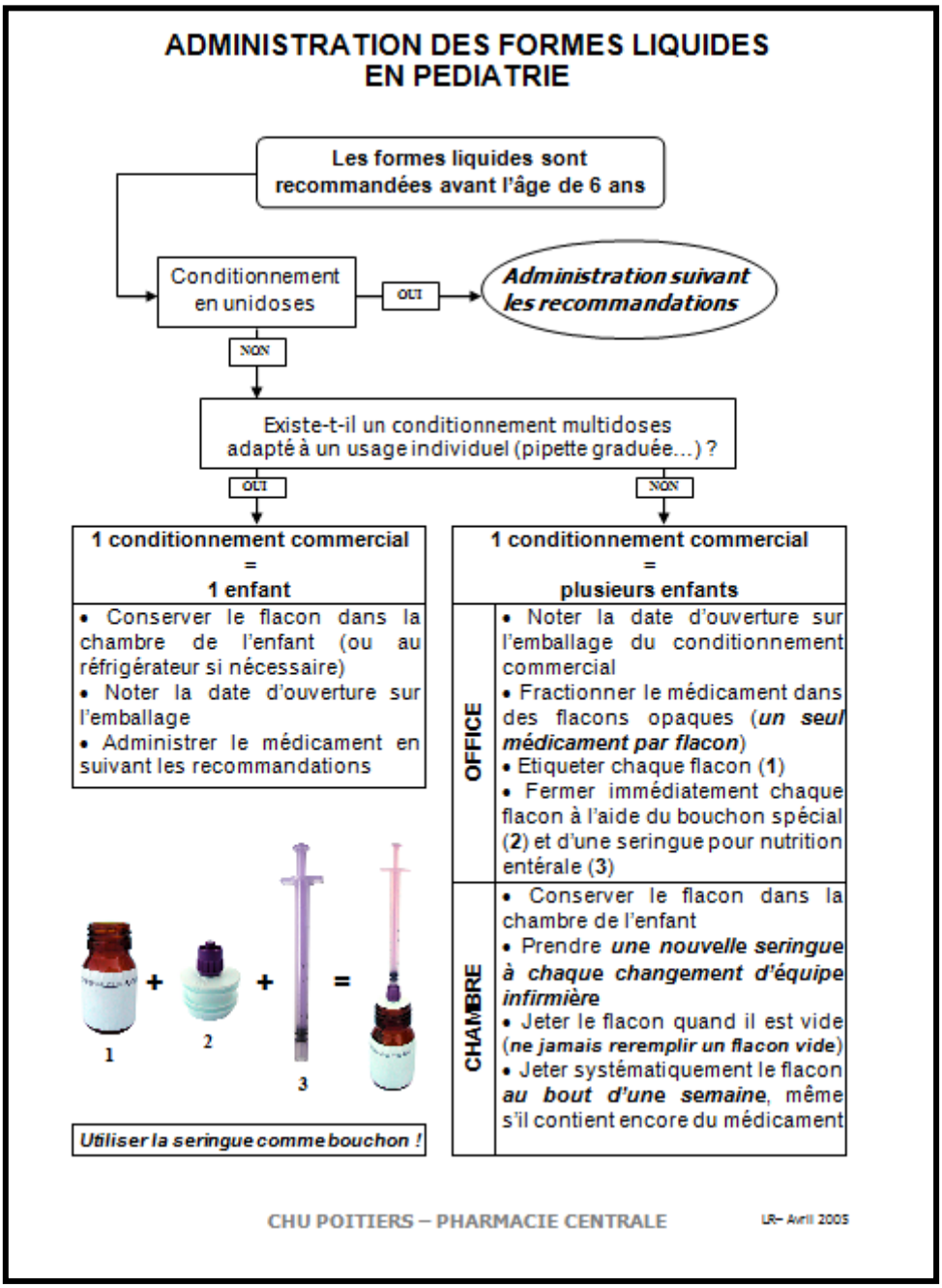
Reproductibilité (inter-day):

Contrôles Niveaux Osmolalité (mmol/kg)		CQ1 Bas 100 (95-105)	CQ2 Moyen 290 (276-305)	CQ3 Haut 1000 (950-1050)	Date fabrication contrôles	Appareillage
C1	16/07/2015	94,8	285,3	1010,0		
C2	27/07/2015	104,0	292,0	1006,0		
C3	28/07/2015	105,0	300,0	1018,0		
C4	29/07/2015	102,0	292,0	1002,0		
C5	30/07/2015	106,0	294,0	1004,0		
C6	31/07/2015	103,0	288,0	1003,0		
Moyenne		**102,5**	**291,9**	**1007,2**		
SD		**4,5**	**5,1**	**6,0**		
CV %		**4,37**	**1,74**	**0,60**		
Admisibilité		**5%**	**5%**	**5%**		

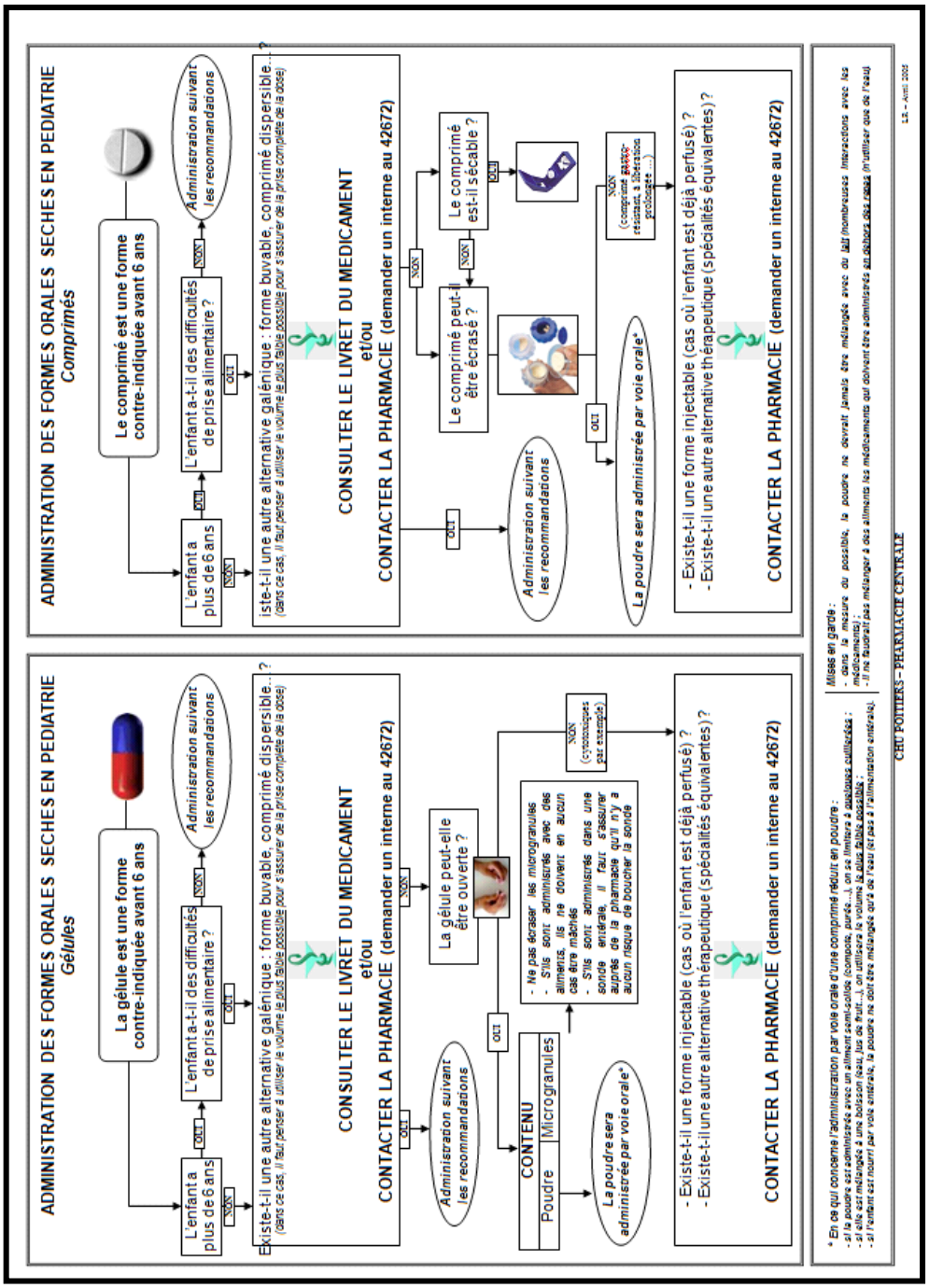
Justesse de la méthode (répétabilité et reporductibilité)

Contrôles Niveaux Osmolalité (mmol/kg)	CQ1 Bas 100 (95-105)	CQ2 Moyen 290 (276-305)	CQ3 Haut 1000 (950-1050)
C1 intra day	98	283	1007
C2 intra day	97	289	1009
C3 intra day	95	286	1010
C4 intra day	93	283	1011
C5 intra day	94	286	1011
C6 intra day	92	285	1012
C1 intrer day	94,8	285,3	1010,0
C2 intrer day	104,0	292,0	1006,0
C3 intrer day	105,0	300,0	1018,0
C4 intrer day	102,0	292,0	1002,0
C5 intrer day	106,0	294,0	1004,0
C6 intrer day	103,0	288,0	1003,0
Moyenne	**98,7**	**288,6**	**1008,6**
valeur théorique	**100**	**290**	**1000**
Biais %	**-1,4**	**-0,5**	**0,9**
Admisibilité	**5%**	**5%**	**5%**

Annexe 13: Procédure d'administration des formes liquides en pédiatrie disponible sur le CHU de Poitiers



Annexe 14: Procédure d'administration des formes solides en pédiatrie disponible sur le CHU de Poitiers



Annexe 15: Tableau de calcul des éthanolémies théoriques après administration d'une dose journalière

Formes orales liquides: Calcul de l'éthanolémie théorique

Patient

Date	03/08/2015
Nom	
Prénom	
Date de naissance (JJ/MM/AA)	02/04/2015
Age (ans)	1
Age (mois)	6
Poids (kg)	4,69

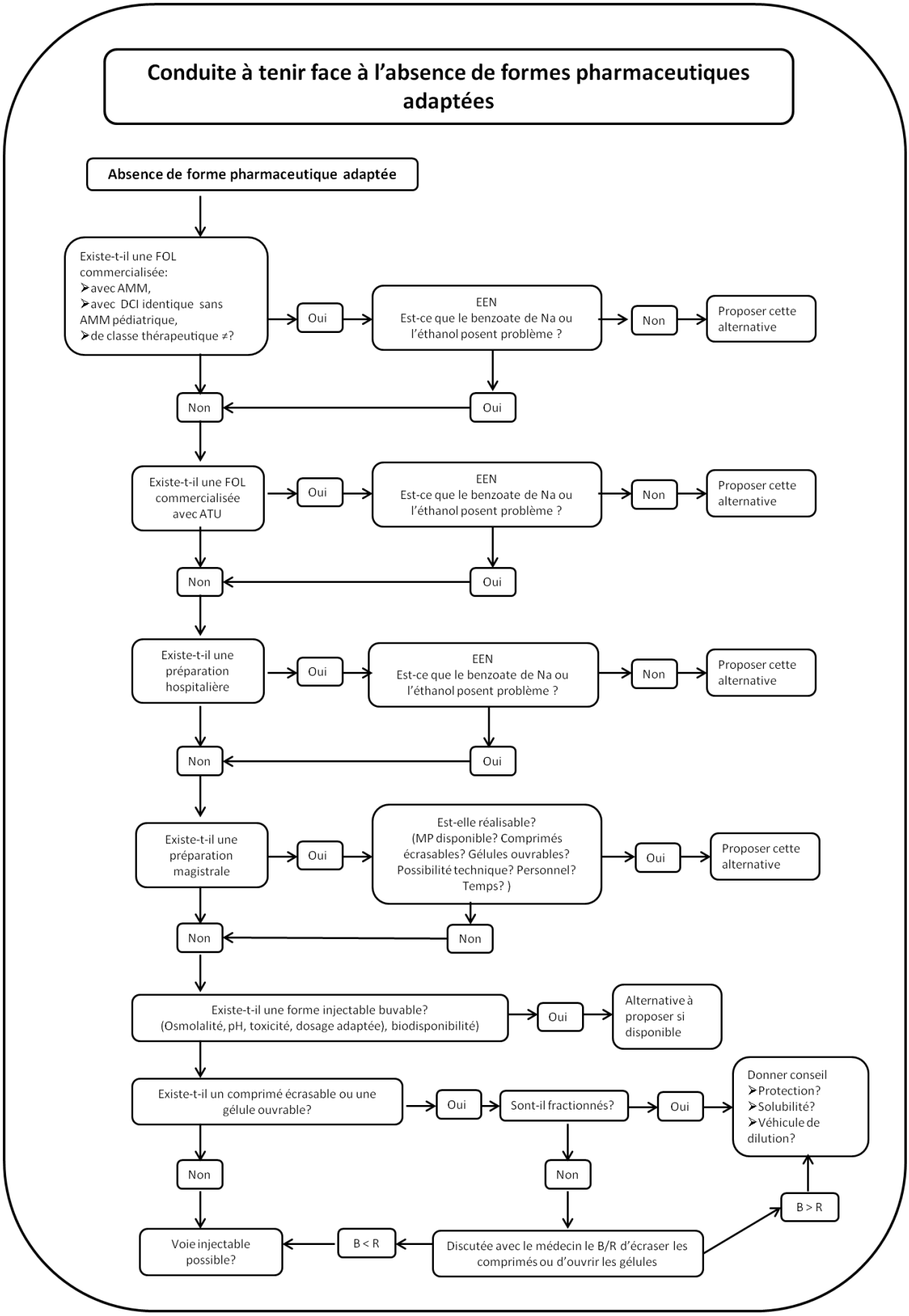
[C] < 0,0015 g/L	Tolérée chez tous les enfants
0,0015 g/L < [C] < 0,01 g/L	Tolérée chez les enfants < 6 ans
0,01 g/L < [C] < 0,125 g/L	Tolérée chez les enfants > 6 ans
[C] > 0,125 g/L	Non tolérée chez les enfants > 6 ans

Médicament	DCI	Dose quotidiennepr escrite	Unité	Volume prescrit (mL)	Degré (%)	Alcoolémie théorique (g/L)	Source	Logipren
SECTRAL® 40mg/mL	Acébutolol		mg	0,0	9,9	0,000	RCP	
UN-ALFA®	Alfacalcidol		µg	0,0	12,5	0,000	Laboratoire	X
THERALENE® 40mg/mL	Alimémazine		mg	0,0	11	0,000	Thériaque	
LAROXYL® 40mg/mL	Amitryptiline		mg	0,0	11,9	0,000	Notice	
FUNGIZONE® 10 mg/mL	Amphotéricine B		mg	0,0	0,5	0,000	RCP	X
LARGACTIL® 40mg/mL	Chlorpromazine		mg	0,0	12	0,000	Notice	X
NEORAL® 100 mg/mL	Ciclosporine		mg	0,0	12	0,000	Notice	
TERCIAN® 40mg/mL	Cyamémazine		mg	0,0	12	0,000	Notice	
PROGLYCEM® 50mg/mL	Diazoxide		mg	0,0	7,25	0,000		
VALIUM® 10mg/mL	Diazepam		mg	0,0	40	0,000	Notice	
DIGOXINE NATIVELLE® 5µg/mL	Digoxine		µg	0,0	80	0,000	Notice	X
FERROSTRANE® 0,68%	Fer		mg	0,0	0,13	0,000	RCP	X
LASILIX® 10mg/mL	Furosémide		mg	0,0	11,7	0,000	RCP	X
ATARAX® 2mg/mL	hydroxyzine		mg	0,0	0,13	0,000	Notice	
NOZINAN® 40mg/mL	Lévomépromazine		mg	0,0	16	0,000	RCP	
L-THYROXINE® 150µg/mL	Lévothyroxine		µg	0,0	24,2	0,000	RCP	X
KALETRA® 80/20 mg/mL	Lopinavir + ritonavir		mg	0,0	42,4	0,000	RCP	X
VOGALENE® 4 mg/mL	Métopimazine		mg	0,0	10,8	0,000	RCP	X
FLAGYL® 40mg/mL	Métronidazole		mg	0,0	1	0,000	RCP	X
MYCOSTATINE® 100000/mL	Nystatine		mL	0,0	1	0,000	Notice	X
ORACILLINE® 250 000 UI/5mL	Oracilline		UI	0,0	0,5	0,000	BCB	
TRILEPTAL® 60mg/mL	Oxcarbazepine		mg	0,0	1,1	0,000	Thériaque	
KANEURON® 5,4%	Phenobarbital		mg	0,0	63	0,000	RCP	
SOLUPRED® 1 mg/mL *	Prednisolone		mg	0,0	4	0,000	RCP	X
SYPROL® 5 mg/5mL	Propranolol		mg	0,0	0,12	0,000	RCP	X
NORVIR® 80 mg/mL	Ritonavir		mg	0,0	43,2	0,000	RCP	
						0,000		

Annexe 16: Tableau de choix des anti-histaminiques dans le contexte de la contre-indication du Primalan® chez l'enfant de moins de 2 ans

Les anti-histaminiques chez l'enfant < 2ans								
Spécialités	DCI	Indications	SMR	AMM	Posologie	Dispositif d'administration/bouchon	Excipient	Bibliographie
Aerius 0,5 mg/mL Solution buvable	Desloratadine	Rhinite allergique Urticaire	Modérée	> 1 an Pas d'étude chez l'enfant < 1 ans	1 à 5 ans: 2,5mL 1X/jour 6 à 11 ans: 5mL X/jour	CM de 2,5 et 5 mL Bouchon sécurisé	Sorbitol Propylèneglycol	Handbook: 6 à 11 mois: 1 mg 1X/J (cf. étude)
Clarityne 1 mg/mL Sirop	Loratadine	Rhinite allergique Urticaire	Modérée	> 2 an Pas d'étude chez l'enfant < 2 ans	< 30kg: 10 mL 1X/J (1 CM) > 30kg: 5 mL 1X/J (1CM)	CM de 5 mL	Propylèneglycol, Benzoate de Na, saccharose, Glycérol	Pas de biblio
Primalan Sirop	Méquitazine	Rhinite allergique Urticaire	Modérée	CI chez l'enfant < 2 ans	< 40 kg: 1 CM de 2,5mL par 5 kg > 40kg: 8 CM	CM de 2,5mL	Parabens, saccharose	Pas de biblio
Virlix 10mg/mL Zyrtec 10mg/mL Solution buvable en gttes	Cétirizine	Rhinite allergique Urticaire	Modérée	> 2 an Pas d'étude chez l'enfant < 2 ans	2 à 6 ans: 2,5mg 2X/J 6 à 12 ans: 5mg 2X/J >12 ans: 10mg 1X/J	Comte-goutte Bouchon sécurisé	Glycérol Proplèneglycol Parabens	Handbook: 6 à 12 mois: 2,5 mg 1X/J (cf. étude)
Phenergan 0,1% Sirop	Prométhazine	Rhinite allergique Urticaire	Modérée	Réservé à l'enfant > 1 an	1 à 2 ans: 5 mL X2/J 2 à 5 ans: 5 mL X3/J 5 à 12 ans: 5 à 10 mL 2 à 3X/J > 12 ans: 10 à 20 mL 4X/J	Gobelet-doseur	Ethanol	Pas de biblio
Atarax sirop	Hydroxyzine	Urticaire	Modérée	> 30 mois		Pipette graduée en mL	Ethanol, saccharose, benzoate de sodium	Pas de biblio

Annexe 17: Diagramme décrivant la conduite à tenir en absence de formes pharmaceutiques adaptées



Annexe 18: Tableau des FOL contenants du propylène glycol au CHU de Poitiers

FOL contenant du propylène glycol
SECTRAL 40mg/mL
AUGMENTIN 100/25 mg/mL
WELLVONE 750mg/5mL
BETAMETHASONE 0,05%(0,5 mg/mL)
TEGRETOL 20mg/mL
OROKEN 40mg/5mL
NEORAL 100 mg/mL
RIVOTRIL 2,5 mg/mL
BACTRIM 200/40mg/5mL
AERIUS 0,5mg/mL
JOSACINE 250 mg/mL
EPIVIR 10mg/mL
L-THYROXINE 150µg/mL
ZYVOXID 100mg/5mL
KALETRA 80/20 mg/mL
DOLIPRANE 2,4 %
NOXAFIL40 mg/mL
HEMANGIOL 3,75 mg/mL
SYPROL 5mg/Ml
ROVALCYTE 50 mg/mL
HYDROSOL
UVESTEROL ADEC
UVESTEROL D

Annexe 19: Exemple de prescription imprimée à partir du logiciel Logipren™

CHU LA MILETRIE
Admission du 27/07/15
Réa infantile 1720, 1721 » Chambre 3 » 3P

Le 07/08/2015 11:51 par Mlle :

KI R N

Sexe : Masculin
Date de naissance : 27/07/2015 08h57 (1 Sem + 4 j)
Âge Gestationnel : 29 SA + 6 j
Âge Corrigé : 31 SA + 3 j
Poids : ~~1030~~ g (PN : 1015 g) 1110

MEDICAMENT(S) - Volume total des médicaments : 8,2 ml/jour (8 ml/kg/jour)

VOIE D'ADMINISTRATION : INJECTABLES

Vancomycine IVC (VANCOMYCINE 500 mg inj SDZ)

Débuté le : 02/08/15 (J6).

Dose d'entretien
40 mg/kg/j soit **1,667 mg/kg/h**, soit 1,72 mg/h en perfusion continue pendant 24 heure(s) **à 0,3 ml/h.**
PREPARATION :
Flacon à 500 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 1 ml = 50 mg ; prendre 0,82 ml et rajouter 7,38 ml de G5% ; soit 8,2 ml à perfuser en perfusion continue, **à un débit de 0,3 ml/h.**
NOTE :
squ'au 13/08 inclus si hémoc du 04/08 négative

VOIE D'ADMINISTRATION : PO

Paracétamol PO (DOLIPRANE 2,4% ss sucre buv) 6%

Débuté le : 05/08/15 (J3).

30 mg/kg/j soit **15 mg/kg toutes les 12 heure(s)**, soit 15,45 mg toutes les 12 heure(s) per os.
PREPARATION :
Flacon à 2 400 mg pour 100 ml, soit 1 ml = 24 mg ; prendre 0,6 ml et administrer per os.
NOTE :
selon EDIN, si > 4

Caféine PO (CAFEINE CITRATE 50 mg/2 ml inj et buvCPF) 4%

Débuté le : 27/07/15 (J12).

5 mg/kg/j soit **5 mg/kg toutes les 24 heure(s)**, soit 5,15 mg toutes les 24 heure(s) per os.
PREPARATION :
Ampoule à 50 mg pour 2 ml, soit 1 ml = 25 mg ; prendre 0,21 ml et administrer per os.

Vitamine D2 (ergocalciferol), Vit A,E,C PO (UVESTEROL ADEC sol buv) 1%

Débuté le : 07/08/15 (J1).

0,3 ml toutes les 24 heure(s) per os.

MEDICAMENT(S) EN VEILLE

- *VITAMINE K1 2 mg/0,2 ml nourr inj buv*

APPORT(S)

LAIT DE FEMME
ou LM 8 x 16 ml /j (120 ml/kg/j) + 2% eop (introduit le 07/08) NPT à la carte

NaCl 20% 2,4 meq/kg/j = 0,1 ml x 8/j PO -
(apports hebdo 4,5 meq/kg/j)

Signature :

Prescription validée le 07/08/2015 11:52 par
Patient : I - Admission du 27/07/15 - Réa infantile 1720, 1721 » Chambre 3 » 3P 1/4

Formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans :
Etat des lieux des difficultés rencontrées par les différents acteurs du circuit du médicament

Introduction :

Le manque de spécialités pédiatriques, reconnu par les autorités, peut obliger le médecin à prescrire des spécialités « hors AMM » de forme galénique et de formulation inadaptée. L'objectif de ce travail est d'identifier les difficultés rencontrées par les acteurs du circuit du médicament quant à la prescription, à la dispensation et à l'administration des formes orales en pédiatrie afin de pouvoir identifier et proposer des outils d'amélioration.

Matériel et Méthode :

Afin d'identifier les difficultés rencontrées par les acteurs du circuit du médicament, les études suivantes ont été menées : une étude des pratiques de prescriptions et d'administration des médicaments chez 46 enfants de moins de 6 ans, la comparaison des méthodes de fractionnement des comprimés et des sachets identifiées dans les services, l'identification des spécialités contenant du benzoate de sodium ou de l'éthanol et la mesure de l'osmolalité des formes orales liquides (FOL).

Résultats :

Ces études ont permis de montrer les difficultés rencontrées par les prescripteurs et les infirmières face à l'administration des formes orales, notamment des comprimés. Cependant, aucune des méthodes de fractionnement étudiées n'a permis d'obtenir les doses souhaitées de principe actif. Les FOL contenants du benzoate de sodium et de l'éthanol ont été identifiées. La mesure de l'osmolalité des FOL a permis d'identifier les dilutions nécessaires pour permettre une administration sécurisée.

Discussion et conclusion :

Une méconnaissance des médecins, des IDE, des préparateurs et des pharmaciens, concernant l'administration des médicaments en pédiatrie a été identifiée et nécessite la mise en place d'outils répondant à cet objectif. Ainsi, ce travail a permis d'en développer mais a surtout permis d'en identifier un certain nombre qui nécessitent pour leur développement un travail collaboratif avec l'IFSI, les cadres de santé, les facultés et les autorités.

Mots clés : Pédiatrie, Médicaments (administration des), Formes galéniques, Excipients, Préparations