

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUE

ANNEE : 2017

THESE 2017

TOU3 2000

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Clémentine CASTAING  
Née le 17 Avril 1989 à Toulouse

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

Date de soutenance :  
13 Janvier 2017

Directeur de thèse : Docteur Caroline VIARD  
Co-Directeur : Docteur Anne-Sophie PROMIS

MEMBRES DU JURY :

Président : Pr Brigitte SALLERIN - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr Caroline VIARD - Praticien Hospitalier  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Anne-Sophie PROMIS - Pharmacien Assistant Hospitalier  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr Patrice RAFFIN - Pharmacien Titulaire Officine  
4<sup>ème</sup> assesseur : Dr Frédéric EYVRARD - Pharmacien Assistant Hospitalier

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

## Remerciements

*A Brigitte SALLERIN, Présidente de ce Jury*

Vous m'avez fait le plaisir d'accepter instantanément de présider ce jury alors que votre emploi du temps est déjà extrêmement rempli.

J'ai beaucoup apprécié vos enseignements et votre façon de nous transmettre vos connaissances tout au long de mon cursus. C'était un plaisir de me rendre à vos cours.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et mon profond respect.

*A Caroline VIARD, Directeur de thèse*

Tout d'abord je tiens à te remercier pour ces 6 mois de stages à l'hôpital des enfants, j'ai appris énormément à vos côtés.

J'aimerais également te remercier de m'avoir trouvé un sujet de thèse qui m'intéressait.

Merci de me faire l'honneur de le partager avec vous.

Aujourd'hui tu es là en tant que Maître de thèse mais également Juge de ce travail qui j'espère t'aura satisfait.

Je te remercie sincèrement pour ta compétence et ta rigueur qui m'a permise d'avancer tout au long de cette thèse.

*A Anne-Sophie PROMIS, Co-Directeur de Thèse*

J'ai commencé par 3 mois de stage dans ton service au pôle enfant, ta bonne humeur et tes connaissances m'ont donné envie de recommencer... Et me voilà repartie pour 3 mois de plus et avec un sujet de thèse que tu me fais l'honneur de Co-diriger.

Je te remercie pour ton écoute, ta sagesse, ta disponibilité et le temps passé sur mon travail.

J'espère avoir la chance de te revoir par la suite.

*A Frédéric EYVRARD, Juge de cette Thèse*

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire parti de ce jury et de m'avoir fournis toutes les données nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Merci de ton aide et de ta disponibilité.

*A Patrice RAFFIN, Juge de cette Thèse*

Il va être difficile pour moi de vous remercier sans y mettre le mot Affection. Je vous remercie de m'avoir embauché et fais confiance tout au long de ces années dans votre officine.

Merci de m'avoir transmis votre expérience au quotidien, Avoir choisi votre pharmacie pour mon stage de 3ème année a été un des meilleurs choix que je n'ai jamais fait !

Je vous remercie également d'avoir accepter de faire parti de ce jury même si c'était une évidence.

Merci encore aujourd'hui d'avoir les bons conseils et d'être toujours à mes cotés.

*A Mme Denise RIBÈRE,*

Je tenais particulièrement à vous remercier de m'avoir permis de travailler dans votre officine.

Merci de m'avoir appris tant de choses et d'avoir su me transmettre la rigueur et l'empathie au comptoir.

Merci de toujours répondre présente lorsque j'ai des questions, des appréhensions et des craintes sur la suite. Avec toute mon affection, merci.

*A Isabelle,*

Isa, que ferions-nous sans toi?

Tu as toujours le sourire, tu as toujours les réponses, tu nous aiguilles, nous aide, nous chouchoute...

Pendant toutes ses années passées à la fac, tu as été pour moi une épaule attentive, tu m'as vu rire mais aussi pleurer (trop souvent même !) et tu as toujours eu les mots pour dédramatiser.

Je pense que je peux parler au nom de tous les étudiants : « Merci Isa d'être là et merci de ton soutien ».

*A Emilie & Céline*

Je vous remercie d'avoir pris le temps de me coacher, de m'aider à progresser lorsque je n'étais qu'un bébé de 3<sup>ème</sup> année.

Petites pensée pour les sportives que nous sommes, nos séances de sport entre midi et deux...

Sauf Céline qui avait toujours mal partout.

En bref, merci pour ses crises de rires et ces moments passés avec vous à la pharmacie, j'espère avoir dans le futur des collègues comme vous.

*A ma Maman,*

A toi ma Mamounette, mon double, mon modèle.

Cette thèse elle est pour toi, en remerciement de tous ce que tu (as) fais pour moi. Merci de me comprendre avant même que moi je ne sache. Merci d'être une extension de moi. Merci d'avoir fais de nous les 4 indestructibles.

*A mon Papa,*

Merci d'avoir toujours su me soutenir, me calmer, me raisonner quand j'avais peur. Merci pour toutes ses valeurs que tu nous as transmises. Merci d'être mon papa. Cette thèse est aussi pour toi, afin de te remercier d'être le pilier sans faille sur lequel je peux m'appuyer.

*A Capucine,*

Ma sœur, ma meilleure amie, mon biquet...

Merci de m'avoir subi pendant ces périodes de stress et d'exams où j'ai été très peu présente pour toi. Tu n'es plus le bébé avec qui je jouais aux Barbie.

Merci pour ce que l'on est devenus ensemble et de ce que l'on partage.

Je serai toujours là pour toi.

*A Quentin,*

Mon Amour,

Merci de m'avoir supporté tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je sais que je ne suis pas toujours facile, mais tu sais gérer à la perfection.

Merci de partager avec moi cet amour inconditionnel de la pharmacie, merci de partager mon quotidien, mes rêves et mes envies. Merci de tout accepter, même de quitter ta verdure !

Une page se tourne, la vie étudiante est dernière nous, difficile comme changement... Mais avec toi j'ai moins peur.

Merci pour tous ces moments passés, les bons comme les mauvais.

Je sais que pleins d'autres nous attendent...

Je t'aime.

*À mes Grands-parents,*

Merci pour votre soutien permanent, merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'être les meilleurs grands parents que j'aurai pu souhaiter.

Papy, désolée pour tous ces exercices de maths inachevés, au final grâce à toi et ta rigueur de prof je ne m'en suis pas trop mal sortie.

Mita, merci pour tout, j'espère rester ton astre lumineux qui éclaire ton ciel !

*À ma Famille au grand complet,*

Merci à tous de m'avoir soutenu. Nous avons de la chance d'être une famille avec des liens aussi intenses.

*À la Biajoux Family,*

Merci à tous de m'avoir accueilli et d'être si gentils avec moi. Finalement il me reste encore tous mes orteils après ces nombreux séjours près de vous !

*À Chloé,*

Ma meilleure amie,

Merci pour toutes ces séances de psy (et il y en a eu un certains nombres), tu es à l'écoute, pleines de bons conseils, toujours prête à bondir à mon secours en cas de besoin. Tu es là dans les bons comme les mauvais moment, c'est à ça que l'ont reconnais les vrais amis. Aujourd'hui, je suis sûre que n'importe où que l'on soit sur la France on se soutiendra toutes les deux. Merci de partager mes fous-rires, ma passion pour tous les films de Disney, surtout ceux avec des princesses !!

Tu es mon dentiste préféré (pourtant je n'aime pas ça du tout), je suis heureuse de t'avoir près de moi.

*A Bibi,*

A toi ma binôme de choc je peux dire merci pour toutes ces fiches que l'on a fait, pour ces bonnes notes récoltées à nos TPs, nous avons été complémentaire du début à la fin ! Tu es mon Hermione Granger, sans toi ces 6 années d'études auraient été terriblement ennuyantes. Merci d'avoir toujours été d'accord avec moi, merci pour ces millions de souvenirs gravés, merci d'avoir partagé ce premier RPE (qu'est ce qu'on a eu peur !!), merci pour ces bêtises partagées (Twitter & Prou-prout), enfin merci pour cette coloc' que je n'aurai pu faire avec personne d'autre. Vivement la suite de nos aventures !

*A Amandine,*

Mon chaton des bois, des fois il n'y a pas besoin de beaucoup parler pour se comprendre... On aura quasiment vécu ensemble toutes les deux. Merci d'avoir été là dans les moments plus durs, merci de m'avoir tempéré, même calmé parfois ! Tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.

*A Clarisse,*

Merci ma Clacla d'avoir partagés toutes ces années avec moi, merci d'être sincère, je t'es toujours considéré comme une petite sœur pharmacien, c'est vrai que l'on se ressemble paraît-il ! Enfin, tu es quand même devenue un pharmacien biologiste !!! Bravo encore, et merci pour tout.

*A Aurélien,*

Quand je pense que mon premier souvenir de toi, c'est le gros poussin jaune sur le parking des Ramiers ^^ Merci Auré d'être aussi présent depuis 2 ans, merci de me secouer avec ton tact égal à un éléphant dans un pot de yaourt! Merci de répondre toujours présent quand j'ai besoin d'un ami. Merci de me faire mourir de rire... Merci d'être devenu mon meilleur ami !

*A Amélie,*

Mon petit chaton, Toi, tu es mon coté princesse!

Merci d'aimer tout comme moi, les habits que l'on a en double, les accessoires à cheveux, les chaussures dans lesquelles on ne peut évidemment pas marcher, les bijoux qui brillent beaucoup trop ... Il nous sera tout arrivé dans cette fac, à toutes les deux on aura eu toutes les pires angoisses ! Au final on s'en sera bien sorti... Merci beaucoup ma sirène des calanques.

*A Laura,*

Merci pour toutes ces innombrables soirées, événements partagés à tes côtés et tous ces moments où nous nous sommes tout racontés.

*A Arnaud, Morgane & Quentin M.,*

Mon No' ça fait 13 ans que l'on se suit, merci pour la relation d'amitié que l'on partage aujourd'hui !

Momo, j'ai découvert une fille douce, et fofolle à la fois, je suis ravie d'avoir pu passer du temps avec toi.

Quentin, tu es de loin la licorne que j'aime le plus... Qu'est ce que tu m'auras amusé, merci !

*A Valentine,*

Merci ma Val' de m'avoir entraîné dans ton association, être ta secrétaire fût un plaisir ! Tu es le guest des chatons !

*A Clément P., Arthur, Quentin J., Guillaume J., Vincent E., Batou, Robin, Mélanie, Florence, Grolet, Salim, Grégoire, Jonathan et Caroline,*

Vous avez tous partagés une, deux ou plusieurs années avec moi, merci d'avoir été là pendant toutes ces années qui furent pour certaines très difficiles ! Merci de m'avoir supporté, aimé ou apprécié, je garde de très bons souvenirs avec vous...

*À Carlito & Romain,*

Merci à tous les deux pour tous vos conseils, vos avis, votre affection, merci pour tous ces restos du jeudi soir ensembles... Je suis ravie d'avoir croisé votre route !

*À Édouard, Alexandre, Sandra, Samy et Elsa,*

Mes copains de lycée,

Merci à tous de m'avoir soutenue et d'avoir été présents pour me faire rire cet été là où tout était « noir ». Merci pour ces week-ends au Cuing ! Vous avez été une bouffée d'air frais tout au long de mes années pharmacie !!

*À Alexanne,*

Mon Alex, cela fait 3 ans que nous nous sommes rencontrées, un coup de cœur clermontois, voilà ce que tu représentes pour moi... Merci d'être toujours là malgré la distance, tu fais partie de mes meilleures amies !

*À Marie & Clara,*

Merci à toutes les deux pour nos délires, toutes ces fois où nous étions super contente de se retrouver ! Clermont est décidément ma fac de cœur !

*À Elise & Gus,*

Vous êtes complètement fous les strasbourgeois ! Pas merci pour les bières pongs, pas merci pour les chi-fu-mi, pas merci pour toutes les âneries que vous pondez à la seconde (je parle pour toi Gus !)... Mais merci de m'avoir si souvent accueilli, je vous adore !

*À Pauline,*

Ma Popo, qu'aurai-je fais sans toi pendant ces 4 mois à Besançon ?  
Merci d'être comme moi, on fonctionne pareil, on a beaucoup de points communs...  
Des fois on s'attache au gens sans s'en rendre compte, avec toi c'est ce qui c'est  
passé. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir soutenue ! Tu es ma bisontine  
++ et je te compte aujourd'hui parmi mes meilleures amies !

*À Olivier, Brioux, Emeline,*

Merci de m'avoir mise à l'aise, de m'avoir écouté, et même adopté. Je vous  
avoue que vous allez me manquer, je vous mettrai bien dans ma valise... Mais on  
se reverra, je n'ai pas fini de vous percer les tympans avec mon accent du sud !

*À Pierro,*

Difficile de t'expliquer pourquoi, mais merci d'être là a chaque fois, de me  
soutenir et de m'écouter. Tu es chez toi chez nous !

*À Baptiste, Ines, Clément, Philo, Claire, Dadou and Co,*

Merci de m'avoir laissé faire parti de votre « famille » ! Vous avez tous été  
adorables, vous m'avez offert l'hospitalité plusieurs fois (Le loft !), vous m'avez bien  
fait rire (Ines, tu viendras garder Clovis ^), et je sais que ce n'est que le début !

*À tous ceux que j'ai pu oublier...*

*Je dédie cette thèse !*

# SOMMAIRE

<b><u>LISTE DES FIGURES .....</u></b>	<b><u>3</u></b>
<b><u>LISTE DES TABLEAUX.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>LISTE DES ANNEXES.....</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS .....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>INTRODUCTION.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>I. RETROCESSION DES MEDICAMENTS A LA POPULATION PEDIATRIQUE.....</u></b>	<b><u>8</u></b>
<b>A. LES ENFANTS : UNE POPULATION A RISQUE.....</b>	<b>8</b>
1. SPECIFICITES DE CETTE POPULATION.....	8
a. Evolution et développement de l'enfant .....	8
b. Paramètres pharmacocinétiques des médicaments .....	9
c. Paramètres pharmacodynamiques des médicaments .....	15
2. PATIENTS A RISQUE.....	16
a. Définition .....	16
b. Erreurs médicamenteuses en pédiatrie .....	17
<b>B. PARTICULARITES DES MEDICAMENTS ADMINISTRES A L'ENFANT.....</b>	<b>19</b>
1. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	19
a. Prescription en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.....	19
b. Essais cliniques et Règlement européen 2007 .....	20
2. COMPOSITION GALENIQUE DES MEDICAMENTS ADMINISTRES A L'ENFANT.....	22
3. ADAPTATION DES POSOLOGIES AU POIDS DE L'ENFANT .....	24
4. VARIABILITE DES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION.....	24
5. ABSENCE DE FORMES GALENIQUES ET DOSAGES ADAPTES .....	26
<b>C. LA RETROCESSION .....</b>	<b>27</b>
1. DEFINITION ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE .....	27
2. LA DISPENSATION PHARMACEUTIQUE DES MEDICAMENTS.....	30

<b>II. SECURISATION DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS <i>PER OS</i> A LA POPULATION PEDIATRIQUE AUX RETROCESSIONS .....</b>	<b>35</b>
<b>A. ETAT DES LIEUX DE LA RETROCESSION DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES.....</b>	<b>35</b>
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	35
2. MATERIELS ET METHODES.....	36
3. RESULTATS .....	38
a. Description de la population .....	38
b. Médicaments rétrocedés.....	39
<b>B. MESURES PROPOSEES POUR LA SECURISATION DE LA DISPENSATION .....</b>	<b>57</b>
1. ANALYSE PHARMACEUTIQUE : MESURE DE SECURISATION PRISE A DESTINATION DE L'EQUIPE PHARMACEUTIQUE DU POLE ENFANTS .....	57
2. DELIVRANCE : MESURES DE SECURISATION DESTINEES A L'EQUIPE DES RETROCESSIONS .....	58
a. Formation par les pharmaciens de l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants .....	58
b. Tableau d'aide à la dispensation.....	58
3. CONSEILS DE BON USAGE : MESURES DE SECURISATION DESTINEES A LA FAMILLE .....	59
a. Mesures de sécurisation.....	59
b. Fiches conseils.....	59
<b>III. DISCUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>A. RESULTATS .....</b>	<b>60</b>
<b>B. INTERETS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>64</b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b><u>67</u></b>
<b><u>ANNEXES.....</u></b>	<b><u>72</u></b>
<b><u>SERMENT DE GALIEN.....</u></b>	<b><u>82</u></b>

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 Répartition des sites de distribution en fonction de l'âge (3).....	13
Figure 2 Maturation des cytochromes en fonction de l'âge (3) .....	14
Figure 3 Résumé des plans d'investigations pédiatriques validés en moins de 5 ans .....	22
Figure 4 La dispensation au sein du circuit du médicament (39) .....	30
Figure 5 Représentation des origines départementales de la population infantile prise en charge aux rétrocessions de l'hôpital Purpan en 2013-2014 .....	38
Figure 6 Répartition des formes galéniques <i>per os</i> rétrocédées à la population pédiatrique en 2013-2014 (n= 4259, nombre total de formes galéniques <i>per os</i> dispensées).....	41
Figure 7 Répartition des différents statuts des médicaments rétrocédés en pédiatrie sur les années 2013-2014 (n= 4259) .....	42

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Niveau d'analyse pharmaceutique .....	32
Tableau 2 Récapitulatif des rétrocessions 2013-2014 .....	39
Tableau 3 Répertoire des différents médicaments dispensés aux rétrocessions incluant leurs statuts et leurs pourcentages de délivrance .....	43
Tableau 4 Les différents dispositifs d'administration fournis avec les spécialités et ATU. ....	50
Tableau 5 Solutions et suspensions buvables délivrées aux rétrocessions en 2013- 2014 : vérification de l'adéquation entre la posologie prescrite par prise et le dispositif d'administration fourni dans le conditionnement .....	52

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Campagne ANSM « Ne vous mélangez pas les pipettes » .....	73
Annexe 2 : Tableau d'aide à la dispensation.....	74

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Code de la Santé Publique
EI	Effets indésirables
EIM	Evènements Iatrogènes Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
PH	Préparation Hospitalière
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PM	Préparation Magistrale
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUMA	<i>Pediatric Use Marketing Authorisation</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit

## **Introduction**

Les enfants sont identifiés comme une «population à risque». En effet, plusieurs facteurs de risque d'erreurs médicamenteuses sont spécifiques de cette population : l'absence d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant l'obtention d'AMM ; l'absence de formulations, dosages et formes galéniques adaptées et la nécessité de calculer les posologies en fonction du poids ou de la surface corporelle. Cette problématique est très présente en milieu hospitalier où la prise en charge de pathologies graves et/ou rares est fréquente mais également en ambulatoire. Au sein de l'unité des rétrocessions du CHU, lien entre l'hôpital et la ville, le personnel pharmaceutique est confronté aux difficultés d'administration des médicaments rétrocédés aux enfants : dispositifs d'administration non adaptés ou absents, ouverture de gélules, écrasement des comprimés...

L'objectif de notre travail a été d'établir un état des lieux des dispensations de médicaments à la population pédiatrique de manière à identifier les situations à risques lors de l'administration.

Dans un deuxième temps, il s'agissait de mettre en place des mesures visant à sécuriser la dispensation dans le cadre du lien ville/hôpital.

# **I. Rétrocession des médicaments à la population pédiatrique**

## **A. Les enfants : une population à risque**

En janvier 2016, l'Institut National de la Statistique des Etudes Economiques estime la population des moins de 20 ans à 16 396 280 enfants ce qui représente environ 24,6% de la population française (1).

La répartition de la population infantile parmi les moins de 20 ans est la suivante (1) :

- 4 803 869 enfants de moins de 5 ans (29,3%),
- 3 443 869 enfants ayant un âge compris entre 5 et 10 ans (21,4%),
- 8 148 542 enfants ayant un âge compris entre 10 et 20 ans (49,3%).

La natalité en France diminue légèrement depuis 2014 avec environ 800 000 naissances en 2015 (2)

### **1. Spécificités de cette population**

#### ***a. Evolution et développement de l'enfant***

En 2003, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation a défini de façon plus précise des catégories d'âge pour la pédiatrie :

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

La population pédiatrique est très hétérogène avec des âges allant de 0 à 20 ans et des poids pouvant varier de 500g à 80kg.

Les posologies de médicaments doivent donc être adaptées à ces variations de poids et sont calculées en milligramme/kilogramme ou milligramme/mètre carré. Un facteur 100 peut exister entre les doses utilisées chez un prématuré et un adolescent.

### **b. Paramètres pharmacocinétiques des médicaments**

La connaissance du devenir du médicament dans l'organisme en pédiatrie a considérablement évolué depuis des décennies (3).

Entre 0 et 15 ans, l'enfant subit des transformations physiologiques qui modifient les propriétés pharmacocinétiques du médicament. Toutes les étapes du devenir du médicament sont concernées : l'absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination (3,4).

#### **i. Absorption**

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale dans l'organisme.

La voie d'administration du médicament influence cette première phase (4).

Un médicament doit, pour être absorbé, surmonter les barrières chimiques, physiques, mécaniques et biologiques de l'organisme.

Au cours du développement de l'enfant, plusieurs facteurs influencent l'absorption orale, cutanée et pulmonaire (4).

- **La voie orale**

L'absorption des médicaments au niveau digestif peut être influencée par le pH gastrique. La sécrétion d'acide chlorhydrique y est très faible à 7 jours de vie, et deviendra celle d'un adulte à 3 ans. De plus, la vidange gastrique est plus lente et le péristaltisme plus faible chez le nouveau-né.

L'absorption augmente chez le nourrisson pour atteindre des valeurs adultes vers 6-8 mois.

- La voie cutanée

L'administration des médicaments par voie cutanée doit s'effectuer avec précaution dans cette population. En effet, pour une même posologie par kilogramme de poids corporel, cette voie permet d'atteindre des taux plasmatiques très supérieurs à ceux de l'adulte. Les deux principales raisons évoquées sont représentées par un rapport surface corporelle/poids plus important et une augmentation de l'hydratation de la couche cornée chez l'enfant (4).

Ainsi, certains médicaments utilisés par voie topique seront fortement absorbés et pourront provoquer des manifestations cliniques de surdosage tels que des glucocorticoïdes (syndrome de Cushing, ralentissement de la croissance), des pansements alcoolisés (coma éthylique) ou encore des produits iodés (hypothyroïdie) (5).

- La voie rectale

L'absorption par voie rectale chez le nouveau-né est proche de celle de l'adulte. Le recours à cette voie est utile en cas d'intolérance ou de refus d'une forme *per os*. La variabilité d'absorption de cette voie est due au temps de vidange et de remplissage de l'ampoule rectale.

Cette voie est utilisée pour des médicaments n'ayant pas une marge thérapeutique étroite, par exemple le paracétamol.

En effet, à la dose de 15 mg/kg/prise par voie orale, les concentrations plasmatiques efficaces peuvent être atteintes en 30 minutes. En revanche, après administration par voie rectale, l'absorption est variable et les concentrations maximales sont atteintes en 2 ou 3 heures (5).

- La voie intramusculaire

Elle est utilisée essentiellement pour la vaccination. Elle reste une voie douloureuse chez l'enfant et l'absorption est souvent réduite de par un flux sanguin musculaire abaissé et des contractions musculaires réduites, diminuant ainsi la dispersion du médicament dans l'organisme (3) .

- La voie pulmonaire

Le recours à cette voie d'administration est fréquent en pédiatrie.

Bien que l'objectif principal soit une action locale, l'exposition systémique néfaste est possible. La taille des particules administrées doit alors être faible ( $< 3 \mu\text{m}$ ) afin de parvenir aux alvéoles. Ceci est assuré au mieux avec des sprays (VENTOLINE® Salbutamol ou BRICANYL® Terbutaline) administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation (3).

- La voie ophtalmique

Elle est utilisée en vue d'une action locale, mais un passage systémique est possible notamment chez les nouveaux-nés. De ce fait, un point d'information a été fait par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sur l'utilisation des collyres mydriatiques en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique.

L'ANSM a émis les règles d'utilisation suivantes:

- « chez le prématuré et le nouveau-né: adopter une grande prudence lors de l'administration des collyres mydriatiques, en raison notamment des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et des risques hémodynamiques ;
- chez tous les enfants, de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations) ;
- d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y écoule (3,6). »

- La voie sous-cutanée

Le tissu sous-cutané est très peu vascularisé : ainsi, l'absorption par cette voie est variable et très peu utilisée en pédiatrie (3).

## ii. Distribution

En fonction de l'âge, la composition en liquides corporels se modifie : à la naissance, le corps humain est composé à 80% d'eau pour atteindre 60% de son poids total (correspondant aux valeurs adultes) dès sa première année de vie (3,7) (**Figure 1**).

Le volume de distribution d'un médicament dans l'organisme d'un nouveau-né est très élevé par rapport à celui d'un adulte (3). Cela s'explique par la diminution de la concentration et de la liaison aux protéines plasmatiques totales telles que l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine mais aussi par la compétition des acides gras non estérifiés et la bilirubinémie élevée en période néonatale. Ceci entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments. La sensibilité accrue du nouveau-né qui en découle peut se manifester par un ictère ou une aggravation d'un ictère déjà présent dont les conséquences peuvent être délétères pour le patient. Un déplacement possible de la bilirubine de ses sites de liaison par les médicaments prescrits à forte liaison aux protéines plasmatiques (sulfamides, ceftriaxone) en est responsable. C'est pour cette raison que ces médicaments doivent être évités chez le nouveau-né.

D'autres facteurs peuvent influencer la distribution du médicament dans l'organisme. Certains tissus expriment la glycoprotéine P, peu présente chez le nouveau-né, ce qui peut limiter l'absorption cellulaire de médicaments substrats comme le phénobarbital (3).

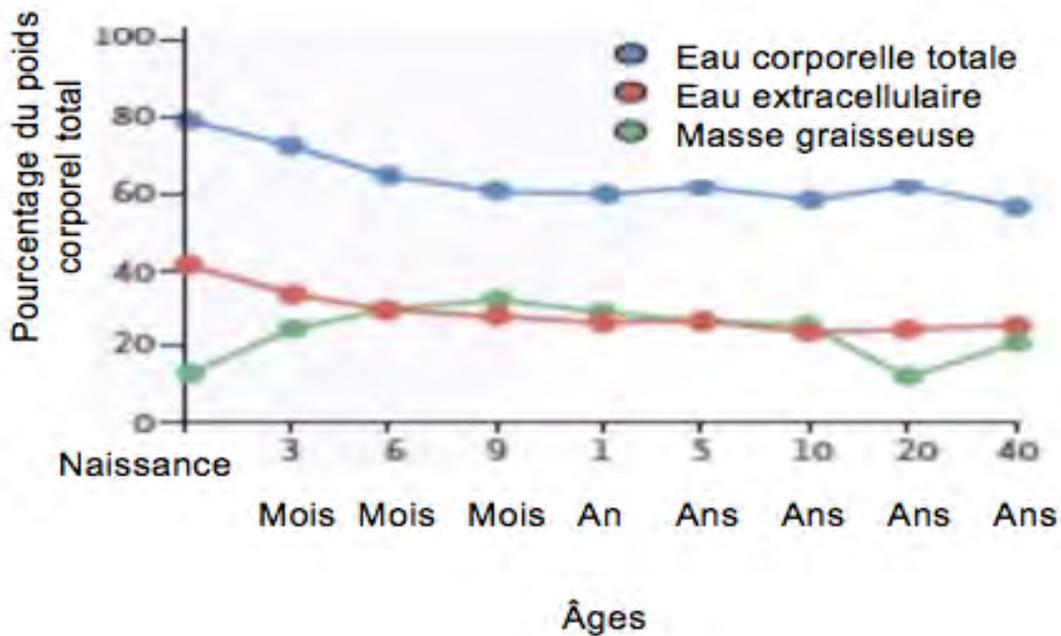


Figure 1 Répartition des sites de distribution en fonction de l'âge (3)

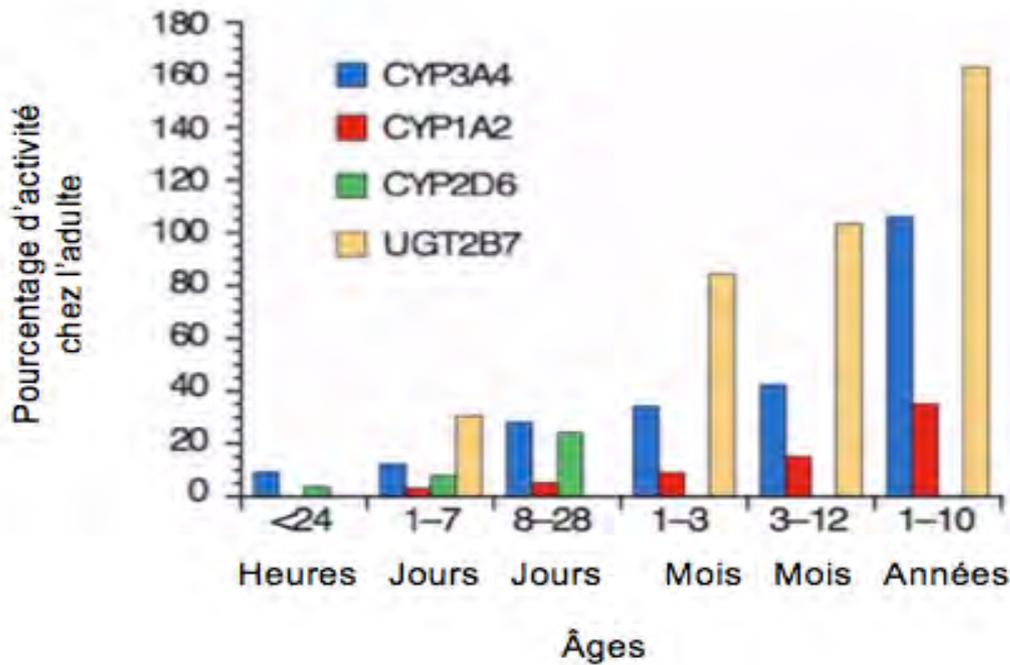
### iii. Métabolisme

La métabolisation est la biotransformation du médicament dans l'organisme suivant des systèmes enzymatiques dont la maturité évolue en fonction de l'âge.

Chez le nouveau-né, les cytochromes de la phase I de détoxification (cytochromes 3A, 2B, 2D, 1A) et de phase II de solubilisation (glycuroconjugaison, glutathion-transférase) ne sont pas encore matures (**Figure 2**).

Ceci entraîne une diminution de la clairance et une augmentation du temps de demi-vie du médicament.

Il conviendra donc de diminuer ou d'espacer les doses afin d'éviter les risques d'accumulation ou d'intoxication (8).



**Figure 2 Maturation des cytochromes en fonction de l'âge (3)**

Pour les enzymes de phase I, leur maturité est acquise de façon très variable en fonction de l'âge. Après 24 mois, l'activité des cytochromes est supérieure à celle d'un adulte, la clairance métabolique est plus élevée et le temps de demi-vie est plus court chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte. Pendant cette période, il sera important de rapprocher les prises de certains médicaments, comme la carbamazépine. Sa clairance est dépendante du CYP3A4 et est supérieure chez les enfants, ce qui va nécessiter un ajustement des doses-poids plus élevé que chez l'adulte (9).

#### iv. Elimination

L'élimination rénale des médicaments est faible chez les nouveau-nés et nourrissons, et ce, jusqu'à l'âge de 2-3 ans.

La maturation des organes rénaux commence pendant la gestation.

Les systèmes de filtration et de sécrétion tubulaire deviennent matures en période post natale jusqu'à atteindre une maturation complète du rein à l'âge de 3 ans.

La clairance de créatinine est de 2-4 mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez le nouveau-né alors que celle d'un adulte 100-120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sera atteinte vers l'âge de 12 mois (10).

En pédiatrie, la formule de Schwartz est utilisée pour le calcul de la clairance de la créatinine (10):

$$Cl \text{ (mL/min)} = k \times T / \text{Créat}_m$$

Avec T, la taille en cm et Créat<sub>m</sub>, la créatininémie en mg/dL

k est la constante qui va varier suivant l'âge ainsi pour les:

- Nourrissons de moins d'un an et de poids < 2,5 kg: k = 0,33 ;
- Nourrissons de moins d'un an: k = 0,45 ;
- Enfants de 2 à 13 ans: k = 0,55 ;
- Adolescents: k = 0,55 ;
- Adolescents: k = 0,7.

En conséquence, chez les enfants de moins d'un an, il faudra être vigilant avec les médicaments ayant une excrétion rénale importante puisque la clairance est diminuée et donc le temps de demi-vie du médicament se verra augmenté avec un risque d'accumulation du médicament et donc de toxicité accrue pour l'organisme. C'est par exemple le cas des pénicillines, des céphalosporines et des aminosides. Dans ce cas, la cinétique des paramètres tels que la créatininémie ou l'urée est suivie de près de manière à évaluer l'évolution de la fonction rénale, particulièrement en néonatalogie (11).

### **c. Paramètres pharmacodynamiques des médicaments**

La pharmacodynamie est définie comme l'influence du médicament sur l'organisme avec d'une part les effets thérapeutiques (efficacité) et d'autre part les effets indésirables (toxicité). Les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas les seules à être influencées par les modifications physiologiques au cours du développement de l'enfant.

Les données pharmacodynamiques chez l'enfant sont peu nombreuses mais sont influencées entre autre par les propriétés pharmacocinétiques (12).

Les particularités pharmacodynamiques sont parfois mises en évidence par un effet indésirable lié à des immaturités des récepteurs et des organes cibles (cerveau, rein, os..). Les phénomènes de croissance et de maturation expliquent la sensibilité particulière des enfants à certains médicaments comme :

- un retard de croissance induit par les corticoïdes,
- un épaissement des os longs et une ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones et les rétinoïdes,
- des dyschromies dentaires associées aux cyclines,
- des effets paradoxaux des benzodiazépines,
- syndrome de Reye en lien avec la prise d'aspirine,
- une hypertension intracrânienne induite par la prise de vitamine A,
- un retentissement sur le développement psychomoteur des psychotropes et des antiépileptiques (12).

## **2. Patients à risque**

### **a. Définition**

La notion de « patients à risques » est définie dans l'arrêté du 6 avril 2011 : *« Il s'agit des patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...) (13).*

De plus, le critère 19a du manuel de certification V2010 « Prise en charge des patients appartenant à une population spécifique » précise que : *« La prise en charge de personnes appartenant à des groupes ou populations présentant une vulnérabilité et des risques particuliers nécessite une adaptation de l'organisation des établissements de santé. Le management d'un établissement de santé doit assurer la mise en place de politiques et d'organisations permettant de répondre aux besoins spécifiques de ces populations » (14).*

## **b. Erreurs médicamenteuses en pédiatrie**

Les erreurs médicamenteuses (EM) en pédiatrie représentent un problème important tant dans le milieu hospitalier qu'en ambulatoire. Dans un hôpital de Boston aux USA, il y avait environ 5,7% d'erreurs médicamenteuses pédiatriques sur la totalité des EM recensées en 2014 (15).

L'étude « *Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients* » avait pour but d'évaluer les taux d'erreurs médicamenteuses et d'événements indésirables médicamenteux (EIM) dans la population pédiatrique.

Les résultats de l'étude nous montrent que c'est dans le secteur de néonatalogie et dans le service de réanimation que le risque d'EM est le plus élevé (2,8% EM en réanimation néonatale contre 0,78% en pédiatrie). Ces données soulignent la vulnérabilité de cette sous-population pédiatrique (16).

Une étude prospective pédiatrique conduite dans deux hôpitaux universitaires américains analysant plus de dix mille prescriptions sur une période de 6 mois en 2001 a relevé 616 (5,7%) EM sur la totalité des prescriptions. Les plus fréquentes étaient les erreurs de dosage (28 %), de voie d'administration (18 %), de transcription (14 %), de fréquence et d'horaire d'administration (9 %) (16).

Les alertes de l'ANSM concernant les EM dans la population pédiatrique sont nombreuses.

Nous pouvons citer en exemple les cas de malaises et de fausses routes lors de l'administration de l'UVESTEROL D<sup>®</sup> et A.D.E.C<sup>®</sup>, rapportés au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM.

Ces formes ont fait l'objet de fausse route, en particulier chez les nouveau-nés prématurés. Des recommandations ont été formulées dans l'attente de la mise à disposition d'une forme galénique moins à risque de fausses routes par l'industrie pharmaceutique (17).

En ville, une des erreurs les plus souvent rapportées est la confusion entre les différents dispositifs d'administration (pipettes, seringues) pour les solutions buvables. Cette confusion peut occasionner des sous, voire des surdosages lors de l'administration avec un dispositif non adapté.

L'ANSM a lancé une campagne d'information « Ne vous mélangez pas les pipettes » à destination des professionnels de santé mais aussi du grand public (**Annexe 1**).

De plus, les EM chez le nourrisson sont liées la plupart du temps à des confusions entre médicaments ou à des erreurs de doses.

En juin 2016, l'ANSM a publié une alerte en raison d'un risque d'erreurs de doses lié au dispositif d'administration du tramadol en solution buvable. Un manque d'information ou de compréhension de la posologie a conduit à de nombreux surdosages. L'ANSM recommande notamment aux pharmaciens d'officine de vérifier et d'inscrire la posologie en nombre de gouttes sur le flacon de façon claire (18).

## **B. Particularités des médicaments administrés à l'enfant**

### **1. Autorisation de mise sur le marché**

#### ***a. Prescription en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché***

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l' « *European Medicine Agency* ») ou nationales (ANSM).

On estime que 50 à 90% des médicaments administrés à l'enfant n'ont pas été évalués ou étudiés dans cette population (19).

Le manque d'essais cliniques chez l'enfant peut s'expliquer par :

- retour sur investissement inintéressant pour les industriels,
- aspect éthique,
- utilisation discutée du placebo dans cette population,
- nécessité de faire des essais dans les différentes tranches d'âge.

Les professionnels de santé se voient contraints d'utiliser dans cette population des médicaments en dehors du cadre de l'AMM ou ayant des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) (20).

Une ATU correspond à l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas encore d'une AMM.

L'ANSM l'octroie dans certaines conditions :

- si les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- s'il n'existe pas de traitement approprié,
- si leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques (20).

Aurore Palméro *et al.* ont réalisé une enquête de terrain sur les prescriptions hors AMM en pédiatrie au niveau du Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse. Il y a 10 ans, 43,5% des patients pédiatriques étaient traités par des médicaments hors AMM. Cette fois-ci, leur analyse montre que les prescriptions hors AMM sont inévitables en pédiatrie puisque les laboratoires n'ont pas assez d'études pédiatriques et restent toujours aussi fréquentes pour 37,6 % des prescriptions. En revanche, il n'a pas été relevé d'augmentation évidente des éventuels effets indésirables associés (21).

L'étude d'El Haiky *et al.* a également été menée afin d'étudier les prescriptions hors AMM dans la population infantile. Des consultations hospitalières ont été analysées entre mars et juillet 2011 : 2313 enfants ont été vus et 1960 d'entre eux sont sortis avec une prescription médicale. L'âge moyen était de 5,6 ans, avec un sex-ratio de 1,1. Parmi les enfants ayant des prescriptions, 37,6% d'entre eux ont été exposés à  $\geq 1$  prescription d'un médicament hors AMM. Un total de 23 effets indésirables ont été rapportés dont 1,5% pour des patients avec des prescriptions hors AMM (22).

### **b. Essais cliniques et Règlement européen 2007**

Au vu du manque d'essais cliniques en pédiatrie, l'ANSM s'est engagée à améliorer la prise en charge thérapeutique de l'enfant et à veiller à la sécurité des médicaments qui lui sont destinés. Pour ce faire, un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), visant à promouvoir les essais cliniques chez l'enfant par le Règlement Pédiatrique Européen, a été mis en place en 2007 (19).

Le règlement pédiatrique européen a pour objectifs :

- de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique,
- de s'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches cliniques d'une grande qualité.

Le but est d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population. En contrepartie, les firmes bénéficient de mesures de protection accrues après la mise-en-œuvre du développement approuvé dans le cadre d'un PIP (19).

Ces PIPs sont des documents comportant des sections administratives, médicales, dérogations de développement pédiatrique et reports par lequel la firme décrit l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques à réaliser pour le développement des produits destinés à la population pédiatrique.

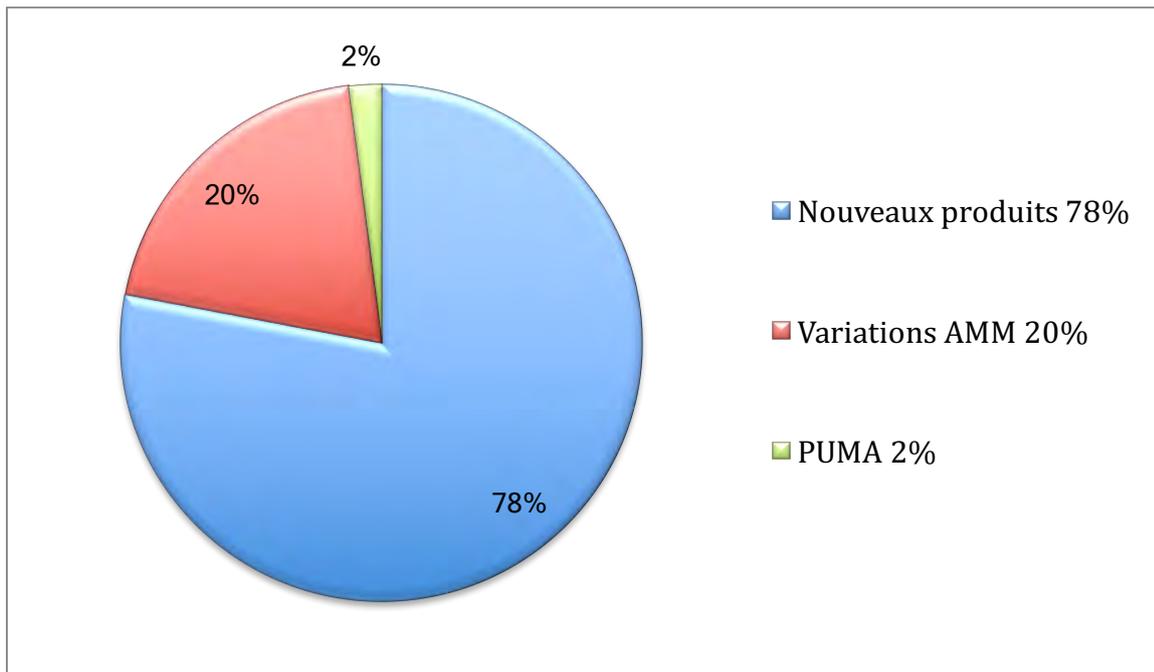
Ces PIP sont obligatoires :

- avant toute nouvelle demande d'AMM,
- avant toute demande de modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration,
- lors d'une demande d'un « pediatric-use marketing autorisation ». Les PUMA sont des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments destinés exclusivement à la pédiatrie avec des indications, dosages, formes pharmaceutiques ou voies d'administrations appropriées (19,23).

Selon les données de l'ANSM à décembre 2015, la nouvelle réglementation pédiatrique a permis d'obtenir :

- 13 nouvelles AMM avec indications pédiatriques,
- 30 nouvelles indications pédiatriques pour des produits déjà autorisés,
- 9 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie (produits déjà autorisés) (24).

De plus, le « *Pediatric Committee* » nous fait part des données chiffrées sur les PIPs validés en moins de 5 ans (**Figure 4**).



**Figure 3 Résumé des plans d'investigations pédiatriques validés en moins de 5 ans**

## **2. Composition galénique des médicaments administrés à l'enfant**

Les excipients entrant dans la composition galénique des médicaments peuvent être toxiques pour la population pédiatrique. Leur toxicité peut varier au cours du développement de l'enfant.

Lors du choix de médicaments, il faut donc prendre en compte la présence des excipients et leurs éventuels effets (23).

Le lactose présent dans le COZAAR® (Losartan) et l'ORELOX® (Cefpodoxime) en suspension buvable est à l'origine de diarrhées pouvant aller jusqu'à une déshydratation avec acidose métabolique chez les enfants ayant une intolérance au lactose.

Le benzoate de sodium et l'alcool benzylique présent dans l'URSOFALK® (acide ursodésoxycholique) et le CLAMOXYL® (Amoxicilline) sont des conservateurs contenus dans ces suspensions buvables. Ils s'oxydent en acide benzoïque qui

peut s'avérer toxique pour les prématurés et les nouveau-nés de moins de 8 semaines. En effet, chez le nouveau-né, l'immaturité de la voie de détoxification de l'acide benzoïque entraîne son accumulation à l'origine du « syndrome de suffocation du nouveau-né ».

Enfin, les terpènes tels que l'eucalyptol, le camphre, la menthe, sont des aromatisants ou principes actifs antiseptiques pouvant occasionner des convulsions. Le plus souvent présents dans les huiles essentielles, ceux-ci sont généralement contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois, à l'exception du GELOPECTOSE® (pectine, cellulose microcristalline et silice colloïdale hydratée) contenant de l'huile essentielle de citron et indiqué dans le traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson.

Par ailleurs, une attention particulière doit être portée aux formes injectables administrées par voie orale. Les formes injectables administrées par voie orale comportent certains risques (25). En effet, il faut évaluer plusieurs critères avant une telle administration :

- la modification de l'efficacité du traitement,
- la biodisponibilité,
- vérifier que le principe actif ne soit pas dégradé en milieu acide,
- l'intolérance gastro-intestinale,
- s'assurer de l'osmolarité de la solution à administrer. Si une solution est hyperosmolaire, elle risque de provoquer des entérocolites ulcéro-nécrosantes chez les prématurés. Pour une meilleure tolérance, il est préférable de diluer la solution.

### 3. Adaptation des posologies au poids de l'enfant

La posologie des médicaments est souvent exprimée en mg/kg/jour. Les unités sont importantes et conditionnent la dose à administrer. Il existe des risques de surdosage ou sous-dosage : erreur entre mg/kg/j et mg/kg/dose.

En pédiatrie, l'erreur de facteur 10 est très fréquente (26). De plus, le raisonnement des posologies en pédiatrie en mg/kg ou mg/m<sup>2</sup> fait souvent perdre les notions des doses maximales adultes à ne pas dépasser.

Une enquête menée par l'hôpital de Toronto a évalué 6643 rapports de sécurité liés à des EM. 252 erreurs médicamenteuses d'un facteur 10 ont été identifiées (3,8%). Les raisons de ces erreurs peuvent être multiples : la mauvaise lecture de la posologie prescrite, les virgules mal placées mais également des erreurs de calculs (26). Les médicaments les plus sujets à erreur dans cette étude étaient les opioïdes.

### 4. Variabilité des dispositifs d'administration

L'ANSM, après avoir été destinataire de nombreux signalements de risques d'erreurs ou d'EM en lien avec des dispositifs d'administration inadaptés, a initié un travail sur les pipettes avec la campagne « Ne vous mélangez pas les pipettes »(27). Ceci avait pour but de sensibiliser sur la nécessité d'utiliser le dispositif d'administration fourni avec la solution buvable concernée, et ce, de manière à administrer le médicament à la posologie prescrite (**Annexe 1**).

Ces erreurs touchent en effet principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans. L'analyse des signalements met en cause les administrations par exemple du médicament A avec le dispositif d'un médicament B, une incompréhension des prescriptions avec l'administration par exemple de X pipettes ou seringues au lieu de X gouttes prescrites. Les signalements remettent également en cause directement le dispositif d'administration du fait, par exemple, de la présence d'une double graduation ou d'un manque de lisibilité.

La campagne rappelle notamment qu'un dispositif d'administration ne convient qu'à un seul médicament (28).

Par ailleurs, en avril 2016, l'ANSM a publié des nouvelles recommandations aux laboratoires industriels sur les dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable multi doses. L'objectif était d'établir des normes sur chaque dispositif doseur associé à un médicament (dénomination du médicament sur le dispositif, graduation dans la même unité que la posologie recommandée sur le RCP...), ceci afin de faciliter l'administration du médicament et diminuer le risque d'erreurs (29).

A titre d'exemple, récemment, la revue *Prescrire* a publié un article sur l'ajout d'un dispositif doseur pour préparer les doses de PICOPREP®. Cette préparation est un laxatif osmotique pour lavage avant exploration colique. La surdose de cette poudre en solution buvable expose à des troubles électrolytiques par diarrhées sévères et les sous-doses à l'échec de l'exploration.

En 2011, *Prescrire*, a attribué à PICOPREP® « un carton rouge du conditionnement » en raison de l'absence de procédé pour préparer la dose préconisée chez les enfants de moins de 9 ans soit  $\frac{1}{2}$  ou  $\frac{1}{4}$  de sachet (30).

C'est pour cela que début 2015, le laboratoire FERRING a ajouté un dispositif doseur, sous le terme de « cuillère », ce qui expose à un risque de confusion avec une cuillère domestique. De plus, le RCP indique différentes posologies qui varient selon 3 tranches d'âges, mais de manière imprécise du fait de leur chevauchement :

- 1 à 2 ans: le contenu d'un dispositif doseur le matin et 1 dispositif doseur l'après-midi,
- 2 à 4 ans: 2 dispositifs doseurs le matin et 2 dispositifs doseurs l'après-midi,
- 4 à avant 9 ans: 1 sachet complet le matin et le contenu de 2 dispositifs doseurs l'après-midi (31).

## 5. Absence de formes galéniques et dosages adaptés

L'absence d'indication en pédiatrie est souvent associée à une absence de formes galéniques adaptées à cette population. La mise à disposition de formes galéniques inappropriées représente un facteur de risque d'erreur d'administration, notamment dans les unités de néonatalogie (32).

L'étude PEDIAD réalisée en 2001 a permis d'observer les modalités d'administration des médicaments et de mettre en évidence l'inadaptation des médicaments à l'enfant hospitalisé.

Pour chaque forme orale ou injectable, les difficultés d'administrations des médicaments à l'enfant ont été identifiées afin de proposer des recommandations de bon usage. Dans 14 hôpitaux pédiatriques français, un observateur muni d'un questionnaire, suivait pendant une tranche horaire d'au moins deux heures une ou plusieurs infirmières. Toutes les administrations réalisées par voie orale ou injectable ont été répertoriées.

Sur la tranche d'âge 12-17 mois avec un poids variant entre 0,5kg et 9kg, 1946 observations pédiatriques ont été analysées. La répartition des formes galéniques a permis de mettre en évidence les difficultés rencontrées par les soignants devant des formes galéniques non adaptées à la néonatalogie :

- 24,9% de gélules,
- 11,6% de comprimés,
- 7,5% de sachets,
- 5% de comprimés effervescents (32).

L'absence de formes galéniques adaptées aux posologies prescrites en pédiatrie oblige les infirmières à déconditionner les formes galéniques (ouverture de gélules, broyage de comprimés) puis à faire des dilutions et des calculs pour préparer les doses prescrites. Ces opérations présentent un risque majeur d'EM. La nécessité de faire des dilutions constitue la difficulté majeure puisqu'elles comportent à la fois des calculs de dose et des manipulations multiples (33).

L'adaptation de formes galéniques peut se faire de deux manières : soit par les soignants dans les unités de soins ou de manière centralisée par la pharmacie avec la réalisation de préparations hospitalières ou magistrales.

## C. La Rétrocession

### 1. Définition et contexte réglementaire

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), l'article L.5126-1 du CSP donne la définition suivante :

*« Les établissements de santé peuvent disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), dont l'usage est en principe réservé aux patients de l'établissement. Cette PUI assure la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles. Mais aussi, à titre dérogatoire, et sous certaines conditions, la PUI hospitalière peut être autorisée, par l'agence régionale d'hospitalisation, à rétrocéder des médicaments achetés par l'établissement de santé, à des patients ambulatoires » (34).*

La circulaire DHOS/E/2004/269 du 14 juin 2004 définit l'instruction des demandes en vue d'autoriser les PUI des établissements de santé à assurer la vente de médicaments au public prévue à l'article L.5126-4 du CSP (35).

Des arrêtés relatifs aux pharmacies à usage intérieur (PUI) dont le plus récent est celui du 27 avril 2009, fixent la marge applicable aux médicaments inscrits sur la liste prévue à l'article L.5126-4 du code de la santé publique(35).

Les établissements de santé peuvent rétrocéder uniquement des médicaments se trouvant sur la « Liste des médicaments rétrocédables » fixé par l'article L.5123-2 du CSP. Les médicaments rétrocédés peuvent avoir différents statuts : spécialités avec AMM, ATU ou une autorisation d'importation particulière, préparations (36).

- **Spécialités avec AMM**

Pour être commercialisée, une spécialité doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché ou AMM. Celle-ci est demandée par un laboratoire pharmaceutique pour sa spécialité sur la base d'un dossier, comportant des données de qualités pharmaceutiques, d'efficacité et de sécurité dans l'indication revendiquée.

- Spécialités avec ATU

La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'AMM en France. Elle est régie par les articles L. 5121-12 et R.5121-68 à R.5121-76 du CSP. L'objectif de l'ATU est de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de traiter des patients atteints de pathologies graves ou rares et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Ces ATU sont dispensées par l'ANSM et sont délivrées lorsque les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, quand il n'existe pas de traitement approprié et que leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Il existe 2 principaux types d'ATU :

- ATU de cohorte :

Les ATU de cohorte concernent des groupes de malades. Elle est délivrée dans l'attente de l'octroi d'une AMM. Sont concernés des médicaments dont la sécurité et l'efficacité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques réalisés en vue de l'autorisation de mise sur le marché. L'ATU est délivrée par l'ANSM (37).

- ATU nominative :

Les ATU nominatives sont délivrées pour un seul malade. Sont concernés des médicaments qui sont susceptibles de présenter un bénéfice réel pour le patient, et dont la sécurité et l'efficacité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Il peut s'agir notamment de médicaments importés. La demande d'autorisation est adressée à l'ANSM par le responsable de la pharmacie hospitalière.

Par dérogation, une ATU nominative peut être délivrée lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves sont fortement probables pour le patient, lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation ou que l'AMM a été refusée.

L'ATU est octroyée pour une durée limitée à un an, éventuellement renouvelable. Lorsque le médicament bénéficiaire d'une ATU obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM fixe la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets.

L'ATU peut être retirée si les conditions qui ont présidé à son octroi ne sont plus remplies (art. R. 5121-152 du CSP)(37).

Plusieurs classes médicamenteuses sont dispensées à la PUI :

- Cardiologie (CAPOTEN® captopril),
- Gastro-Entérologie (URSOFALK® Acide ursodésoxycholique),
- Neurologie (LIKOZAM® Clobazam, TALOXA® Felbamate),
- Anti-infectieux (KALETRA® Lopinavir+Ritonavir, NORVIR® Ritonavir, REYATAZ® Atazanavir).

Certains de ces médicaments suivent les doubles circuits et sont disponibles aussi bien à la PUI de l'hôpital aux rétrocessions qu'en pharmacie de ville, notamment pour les antirétroviraux.

- Les préparations

Selon l'Article L5121-1 du code de la santé publique « La préparation hospitalière est *« réalisée en pharmacie hospitalière après déclaration de la formule à l'ANSM. Il s'agit d'une fabrication en série, destinée à compenser l'absence de spécialités pharmaceutiques existantes »*(38).

C'est le cas des gélules d'acide ursodésoxycholique à 10mg, 25mg ou 150mg et de la mercaptopurine en gélules de 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg.

La préparation magistrale est définie par le Code de la Santé Publique selon l'article L5121-1 comme « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* »(38).

C'est le cas par exemple de l'amiodarone ou du méthotrexate en gélules.

## 2. La dispensation pharmaceutique des médicaments

La dispensation est une étape capitale dans le circuit du médicament, elle contient plusieurs phases : l'analyse pharmaceutique, la préparation des doses éventuelles à administrer et le conseil lors de la délivrance (36) (Figure 5).

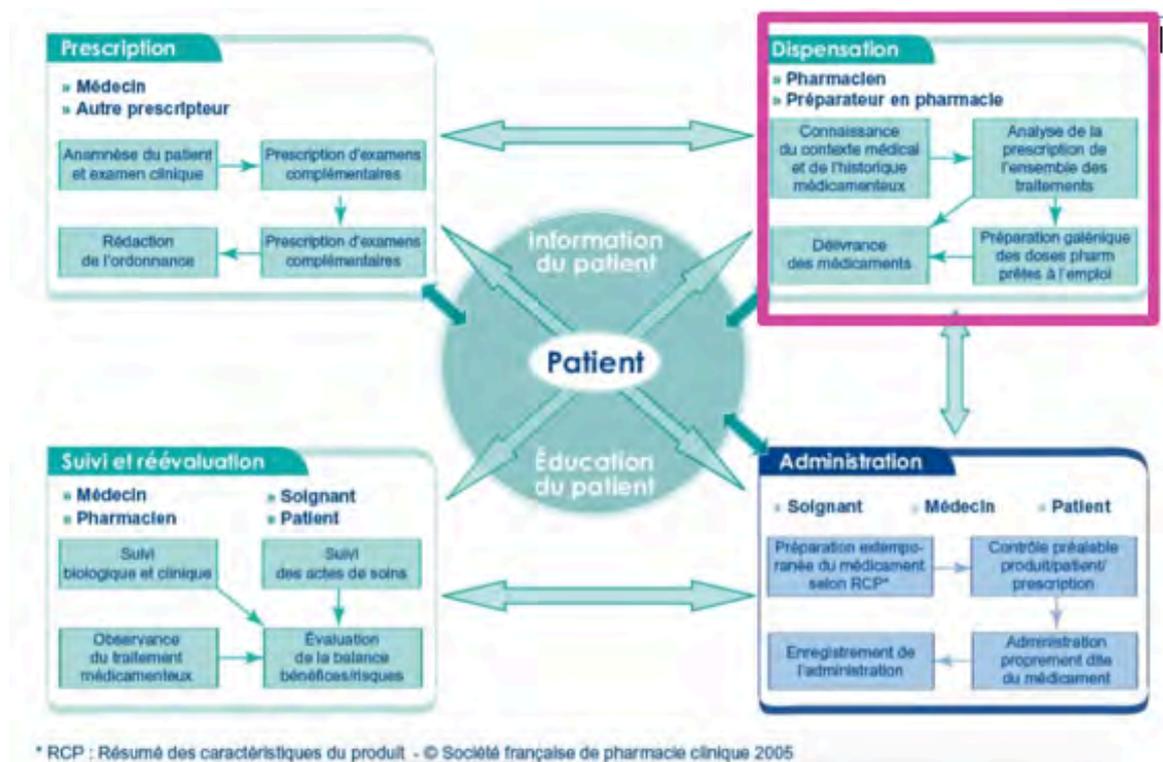


Figure 4 La dispensation au sein du circuit du médicament (39)

La dispensation du médicament est définie dans le Code la Santé Publique (art. R 4235-48 CSP) comme « l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament :

- analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale,
- la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament,
- la préparation éventuelle des doses à administrer »(40).

On distingue 3 niveaux différents d'analyse des prescriptions (**Tableau 1**) :

- 1er niveau - Analyse de la prescription : choix et disponibilité des produits de santé, analyse réglementaire de l'ordonnance, vérification de posologies, contre-indications et interactions principales.
- 2ème niveau - Analyse des thérapeutiques : adaptation des posologies en lien avec les résultats biologiques, prises de renseignements sur le patient.
- 3ème niveau - Suivi pharmaceutique : respect des objectifs thérapeutiques, monitoring thérapeutique, observance, lien avec la conciliation, entrée dans un dossier pharmaceutique, conseils et éducation thérapeutique.

**Tableau 1 : Niveau d'analyse pharmaceutique**

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
<b>Analyse niveau 1:</b> Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
<b>Analyse niveau 2:</b> Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs	Ensemble des prescriptions, renseignements patients, données biologiques
<b>Analyse niveau 3:</b> Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs Respect des objectifs thérapeutiques, monitoring thérapeutique, observance Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques

La Société Française de Pharmacie Clinique recommande un suivi pharmaceutique (niveau 3) de tous les patients.

Dans le cadre de l'activité de rétrocession hospitalière, le pharmacien dispense à des patients ambulatoires des traitements spécifiques en lien avec des pathologies chroniques et complexes.

Un travail sur l'optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires fût mené par A Lehmann *et al* (41). Le but de cette étude a été de mettre en place une stratégie d'optimisation et de diffusion de l'information sur les médicaments des rétrocessions. L'analyse de ce travail à montre que 50% des informations transmises aux patients par les professionnels de santé sont oubliées 5 minutes après la consultation. L'étude met en évidence le besoin de support écrit pour le patient, sous forme de fiches récapitulatives mais également la formation de l'équipe pharmaceutique des rétrocessions pour des médicaments particuliers.

En ambulatoire, la nouvelle loi Hôpital Patient Santé Territoire rend l'analyse pharmaceutique primordiale pour le pharmacien d'officine (42).

En 2012, en France, le Dr T. Lefèvre a réalisé une étude mesurant qualitativement et quantitativement les interventions pharmaceutiques effectuées par un pharmacien d'officine lors de l'analyse pharmaceutique.

Sur une période de 48 mois, 6560 prescriptions ont été analysées par le pharmacien et 212 d'entre elles (3,23%) ont donné lieu à des interventions pharmaceutiques. Ces interventions pharmaceutiques sont liées dans 69,9% des cas à des contre-indications et ont donné lieu à une non délivrance de l'ordonnance ou une modification de la prescription par le médecin (43).

L'étude pilote de Prot-Labarthe *et al.* sur la mise en place des soins pharmaceutiques dans le service de pédiatrie générale d'un hôpital français a analysé 556 interventions. Parmi celles-ci, 38,8% concernaient principalement des demandes d'informations, de modifications de traitement et de mesures pour assurer la continuité des soins avec la pharmacie de l'hôpital ou officinale. Elles étaient destinées dans 55% des cas à des pédiatres (44).

Lors de la prescription et de la dispensation du traitement, le prescripteur et le pharmacien doivent anticiper les difficultés des parents à manipuler le médicament. Lors de la dispensation, le pharmacien doit également apporter des précisions sur les modalités d'administration du médicament à l'enfant (dispositif d'administration compatible avec la posologie prescrite, ouverture des gélules...).

## **II. Sécurisation de la dispensation des médicaments per os à la population pédiatrique aux rétrocessions**

### **A. Etat des lieux de la rétrocession des médicaments pédiatriques**

#### **1. Contexte et objectifs**

Les services de pédiatrie sont situés sur le site de Purpan du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Les unités d'hospitalisation sont réparties au niveau de l'Hôpital des Enfants et de l'Hôpital Pierre Paul Riquet.

La maternité est quant à elle située au niveau de l'hôpital Paule de Viguière, jouxtant l'Hôpital des Enfants. Il s'agit d'une maternité de niveau 3 avec environ 4 800 accouchements par an.

Les services de pédiatrie comprennent 300 lits avec 10 unités d'hospitalisation traditionnelle, 4 unités d'hospitalisation de jour, des consultations, une unité de dialyse, un accueil des urgences, un service mobile d'urgence et de réanimation, un service de néonatalogie, 9 blocs opératoires et un service d'imagerie.

L'équipe pharmaceutique des pôles Enfants et Femme-Mère-Couple est composée de 3 pharmaciens, 1 interne, 11 externes et 2 préparatrices. Une de leurs missions principales est de sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient à l'hôpital.

En sortie d'hospitalisation, certains traitements dits « particuliers » (médicaments rétrocédables, préparations) sont à récupérer par les parents à la pharmacie de l'hôpital. L'équipe qui les accueille aux rétrocessions est composée de 3 pharmaciens, 2 internes, 2 externes et 2 préparateurs assurant la dispensation des traitements disponibles à l'hôpital inscrits sur la liste des rétrocessions.

Les rétrocessions de médicaments à la population pédiatrique permettent une transition de l'hôpital en ambulatoire avec comme premier lien la pharmacie de l'hôpital. Du fait de l'absence de formes galéniques commercialisées adaptées à la population pédiatrique, de nombreuses préparations magistrales ou hospitalières et solutions buvables disponibles en ATU sont dispensées.

L'objectif principal de la démarche était de faire un état des lieux de la dispensation à la population pédiatrique des médicaments administrés par voie orale au service des rétrocessions et d'identifier les principales problématiques rencontrées.

L'objectif secondaire était de mettre en place des actions afin de sécuriser la dispensation et l'administration des traitements en ambulatoire.

## **2. Matériels et Méthodes**

Une analyse rétrospective des données de dispensation aux rétrocessions des médicaments pédiatriques *per os* sur les années 2013 et 2014 a été menée en juillet 2015.

Dans un premier temps, un des pharmaciens de l'équipe des rétrocessions a fourni l'extraction des données de dispensation des rétrocessions sur les années 2013 et 2014 à partir du logiciel de dispensation Genois©.

L'ensemble des données suivantes a été colligé dans un tableur Excel :

- l'âge du patient au moment de la rétrocession,
- le département d'origine,
- la date de délivrance,
- le nom du prescripteur,
- le nom de la spécialité,
- les formes galéniques,
- le statut des médicaments (AMM pédiatrique ou non, ATU, hors AMM),
- le dosage de la spécialité,
- le nombre d'unité(s) dispensée(s),
- la classe médicamenteuse.

Concernant la classe médicamenteuse, nous avons retenu la classification pharmaco-thérapeutique du VIDAL par grands domaines thérapeutiques. Pour les médicaments sous ATU ou les préparations, nous les avons rattaché à chaque grand domaine thérapeutique.

Le recueil des données a été limité aux délivrances de spécialités *per os* à des patients de moins de 18 ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2014 au service des rétrocessions de l'hôpital Purpan.

Une description des médicaments *per os* délivrés selon la classe médicamenteuse, la forme galénique et le statut a été réalisée.

Pour les spécialités buvables, les dispositifs d'administration (type de dispositif et unités de graduation) ont été répertoriés.

Une analyse de la faisabilité de la préparation des doses à l'aide du dispositif d'administration fourni dans le conditionnement du médicament a été faite en confrontant la posologie prescrite par le médecin avec les unités de graduation du dispositif.

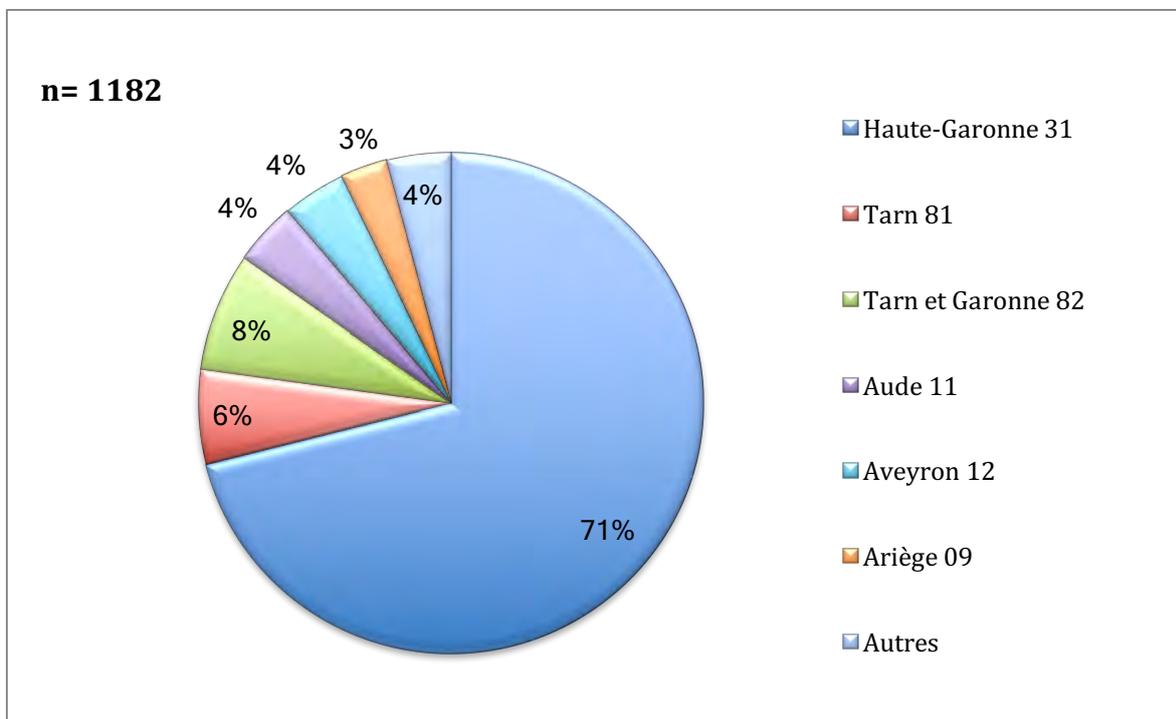
### 3. Résultats

#### a. Description de la population

En 2013-2014, 5291 délivrances à des patients de moins de 18 ans ont été assurées au niveau des rétrocessions de l'hôpital de Purpan. Le nombre de rétrocessions à la population pédiatrique représente 13% de l'ensemble des rétrocessions effectuées.

La moyenne d'âge est de 2,7 ans avec un écart type de 1,03 et le sex-ratio H/F est de 0,45.

Les enfants concernés résident majoritairement en Haute-Garonne (71%) mais on constate que plusieurs départements limitrophes sont représentés (**Figure 6**).



**Figure 5** Représentation des origines départementales de la population infantile prise en charge aux rétrocessions de l'hôpital Purpan en 2013-2014

## **b. Médicaments rétrocedés**

### **i. Etat des lieux des rétrocessions 2013-2014**

En 2013-2014, 39 203 délivrances ont été effectuées au sein du CHU dont 5291 (13%) dispensations de médicaments à la population pédiatrique. Ces ordonnances ont été rédigées par 55 prescripteurs différents. Les données chiffrées des rétrocessions sur la période choisie ont été conciliées dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2 Récapitulatif des rétrocessions 2013-2014**

	Période 2013-2014
Nombre de rétrocessions	39 203
Nombre de rétrocessions pédiatriques, toutes formes galéniques confondues	5291 (13%)
Nombres d'enfants	1182
Moyenne d'âge (écart-type)	2,75 (1,03)
Sex Ratio H/F	0,47
Nombre de prescriptions de médicaments <i>per os</i> dispensés à la population pédiatrique	4259
Nombre de prescripteurs	55

## ii. Classification pharmaco-thérapeutique

La classification pharmaco-thérapeutique VIDAL est utilisée pour regrouper les médicaments en différents groupes selon la spécialité médicale à laquelle ils se réfèrent.

Parmi les rétrocessions effectuées en 2013-2014, les spécialités orales prescrites appartenaient aux classes suivantes :

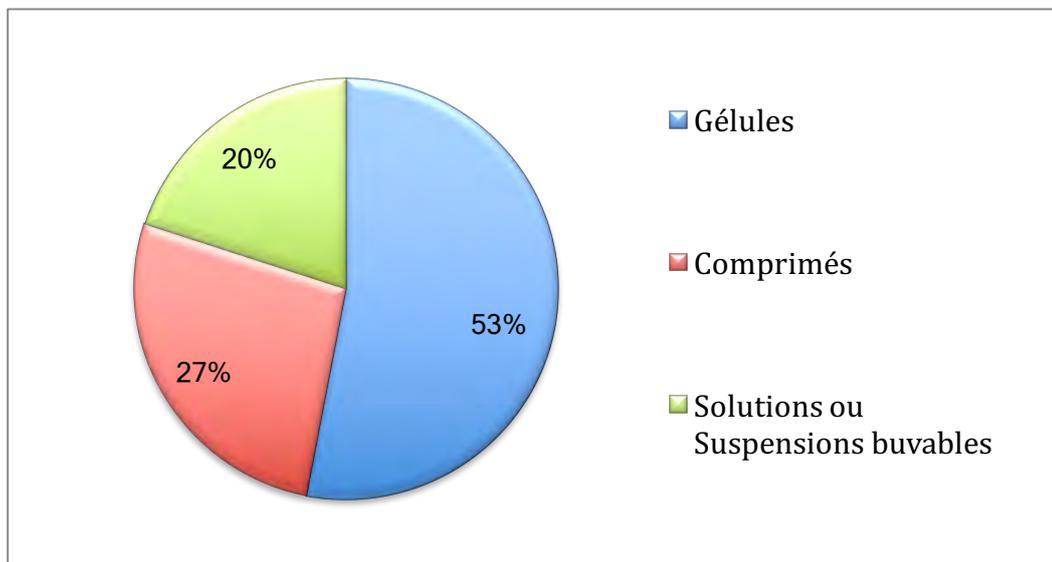
- 25 % (14) appartiennent à la classe « Infectiologie-Parasitologie »,
- 19% (10) appartiennent à la classe « Cardiologie-Angiologie »,
- 17% (9) appartiennent à la classe « Neurologie »,
- 11% (6) appartiennent à la classe « Métabolisme-Diabète-Nutrition »,
- 9% (5) appartiennent à la classe « Cancérologie-Hématologie »,
- 7 % (4) appartiennent à la classe « Gastro-Entéro-Hépatologie »,
- 4% (2) appartiennent à la classe « Pneumologie »,
- 4% (2) appartiennent à la classe « Endocrinologie »,
- 2% (1) appartiennent à la classe « Rhumatologie»,
- 2% (1) appartiennent à la classe « Anti-inflammatoire ».

### iii. Formes galéniques

Les formes galéniques *per os* sont les plus prescrites : elles représentent 80% de la totalité des formes galéniques délivrées en pédiatrie.

Différentes formes galéniques *per os* sont délivrées aux rétrocessions (**Figure 7**).

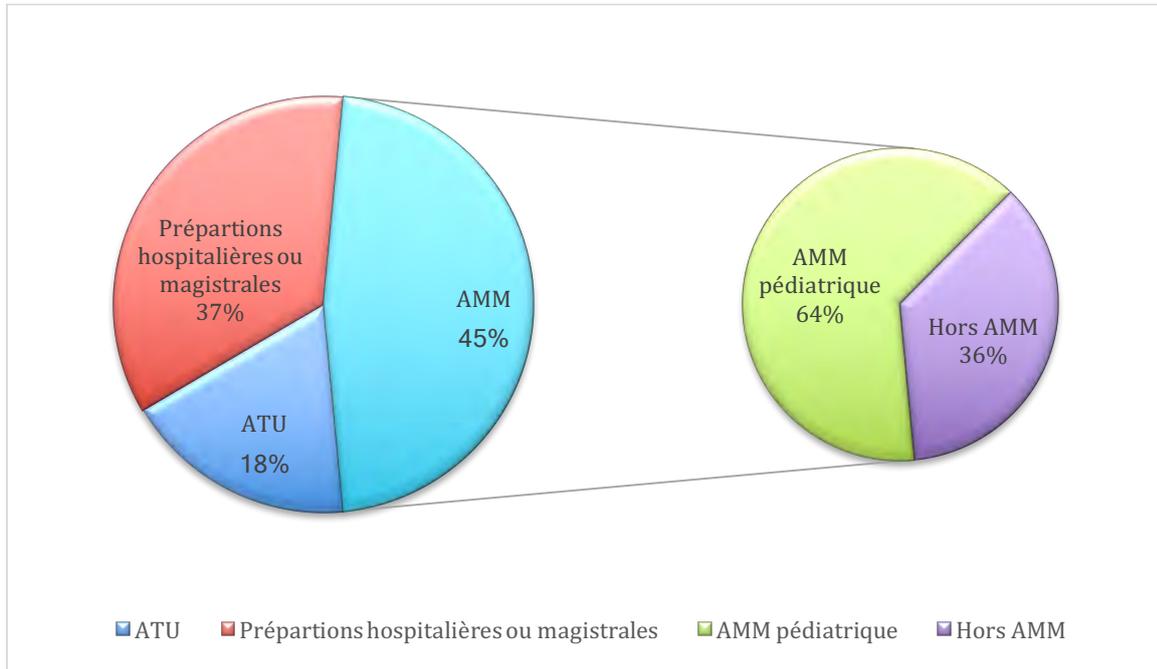
Les spécialités buvables représentent 20% des formes galéniques *per os* délivrées.



**Figure 6 Répartition des formes galéniques *per os* rétrocédées à la population pédiatrique en 2013-2014 (n= 4259, nombre total de formes galéniques *per os* dispensées)**

#### iv. Statut des médicaments rétrocedés

A l'Hôpital des Enfants, sur l'ensemble des spécialités rétrocedées à la population pédiatrique, 45% ont des AMM, dont 64% avec AMM pédiatrique et 18% sont des ATU. Les préparations hospitalières (PH) ou magistrales (PM) représentent 37% des dispensations effectuées (**Figure 8**).



**Figure 7 Répartition des différents statuts des médicaments rétrocedés en pédiatrie sur les années 2013-2014 (n= 4259)**

Les médicaments dispensés à la population pédiatrique sont répertoriés par classe pharmaco-thérapeutique et statut dans le **tableau 3** ci-dessous.

**Tableau 3 Répertoire des différents médicaments dispensés aux rétrocessions incluant leurs statuts et leurs pourcentages de délivrance**

	Spécialités AMM	ATU	Préparations (PM et PH)
Cancérologie- Hématologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TEMODAL® Témозоломиде (AMM pédiatrique) 250mg, 180mg, 100mg, 20mg, 5mg gélules (3,5% des délivrances)</li> <li>- LANVIS® Thioguanine 40mg en comprimés (AMM pédiatrique) (0,04% des délivrances)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyclophosphamide gélules (3% des délivrances)</li> <li>- Mercaptopurine gélules (0,49% des délivrances)</li> <li>- Thioguanine gélules (0,04% des délivrances)</li> </ul>
Cardiologie- Angéiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HEMANGIOL® Propranolol (AMM pédiatrique) 3.75mg/mL solution buvable (0,9% des délivrances)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DECORENONE® Ubidecarenone 50mg/10mL buvable en flacon (0,7% des délivrances)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide acetylsalicylique gélules (0,19% des délivrances)</li> <li>- Nicardipine gélules (0,09% des délivrances)</li> </ul>

	-TRACLEER® Bosentan (AMM Pédiatrique) 62,5, 32, 125mg comprimés (2,6% des délivrances)	- CAPOTEN® Captopril 5mg/mL solution buvable (2,8% des délivrances)	- Amiodarone gélules (0,7% des délivrances) - Captopril gélules (0,3% des délivrances)  - Nadolol gélules (0,5% des délivrances)  - Spironolactone gélules (1,3% des délivrances)
Endocrinologie			- Cinacalcet gélules (0,15% des délivrances)  - Hydrocortisone gélules (0,9% des délivrances)
Gastro-Entéro- Hépatologie		- KREON® 60mg Pancréatine granulés/flacon (0,9% des délivrances)  - PROGLYCEM® Diazoxide 50mg/mL suspension buvable (0,56% des délivrances)	- Acide ursodesoxycholique gélules (0,2% des délivrances)

		- URSOFALK® Acide ursodesoxycholique 12,5g suspension buvable (3% des délivrances)	
Infectiologie-Parasitologie	<p>- VFEND® Voriconazole (AMM pédiatrique) 200mg et 50 mg en comprimés 40mg/mL poudre orale (0,7% des délivrances)</p> <p>- NOXAFIL® Posaconazole 40mg/mL en solution buvable (0,5% des délivrances)</p> <p>-EVIPLERA® Emtricitabine Rilpivirine Ténofovir 200mg/25mg/245mg comprimés (0,14% des délivrances)</p> <p>KALETRA® Lopinavir Ritonavir) (AMM pédiatrique) 80mg+ 20mg/mL solution buvable (0,15% des délivrances)</p>	- Isoniazide 10mg/mL solution buvable (0,25% des délivrances)	

	<p>-KIVEXA® Abacavir Lamivudine 600mg/300mg comprimés (0,5% des délivrances)</p> <p>- EPIVIR® Lamivudine 10mg/mL (AMM pédiatrique) (0,2% des délivrances)</p> <p>- RETROVIR® Zidovudine 100mg/mL solution buvable (AMM pédiatrique) (0,15% des délivrances)</p> <p>- REYATAZ® (AMM pédiatrique) Atazanavir 300mg gélules (1,15% des délivrances)</p> <p>- TIVICAY® Dolutégravir 50mg comprimés (0,9% des délivrances)</p>		
--	---	--	--

	<p>- TRUVADA® Emtricitabine Ténofovir 200mg/245mg comprimés (1,7% des délivrances)</p> <p>- VIDEX® Didanosine (AMM pédiatrique) 125 et 150mg en gélules (0,5% des délivrances)</p> <p>- ZIAGEN® Abacavir (AMM pédiatrique) 20mg/mL solution buvable ou 300mg (1,2% des délivrances)</p> <p>- ZYVOXID® Linézolide 600mg comprimés (0,5% des délivrances)</p>		
<p>Métabolisme-Diabète- Nutrition</p>	<p>-CYSTAGON® Cystéamine (AMM pédiatrique) 50mg 150mg gélules (0,7% des délivrances)</p>		<p>- Bicarbonate de sodium gélules (0,3% des délivrances)</p> <p>- Glycine L 500mg capsules (1,6% des délivrances)</p>

	<p>- AMMONAPS® Phénylbutyrate de Na (AMM pédiatrique) 940mg/g granules flacon 266g (0,25% des délivrances)</p> <p>- WILZIN® Zinc (AMM pédiatrique) 50, 25mg gélules (0,35% des délivrances)</p> <p>- VEDROP® Vitamine E (AMM pédiatrique) 50mg/mL buvable flacon 60 mL (0,5% des délivrances)</p>		
Neurologie	<p>- DIPHANTOINE® Phénytoïne 100mg comprimés (AMM pédiatrique) (0,64% des délivrances)</p> <p>-TALOXIA® Felbamate (AMM pédiatrique) 600mg/5mL suspension buvable 230mL (2,1% des délivrances)</p>	<p>- LIORESAL® Baclofène 5mg/5mL buvable flacon 300mL (0,15% des délivrances)</p> <p>- MESTINON® Pyridostigmine 60mg/5mL buvable (0,5% des délivrances)</p>	<p>- Clobazam gélules (0,7% des délivrances)</p> <p>- Topiramate gélules (0,3% des délivrances)</p> <p>- ZONEGRAN® Zonisamide 12.5mg gélules (0,6% des délivrances)</p>

		<p>- MESTINON RETARD® Pyridostigmine 180mg comprimés (0,6% des délivrances)</p> <p>- MNESIS® 45mg Idébénone comprimés (0,5% des délivrances)</p>	
Pneumologie	- VOLIBRIS® Ambrisentan 5mg comprimés (0,6% des délivrances)		- Cyproheptadine gélules (0,5% des délivrances)
Rhumatologie			- Méthotrexate gélules (0,59% des délivrances)
Anti-inflammatoire			- Dexaméthasone gélules (0,7% des délivrances)

v. . Dispositifs d'administration adaptés à la pédiatrie

Un état des lieux des dispositifs médicaux d'administration fournis avec les conditionnements des différentes spécialités et ATU en solutions et suspensions buvables délivrées aux rétrocessions a été effectué (**Tableau 4**).

**Tableau 4 Les différents dispositifs d'administration fournis avec les spécialités et ATU.**

Dispositifs Médicaux d'administration	Graduations	Unité de graduation
Pipettes en mL	0,1mL à 1mL 0,25mL à 2mL 0,5mL à 1mL 0,5mL à 5mL 1mL à 5mL 1mL à 10mL	De 0,1mL en 0,1mL De 0,25mL en 0,25mL De 0,5mL en 0,5mL De 0,5mL en 0,5mL De 1mL en 1mL De 1mL en 1mL
Pipettes en mg	1 à 19mg	De 1mg en 1mg
Cuillère en mL	2,5mL 5mL	
Cuillère en g	1,2g 3,3g 9,79g	
Bouchon doseur en mL	1,25mL 2,5mL 3,75mL 5mL	
Petit flacon doseur	10mL	

Sur les 16 spécialités et ATU buvables analysées :

- 9 spécialités ont des pipettes graduées en mL,
- 1 spécialité avec pipette graduée en mg,
- 1 avec une cuillère graduée en mg,
- 1 avec une cuillère graduée en mL,
- 1 avec un bouchon en mL,
- 1 avec un petit flacon en mL,
- 2 sans dispositif d'administration.

Nous avons référencé dans un tableau par spécialité médicamenteuse buvable toutes les posologies prescrites par prise par les médecins, et l'apport d'une éventuelle alternative adaptée à chaque délivrance par la PUI (**Tableau 5**).

**Tableau 5 Solutions et suspensions buvables délivrées aux rétrocessions en 2013-2014 : vérification de l'adéquation entre la posologie prescrite par prise et le dispositif d'administration fourni dans le conditionnement**

Spécialité buvable	Dispositif d'administration fourni dans le conditionnement et graduations (unité de graduation)	Posologie par prise avec équivalence en mg	Dispositif d'administration adapté Si non : alternative proposée si besoin	Indication pédiatrique
CAPOTEN® (Captopril) 5mg/mL	Pipette 0,5mL à 1mL (0,5mL)	1mL (5mg) 1,5mL (7,5mg) 3mL (15mg)	Oui Oui Oui	ATU nominative
EPIVIR® (Lamivudine) 10mg/mL	Pipette 1mL à 10mL (1mL)	7mL (70mg)	Oui	AMM pédiatrique
KALETRA® (Lopinavir+ Ritonavir) 80+20mg/mL	Pipette 1 à 5mL (1mL)	2mL (160+40mg) 2,2mL (176+44mg) 2,5mL (200+50mg)	Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL)	AMM pédiatrique restrictive > 2 ans
NOXAFIL® (Posaconazole) 40mg/mL	Cuillère 2,5mL ou 5mL	1,5mL (60mg) 2mL (80mg) 2,5mL (100mg)	<b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL) <b>Non</b> Seringue de 10mL (0,5mL) Oui	AMM pédiatrique avec restriction d'âge > 13 ans

		5mL (200mg)	Oui	
HEMANGIOL® (Propranolol) 3,75mg/mL	Pipette 1mg à 19mg (1mg)	2mg (0,5mL) 3,75mg (1mL) 4,5mg (1,2mL) 5,5mg (1,5mL) 7,5mg (2mL) 9mg (2,4mL) 11mg (3mL) 12mg (3,2mL)	Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL) Oui Oui Oui	AMM pédiatrique
RETROVIR® (Ritonavir) 100mg/10mL	Pipette 1mL à 10mL (1mL)	14mL (140mg) 16mL (160mg)	Oui Oui	AMM pédiatrique avec restriction d'âge > 4 Kg
VEDROP® (Vitamine E) 50mg/mL	Pipette 0,25mL à 2mL (0,25mL)	0,7mL (35mg) 0,9mL (45mg) 1mL (50mg) 1,4mL (70mg) 1,5mL (75mg) 6mL (300mg) 7mL (350mg) 10mL (500mg)	<b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui Oui Oui Oui	AMM pédiatrique
ZIAGEN® (Abacavir) 20mg/mL	Pipette 1mL à 10mL (1mL)	7mL (140mg) 28mL (560mg)	Oui Oui	AMM pédiatrique restrictive > 3 mois

AMONNAPS® (Phénylbutyrate de Na) 940mg/g	Cuillère 1,2g 3,3g 9,79g	1,2g 3,3g	Oui Oui	AMM pédiatrique
DECORENONE® (Ubidécarenone) 50mg/10mL	Petits flacons 10mL	10mL (50mg) 15mL (75mg)	Oui <b>Non</b> Seringue 20mL (1mL)	ATU nominative
MESTINON® (Pyridoxstigmine) 30mg/5mL	Aucun	1,7mL (10,2mg)	<b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL)	ATU nominative
TALOXIA® (Felbamate) 600mg/5mL	Pipette 0,5mL à 5mL (0,5mL)	1mL (120mg) 1,2mL (144mg) 2mL (240mg) 2,3mL (276mg) 2,7mL (324mg) 3mL (360mg) 3,7mL (444mg) 4mL (480mg) 5mL (600mg) 11mL (1320mg) 14mL (1680mg)	Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui Oui Oui Oui	AMM pédiatrique restrictive > 4 ans
URSOFALK® (Ac. Ursodesoxycholiqu)	Bouchon 1,25mL	1mL (50mg) 1,5mL (75mg)	<b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL)	ATU nominative >8 semaines

e) 50mg/mL	2,5mL 3,75mL 5mL	2,5mL (125mg) 3mL (150mg) 3,7mL (185mg) 4mL (200mg)	Oui <b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL) <b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) <b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL)	
VFEND® (Voriconazole) 40mg/mL	Pipette 1mL à 5mL (1mL)	0,8mL (32mg) 1mL (40mg) 2mL (80mg) 3mL (120mg)	<b>Non</b> Seringue 1mL (0,1mL) Oui Oui Oui	AMM pédiatrique
LIORESAL® (Baclofène) 5mg/5mL	Aucun	3mL (3mg)	<b>Non</b> Seringue 10mL (0,5mL)	ATU nominative
PROGLYCEM® (Diazoxide) 50mg/mL	Pipette 0,1mL à 1 mL (0,1mL)	0,1mL (5mg) 0,2mL (10mg) 0,3mL (15mg) 0,5mL (25mg)	Oui Oui Oui Oui	ATU nominative

Dans 96% des cas, un dispositif d'administration est fourni.

Dans 37% des cas, il est impossible d'effectuer une préparation et une administration précise de la dose à l'aide du dispositif d'administration fourni par le laboratoire. Dans ce cas, le dispositif d'administration fourni n'est donc pas adapté à la posologie prescrite par le médecin.

## **B. Mesures proposées pour la sécurisation de la dispensation**

### **1. Analyse pharmaceutique : mesure de sécurisation prise à destination de l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants**

Au niveau du pôle Enfants du CHU, la mise en place des dispositions permettant la centralisation des données et l'accès au dossier médical et pharmaceutique du patient par les différents professionnels de santé a permis une meilleure sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

Au niveau de la pédiatrie, une analyse pharmaceutique minutieuse est nécessaire. L'équipe pharmaceutique du pôle Enfants au CHU a mis en place de nombreux outils pour assurer une analyse pharmaceutique de qualité.

Le pharmacien a besoin pour analyser une ordonnance pédiatrique de ses connaissances mais aussi d'outils appropriés. L'équipe pharmaceutique s'appuie sur certaines données de référence, telles que :

- le VIDAL, lorsque des données pédiatriques y sont mentionnées (45),
- le livret thérapeutique pédiatrique mentionnant les différentes posologies et modalités d'administration des médicaments utilisés à l'Hôpital des Enfants qui est régulièrement mis à jour par l'équipe pharmaceutique à l'aide du « *Pediatric Dosage Handbook* »(46), « *Pediatric Injectable Drugs* »(47); « *British National Formulary for children* »(48),
- les données publiées dans la littérature et les protocoles de services.

L'ensemble des ordonnances de sortie concernant la population pédiatrique qui parviennent aux rétrocessions sont analysées par l'équipe pharmaceutique. En cas d'intervention pharmaceutique, le pharmacien contacte le prescripteur de manière à modifier le cas échéant la prescription.

## **2. Délivrance : mesures de sécurisation destinées à l'équipe des rétrocessions**

### ***a. Formation par les pharmaciens de l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants***

Une formation de l'équipe pharmaceutique présente aux rétrocessions est réalisée. Elle comprend :

- des données concernant les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'enfant,
- les erreurs les plus fréquemment retrouvées lors de la délivrance des médicaments à la population pédiatrique,
- les particularités d'administration des médicaments à l'enfant et les problématiques rencontrées.

### ***b. Tableau d'aide à la dispensation***

Afin de sécuriser la dispensation des spécialités pédiatriques au guichet des rétrocessions, un tableau d'aide à la dispensation pour l'équipe des rétrocessions a été rédigé et est affiché près des comptoirs.

Ce tableau reprend les principaux médicaments délivrés à la population pédiatrique s'administrant par voie orale :

- les dosages,
- leurs formes galéniques,
- leurs statuts,
- l'information sur les modalités d'administration et la nécessité de délivrer un dispositif d'administration le cas échéant (**Annexe 2**).

### **3. Conseils de bon usage : mesures de sécurisation destinées à la famille**

#### **a. Mesures de sécurisation**

Plusieurs mesures sont mises en place visant à sécuriser la prise des médicaments :

- la vérification de la compréhension des parents concernant la posologie prescrite (dose et volume à prélever) et les modalités de prise du traitement ;
- pour une prescription d'une spécialité avec un dispositif médical non adapté au dosage pédiatrique, la proposition de seringues graduées spécifiques et de bouchons pour solutions buvables adaptées ;
- lors de la préparation hospitalière ou magistrale, le préparatoire met en place un système de couleur de gélules. La couleur change en fonction des spécialités et de leurs dosages afin d'éviter les confusions entre plusieurs préparations.

#### **b. Fiches conseils**

Le principe des fiches conseils à destination de la population pédiatrique est en cours de développement à l'unité des rétrocessions.

L'information du patient est une obligation déontologique et légale, la délivrance de cette information est encadrée par une loi du 4 mars 2002 qui vient compléter plusieurs textes antérieurs (lois, décrets, recommandations de l'Ordre des médecins)(49,50).

Si l'information orale reste indispensable, l'utilisation de fiches conseils lors de la délivrance au comptoir des rétrocessions est un complément utile pour les parents.

### III. Discussion

#### A. Résultats

Parmi les 4259 dispensations de médicaments *per os* à la population pédiatrique en 2013 et 2014, seuls 30% ont une AMM pédiatrique. Dans les autres cas, les médicaments sont prescrits sous forme d'ATU et de préparations.

Concernant les formes galéniques *per os* administrées à l'enfant, 20% des formes galéniques sont des solutions ou suspensions buvables. En considérant que la population étudiée a moins de 6 ans, on peut dire que la forme galénique était adaptée à la tranche d'âge dans seulement 20% des cas. Ces formes galéniques inadaptées entraînent des difficultés lors de la préparation et de l'administration des gélules et comprimés. En effet, une ouverture de la gélule ou un écrasement du comprimé s'avère nécessaire par les parents avant l'administration à l'enfant.

Concernant les solutions et suspensions buvables, dans 4% des cas, il n'y avait pas de dispositif d'administration fourni pour la préparation et l'administration des doses au patient. Lorsqu'un dispositif d'administration était fourni, il ne permettait pas une préparation précise de la dose à administrer dans 37% des cas.

Les résultats obtenus concernant la proportion de prescriptions effectuées en dehors du cadre de l'AMM vont dans le sens de plusieurs études menées dans la population pédiatrique ces 15 dernières années.

D'une part, l'étude de *Conroy et al* effectuée en Europe en 1998, a été menée durant 4 semaines dans plusieurs services de pédiatrie. 624 patients ont été suivis avec un âge compris entre 4 jours et 16 ans, ce qui englobe 2257 prescriptions. Les résultats montrent que 39% des prescriptions étaient en dehors du cadre de l'AMM (51).

Des études ont également été menées en ambulatoire. En janvier 2015, *A. Palmero et al.* ont réalisé une enquête en ambulatoire sur les prescriptions hors AMM en pédiatrie. L'analyse fût conduite auprès de 1960 enfants ayant reçu une prescription

rédigée par des médecins généralistes. Ces prescriptions étaient pour 52% (1003) des antalgiques, 22% (422) des antibiotiques, et 18% (345) des AINS.

La conclusion de cette étude montre que dans 37,6% (736) des cas, l'enfant est exposé à un médicament hors AMM (décongestionnants nasaux, anti-histaminique H1, et corticoïdes)(21).

Par ailleurs, l'absence de formes galéniques adaptées à la tranche d'âge et la nécessité pour les parents de devoir manipuler des formes galéniques (comprimés et gélules) avant l'administration à l'enfant ont été confirmées par des données publiées dans plusieurs études.

L'étude de *D.Combeau et al* (52), réalisée dans un hôpital pédiatrique français en 2011 porte sur l'analyse des différentes formes solides orales et les formes injectables proposées dans le livret pédiatrique du CHU.

Sur 440 enfants inclus dans l'étude, 669 spécialités sur 1710 (39,1%) étaient utilisées par voie orale. Les formes solides (gélules, comprimés, capsules molles) inadaptées à l'enfant de moins de 6 ans représentent 534 formes, soit 79,8% des formes orales administrées.

La revue « Prescrire » a elle aussi fait une analyse des conditionnements depuis le début des années 1980. Plus de 5 000 spécialités pharmaceutiques ont été examinées dont un grand nombre de conditionnements concernant la pédiatrie. Le résultat montre un manque de dispositifs d'administration adaptés. En 2014, le bilan du conditionnement par cette même revue montre que 250 spécialités n'ont pas un dispositif d'administration en accord avec la notice, majorant le risque d'erreurs. Par exemple, la confusion entre les mg et les mL sont retrouvés pour le TRILEPTAL® (Oxcarbazépine) 60mg/mL en solution buvable et KEPPRA® (Lévétiracétam) 100mg/mL, mais aussi les risques avec les seringues graduées en kg de poids de l'enfant pour le MOTILIUM® (Dompéridone) 1mg/mL solution buvable et le PRIMALAN® (Méquitazine) 0,5mg/mL (53).

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

Nous pouvons citer plusieurs exemples d'alertes de l'ANSM ayant conduit à des modifications de conditionnements inadaptés.

La Primalan® (méquitazine), antihistaminique H1 est prescrit chez les enfants. Les effets sédatifs de cette substance sont surtout notables à partir d'une dose de 10 mg chez les adultes. Fabriqué en flacon de 60 mL, le sirop est muni d'un dispositif doseur imprécis et mal adapté : une cuillère-mesure de 2,5 mL.

La dose quotidienne préconisée est de 1,25 mg pour 5 kg de poids du patient, répartie en 1 à 2 prises, sans dépasser 10 mg par jour.

En février 2006, le laboratoire a remplacé la cuillère-mesure par une seringue graduée en kg (de 0 à 10 kg), avec une dose quotidienne s'administrant toujours en 1 ou 2 prises. En cas de prise biquotidienne, il est préconisé d'ajuster le liquide à la graduation correspondant à la moitié du poids de l'enfant. L'ANSM a informé du retrait du flacon de 60 mL de Primalan® avec seringue graduée, en raison de 10 cas de surdose accidentelles liées à cette seringue. Le retour à la cuillère-mesure a été décidé après cet épisode mais le dispositif n'est toujours pas adapté (54).

En avril 2014, le laboratoire commercialisant le KANEUTRON® (Phénobarbital) 5,4% en solution buvable a modifié ses pipettes pour cause d'erreurs de dosage. Cet antiépileptique était composé de pipettes avec une double graduation mL et équivalent gouttes. Aujourd'hui, ces pipettes ne sont plus qu'en équivalent gouttes et les prescriptions doivent être faites en conséquence.

Une nouvelle pipette doseuse, graduée uniquement en « équivalent goutte » (de 0 à 80) se substitue depuis le 2 avril 2014 à l'ancien dispositif qui comportait les deux types de graduations (millilitres et gouttes) (55).

Enfin, L'ANSM, a également diffusé des messages de sensibilisation à l'attention du grand public. Une campagne a rappelé les règles et les conseils afin d'éviter les erreurs « Ne mélangez pas vos pipettes » (27) (**Annexe 1**).

Afin de sécuriser l'administration et de pallier au manque de données sur ses spécialités utilisées sans AMM, les pharmaciens ont rédigé des documents d'aide à la dispensation et l'administration des médicaments aux enfants.

Au regard du manque de précisions des dispositifs fournis par les laboratoires, la pharmacie des rétrocessions propose des dispositifs médicaux adaptés, tels que des seringues graduées de différents volumes, bouchons à adapter sur les flacons, qui permettent une administration plus précise des doses (seringues de 1 mL graduées en 0,1 mL, de 10mL graduées en 0,5mL et de 20mL graduées en 1mL).

Que ce soit en milieu hospitalier ou ambulatoire, l'importance des prescriptions hors AMM en pédiatrie, l'absence de formes galéniques adaptées ainsi que l'imprécision ou l'absence des dispositifs d'administration des formes buvables doivent être accompagnées de mesures de sécurisation visant à prévenir la survenue d'erreurs médicamenteuses dans cette population.

L'équipe pharmaceutique est en mesure de sécuriser la dispensation de ces médicaments aux différentes étapes que sont :

- l'analyse pharmaceutique qui permet d'identifier des non conformités et des erreurs de prescription;
- la délivrance sécurisée par des professionnels de santé formés aux spécificités et problématiques des médicaments en pédiatrie assistée du tableau d'aide à la dispensation,
- la délivrance de conseils de bon usage valable pour l'ensemble des médicaments. Ces conseils apparaissent d'autant plus indispensables que les médicaments sont prescrits hors AMM sans notice explicative fournie expressément par le laboratoire pharmaceutique.

## B. Intérêts et perspectives

Ce travail, certes rétrospectif, a permis de confirmer certaines problématiques rencontrées en pédiatrie et déjà décrites en hospitalisation : le manque d'AMM, de formes galéniques adaptées et l'imprécision ou l'absence de dispositifs d'administration pour les formes buvables. Ces observations restent valables à la sortie d'hospitalisation, en ambulatoire.

Notre étude permet de confirmer et d'appuyer le rôle de l'équipe pharmaceutique dans la sécurisation de la préparation et de l'administration des doses. Concernant les préparations, les pharmaciens de la pharmacotechnie travaillent actuellement sur l'élaboration de formes orales liquides afin de remplacer progressivement les gélules.

Outre l'analyse pharmaceutique, il apparaît primordial de délivrer des informations de bon usage à la famille, portant sur les modalités d'administration. La multiplicité et l'hétérogénéité des dispositifs d'administration (type et unité de graduation) peuvent entraîner des confusions. Une harmonisation des dispositifs est en cours suite aux dernières recommandations de l'ANSM aux laboratoires pharmaceutiques (29).

En milieu officinal, de nombreuses spécialités très courantes utilisent des dispositifs d'administration, notamment des pipettes à risque d'erreurs médicamenteuses.

Au Centre Anti-Poison de Lille, en 2015, sur 758 erreurs thérapeutiques, on a recensé 290 cas concernant les enfants (jusqu'à 15ans) et si l'on regarde plus en détail, près d'1 cas sur 3 apparaît chez les 3 à 6 ans. La confusion la plus fréquente se fait par l'inversion des pipettes de l'ADVIL® (Ibuprofène) 20mg/mL suspension pédiatrique et le DOLIPRANE® (Paracétamol) 2,4% s/s sirop (56).

Il serait intéressant de mener à bien ce travail en officine. En effet, cette étude ne représente qu'une faible proportion de ce qui se passe en sortie d'hospitalisation sur les prescriptions en ambulatoire.

De plus, il serait également important d'avoir un retour sur la compréhension du traitement par les parents : la reconstitution des spécialités, la posologie, les dosages et horaires de prises...

Pour finir, il nous semble aussi essentiel d'attirer l'attention des prescripteurs concernant cette problématique afin qu'ils puissent eux aussi délivrer des informations concernant les modalités de prise des médicaments.

En pédiatrie comme dans la population adulte, les pharmaciens d'hôpitaux et de ville doivent mettre à la disposition du patient leurs connaissances et les conseils les plus adaptés afin de prévenir la survenue d'erreurs médicamenteuses.

## **Conclusion**

L'absence d'AMM en pédiatrie et de formes galéniques adaptées expose les enfants à un risque accru d'erreurs médicamenteuses.

Notre travail a montré que dans 37% des cas, les dispositifs fournis avec les solutions et suspensions buvables ne permettent pas de préparer la dose prescrite. Les mesures mises en place par les pharmaciens du pôle Enfants et l'équipe pharmaceutique des rétrocessions visent à sécuriser l'administration des médicaments dans cette population à risque.

L'équipe pharmaceutique présente aux rétrocessions représente un véritable lien entre l'hôpital et la ville et doit intégrer dans ses missions l'information des parents au bon usage des médicaments et la sensibilisation aux risques d'erreurs. Il doit s'assurer que les parents aient bien compris les modalités de préparation et d'administration des médicaments prescrits.

La sécurisation de la dispensation et de l'administration des médicaments à la population pédiatrique représente ainsi un réel enjeu, particulièrement en sortie d'hospitalisation. Les pharmaciens hospitaliers et officinaux doivent être formés et sensibilisés afin d'être acteurs de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse évitable en pédiatrie.

## **Bibliographie**

1. <http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp-bilan-demographique-pediatrique/2015>.
2. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). <http://www.insee.fr/fr/themes/démographie-infantile/2014>. aout 2016;
3. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:Suppl:S128-S138.
4. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96:688-92.
5. Hansen, T.G., et al., Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. 43(8) : p. 855-9.
6. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-collyres-mydratiques-en-pediatrie-pour-l-obtention-d-une-mydriase-ou-d-une-cycloplegie-a-visee-diagnostique-Point-d-information> 20/11/2012. 20 nov 2012;
7. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1983;305:7-11.
8. AUJARD Y, AUTRET E, LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. 1993. (Paris: Médecine- Sciences Flammarion).
9. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, et al. Human liver carbamazepine metabolism: role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11- epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1969-79.
10. Arant BS Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978;92:705-12.
11. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:650-9.
12. Le bon usage des médicaments en pédiatrie / E AUTRET-LECA in *MEDECINE ET ENFANCE ADOLESCENCE*, N° 8 - VOL30 Le bon usage des médicaments en pédiatrie / (Octobre 2010).

13. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>. sept 2014;
14. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé avril 2011 ». Disponible sur: <http://www.has-Sante.fr/portail/jcmsr1439924frmanuel--Certif.--Etablissements--Sante-V2010-Revise-Avril-2011>.
15. KAUSHAL R, BATES DW, LANDRIGAN C, MCKENNA KJ, CLAPP MD, FEDERICO F et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001; 285: 2114-20.
16. KAUSHAL R., BATES D. W., LANDRIGAN C., MCKENNA K. J., CLAPP M. D., FEDERICO F., GOLDMANN D. A. « Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 25 avril 2001. Vol. 285, n°16, p. 2114-2120.
17. Autret-Leca E, Marchand M-S, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra A-P. Pharmacovigilance en pédiatrie. Arch Pédiatrie [Internet]. août 2012 [cité 4 août 2016];19(8):848-55. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X12002436>
18. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE- TRAMADOL Erreurs de médication- <http://ansm.sante.fr/Alertes-ANSM/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>.
19. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENT ET PRODUITS DE SANTE [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0).
20. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/>. 12 avr 2015;
21. Aurore Palmaro, MSca, Raphael Bissuel, MDb, Nicholas Renaud, MSca, Geneviève Durrieu, PharmD, PhDa, Brigitte Escourrou, MDb, Stephane Oustric, MDb, Jean-Louis Montastruc, Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhDa. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. Pediatrics 2015 ; 135(1) : 49-58.
22. El haik y et coll « medication errors in infants reported to the regional pharmacovigilance center of marseille-provence-corse in 2012 » 35ème journées de Pharmacovigilance Poitiers: 22-24 avril 2014 Fundamental clin. Pharmacol 2014.

23. CALOP J., ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. Pharmacie clinique et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012.
24. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ef86847f02302d518526ca57fcb6d267.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ef86847f02302d518526ca57fcb6d267.pdf) Résultats études Nov 2014.
25. SHEHAB N., LEWIS C. L., STREETMAN D. D., DONN S. M. « Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates ». *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* mars 2009. Vol. 10, n°2, p. 256-259.
26. DOHERTY C., MC DONNELL C. « Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital ». *Pediatrics*. mai 2012. Vol. 129, n°5, p. 916-924.
27. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTE- Pipettes et autres dispositifs <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information>.
28. Management of Medication Errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs – The French Drug Agency - Poster présenté lors du congrès de l'International Society of pharmacovigilance (ISOP) – Octobre 2013 (10/10/2013).
29. Recommandations aux Industriels [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/). avril 2016;
30. Prescrire redaction « Picoprep » et enfants: Cuillère-mesure-annoncé" *Rev. Prescrire* 2012.
31. ANSM « RCP+ notice Picoprep » 10 juin 2014.
32. FONTAN J. E., MILLE F., BRION F., AUBIN F., BALLEREAU F., BENOÎT G., BRUNET M. L., BRAGUIER D., COMBEAU D., DUGAST P., GÉROUT A. C., MAY I., MEUNIER P., NAVEAU-PLOUX C., PROUST V., SAMDJEE F., SCHLATTER J., THÉBAULT A., VIÉ M., GROUPE PÉDIATRIE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. « Drug administration to paediatric inpatient ». *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie*. octobre 2004. Vol. 11, n°10, p. 1173-1184.
33. <http://www.has->

sante.fr/guide\_outils\_securisation\_autoevaluation\_administration\_medicaments\_partie2\_mettre\_en\_oeuvre.pdf mai2015.

34. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.
35. Code de la santé publique - Article L5126-4. Code de la santé publique.
36. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession\\_medicaments-3.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession_medicaments-3.pdf). MINISTERE\_DE\_LA\_SANTE\_ET\_DES\_SPORTS Dec.2013.
37. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation>. 28 nov 2016;
38. [https://www.legifrance.gouv.fr/code\\_de\\_la\\_santé\\_publicque/préparation-magistrale/préparations-hospitalières/](https://www.legifrance.gouv.fr/code_de_la_santé_publicque/préparation-magistrale/préparations-hospitalières/). 15 juill 2016;
39. <http://www.has-sante.fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments>. 28 nov 2016;
40. <https://www.legifrance.gouv.fr/Code-de-la-santé-publique/acte-de-dispensation>. 8 août 2014;
41. A Lehmann, M Baudrant-Boga, B Allenet, J Calop Pôle pharmacie, CHU de Grenoble, Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires, Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5225, Université Joseph Fourier, Grenoble.
42. Lefèvre T. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie. J Pharm Clin [Internet]. 1 sept 2011 [cité 5 nov 2016];30(3):155-8. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/analyse\\_des\\_interventions\\_pharmaceutiques\\_realisees\\_lors\\_de\\_la\\_validation\\_des\\_prescriptions\\_medicales\\_au\\_sein\\_dune\\_officine\\_de\\_pharmacie\\_289747/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/analyse_des_interventions_pharmaceutiques_realisees_lors_de_la_validation_des_prescriptions_medicales_au_sein_dune_officine_de_pharmacie_289747/article.phtml?tab=texte)
43. Lefèvre T. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie. J Pharm Clin [Internet]. 1 sept 2011 [cité 5 nov 2016];30(3):155-8. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/analyse\\_des\\_interventions\\_pharmaceutiques\\_realisees\\_lors\\_de\\_la\\_validation\\_des\\_prescriptions\\_medicales\\_au\\_sein\\_dune\\_officine\\_de\\_pharmacie\\_289747/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/analyse_des_interventions_pharmaceutiques_realisees_lors_de_la_validation_des_prescriptions_medicales_au_sein_dune_officine_de_pharmacie_289747/article.phtml?tab=texte)
44. S. Prot-Labarthea, A. Lavoieb, O. Bourdona, , , D. Lebelb, J.-F. Bussièresb, A. Fayec, F. Briona-Étude pilote sur la mise en place des soins pharmaceutiques

dans le service de pédiatrie générale d'un hôpital français. Collaboration et comparaison franco-qubécoise/ dec 2009.

45. Vidal.

46. Carol K. Taketomo. Pediatric dosage and book. 2011. (PharmaD; vol. 23 ème édition).

47. Stephanie J. Phelps, Tracy M. Hagemann, Kelley R. Lee, A. Jill Thompson. Pediatric injectable drugs. 10ème edition. 2010.

48. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. British national formulary for children. 2014.

49. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 mars 4, 2002.

50. ORDRE NATIONAL DES MEDECIN-LOI DU 4 MARS 2002 <https://www.conseil-national.medecin.fr>.

51. S. Conroy, I. Choonara, P. Impicciatore, A. Mohn, H. Arnell, A. Rane et al. Survey of sans AMM and en dehors du cadre de l'AMM drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ.janv. 2000; 320 (7227) : 79-82.

52. Combeau D, Fontan J-E, Brion F. Analyse du livret thérapeutique d'un hôpital pédiatrique. J Pharm Clin [Internet]. 14 mai 1999 [cité 29 nov 2016];18(1):5-10.

53. Prescrire Editorial staff « Drug packaging. A key factor to be taken into account when choosing a treatment » Prescrire Int 2011.

54. Prescrire Rédaction « En finir avec les seringues graduées en kg de poids » Rev Prescrire 2006 ; 26 (273) : 419.

55. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTE- KANEUTRON Nouveau dispositif- <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Attention-aux-risques-d-erreurs-medicamenteuses-mise-a-disposition-d-un-nouveau-dispositif-d-administration-de-la-specialite-KANEURON-5-4-POUR-CENT-solution-buvable-en-gouttes-phenobarbital-Point-d-Information>.

56. Etude au centre anti-ponon du CHRU de Lille sur les risques dûent à l'automédication <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/111378.html>. nov 2015;

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Campagne ANSM « Ne vous mélangez pas les pipettes »



**Ne vous mélangez pas les pipettes !**

**Un dispositif d'administration = un médicament**

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

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

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

**Des règles simples vous permettront d'éviter les erreurs :**

- ◆ Gardez toujours le dispositif d'administration dans la boîte du médicament associé pour ne pas le mélanger avec un autre.
- ◆ En cas de perte du dispositif ou de doute sur son utilisation, demandez conseil à un professionnel de santé.
- ◆ Lisez toujours attentivement la notice du médicament. Cette dernière contient des informations importantes pour l'utilisation des dispositifs d'administration.

## Annexe 2 : Tableau d'aide à la dispensation

NOM COMMERCIAL ou DCI	DOSAGES DISPONIBLES	FORME GALENIQUE	STATUT	INFORMATION ADMINISTRATION
<b>ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE</b> Sol. Buv cf <b>URSOFALK</b>	10mg, 25mg, 50mg	gélules	PH	Prise au moment du repas Si prise unique : le soir au coucher Ouverture des gélules possible
<b>ADIXONE</b> (fludrocortisone)	50µg	comprimé sécable	AMM	Les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans du jus de fruit ou de l'eau. Pratiquement insoluble dans l'eau.
<b>AMIODARONE</b>	dosages adaptés	gélules	PM	Principe actif photosensible : ouverture des gélules juste avant administration
<b>AMMONAPS</b> (Phénylbutyrate de sodium)	940mg/g 500mg	granulés comprimés	AMM orphelin*	Administration en 2 prises égales aux repas. Les granulés peuvent être mélangés à des aliments solides ou liquides. Granulés à <u>conserver au frigo</u> ; possibilité de conserver pendant 3 mois à T<25°C
<b>BACLOFENE</b>	dosages adaptés	gélules	PM	Légèrement soluble dans l'eau. A prendre de préférence au cours d'un repas
<b>CYSTAGON</b> (Mercaptamine bitartrate)	50mg et 150mg	gélules	AMM orphelin*	Tolérance améliorée par prise de nourriture. Possibilité d'ouvrir les gélules et mélanger à du lait, pommes de terre et autres produits à base d'amidon. Eviter les boissons acides (jus d'orange)
<b>DECORENONE OU UBITEN</b> (Ubidecorenone)	50mg	gélules	ATU nominative	
	50mg/10mL	solution buvable (flacon mono dose 10mL)	ATU nominative	Pas de dispositif : fournir une seringue entérale. Solution buvable peut être diluée dans l'eau. Ne pas conserver après ouverture
<b>DEXAMETHASONE</b>	1mg à 12mg autres dosages	gélules	PH PM	Possibilité d'ouvrir les gélules et de mélanger avec de la nourriture

<b>ELMISOL</b> (Levamisol)	5mg, 10mg, 25mg, 50mg	comprimés	ATU nominative	Au cours du repas
<b>EMTRIVA</b> (Emtricitabine)	200mg	gélules	AMM	Au cours ou en dehors des repas
	10mg/mL	solution buvable flacon: 170mL	AMM >4mois	<u>Gobelet doseur 30 mL</u> tt les 1 mL (=10 à 300 mg) Conservation : réfrigérateur Après ouverture : 45j <25°C
<b>EPIVIR</b> (lamivudine)	150mg	gélules	AMM >37Kg	
	10mg/mL	solution buvable flacon: 240mL	AMM >3mois	<u>Seringue 10 mL</u> tt les 1 mL de 0 à 10 mL (=10 à 100 mg) Diluer au 1/10e dans de l'eau <u>Conservation</u> : 1 mois après ouverture du flacon
<b>ESKAZOLE</b> (Albendazole) <b>ZENTEL sol buv (en ville)</b>	400mg	comprimés sécables	AMM >6ans	Au moment des repas. Comprimés peuvent être croqués ou avalés avec un peu d'eau
<b>FERRIPROX sol buv</b>	100mg/mL	solution buvable	AMM >6ans	Administration 3 fois par jour.
<b>FLUDROCORTISONE</b>	10µg	comprimés	PH (AP- HP)	Enfant < 6 ans : comprimés peuvent être écrasés et dissous dans jus de fruit ou eau. Administré immédiatement
<b>HYDREA</b> Voir SIKLOS en ville cp à 1000mg (trisécable) et cp à 100mg	dosages adaptés	gélules	PM	CYTOSTATIQUE (gants, masque, nettoyage surface) Possibilité d'ouvrir la gélule et dilué le contenu dans un grand verre d'eau
<b>HYDROCORTISONE</b>	0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 5mg autres dosages	gélules	PH PM	Possibilité d'ouvrir les gélules
<b>ISONIAZIDE</b>	10mg/mL	sirop	ATU	Voie orale: une seule prise, le matin à jeun. Respecter 30 min avant la prise d'aliments. Conservation <25°C pendant 1 mois après ouverture

	100mg/25mg	comprimés	AMM >2 ans	Comprimés avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés
<b>KALETRA (Lopinavir, ritonavir)</b>	80mg/ 20mg/mL	solution buvable flacon : 60mL	AMM >2 ans	Seringue 5 mL tt les 0.1 mL(= 8 mg/ 2 mg à 400 mg/ 100 mg) <u>Conservation</u> : réfrigérateur. Si hors du réfrigérateur, 6 semaines à T° <25°C
<b>KREON FUR KINDER</b>	5000ui lipase/mes (=100mg)	granulés	ATU nominative	A chaque repas, possible dans jus de fruits, compote ou liquides acides; éviter produits alcalins notamment produits laitiers; ne pas mélanger à liquides chauds; s'assurer que l'enfant a bien avalé les granules (!! ulcérations buccales); possible par sonde 1 flacon = 1 000 000 UI = 200 doses
<b>KUVAN (Saproptérine)</b>	100mg	comprimés	AMM >4 ans	A prendre lors d'un repas Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau max 120 mL enfant et 240 mL pour adulte (peuvent être écrasés), à boire dans les 15-20 min. Pour les doses < 100 mg : dissoudre 1 comprimés dans 100 mL d'eau et administrer quantité nécessaire
<b>LANVIS</b>	40mg	comprimés sécables	AMM	CYTOSTATIQUE (gants, masque, nettoyage surface si comprimés écrasés)
<b>LIKOZAM (Clobazam)</b>	1mg/mL	suspension buvable	ATU cohorte	Dispositif d'administration 5mL + adaptateur de flacon Conservation après ouverture 28 jours. Ordonnance limitée à 12 semaines
<b>LIORESAL</b>	5mg/5mL	solution buvable flacon: 300mL	ATU	<u>Pas de dispositif d'administration</u> Fournir seringue entérale <u>Conservation</u> : <25°C, flacon fermé, abri lumière, 1 mois après ouverture
<b>MERCAPTOPYRINE</b>	2,5mg-5mg-10mg- 20mg	gélules	PH	Protection du manipulateur si ouverture des gélules (gants, masque)
<b>MESTINON</b>	60mg/5mL, flacon 473mL	sirop	ATU	Contient de l'alcool à 5%
<b>METHOTREXATE</b>	dosages adaptés	gélules	PM	Protection du manipulateur si ouverture des gélules (gants, masque)

<b>MEXILETINE AP-HP</b>	200mg dosages adaptés	gélules gélules	AMM ( ? ) PM	Administrer avec alimentation, lait, antiacides permet de diminuer les troubles gastro-intestinaux.
<b>MNESIS</b>	45mg	comprimés	ATU nominative	> 6 ans
<b>NADOLOL</b>	dosages adaptés	gélules	PM	Légèrement soluble dans l'eau.
<b>NORVIR (Ritonavir)</b>	100mg	comprimés	AMM > 6ans	Au cours du repas. Comprimé avalé entier sans être ni mâché, ni coupé, ni broyé
	80mg/mL	solution buvable flacon : 90mL	AMM >2 ans	Mauvais goût → possibilité de mélange avec lait chocolaté <u>Verre doseur</u> Bouchon sécurité 300 mg = 3.75 mL 400 mg = 5 mL 500 mg = 6.25 mL 600 mg = 7.5 mL 300 à 600 mg Fournir seringue entérale pour dose <300mg <u>Conservation</u> : jusqu'à péremption à T<25°C
<b>NOXAFIL</b>	40mg/mL	solution buvable flacon : 105mL	AMM >13 ans	Cuillère mesure Bouchon sécurité 5 et 2.5 mL (= 100 à 200 mg) Fournir seringue entérale <u>Conservation</u> : 1 mois après ouverture
<b>ORFADIN (Nitirine)</b>	2mg-5mg-10mg	gélules	AMM Orphelin*	Possibilité d'ouvrir les gélules et dispenser dans une petite quantité d'eau ou d'aliments
<b>OSPOLOT (Sulthiame)</b>	50mg 200mg	comprimés comprimés sécables	ATU nominative	Avaler avec un grand verre d'eau
<b>PHENYLALANINE</b>	250mg	gélules	PH	Pour test de réponse au Kuvan : répartir en 4 prises (250 mg x4/j)

<b>PROGLICEM (diazoxide)</b>	25mg-100mg	gélules	AMM	Contenu des gélules peut être mélangé avec des aliments, mais presque insoluble dans l'eau
	50mg/mL	solution buvable flacon : 30mL	ATU	<u>Compte goutte calibré en mg</u> tt les 10 mg de 10 à 50 mg <u>Conservation</u> : 1 mois à T<25°C après ouverture
<b>RETROVIR (Zidovudine)</b>	100mg-250mg 300mg	gélules comprimés	AMM>6 ans	
	100mg/10mL	solution buvable flacon : 200mL	AMM>4kg	<u>Seringue 10 mL</u> tt les 0.5 mL (=5 à 100 mg) Diluer au 1/10è chez les prématurés <u>Conservation</u> : 1 mois après ouverture
<b>REYATAZ (Atazanavir)</b>	150mg-200mg-300mg	gélules	AMM (adulte)	Prise avec de la nourriture. Gélules avalées sans les ouvrir
<b>SPIRONOLACTONE</b>	2,5mg-10mg autres dosages	gélules	PH PM	Possibilité d'ouvrir les gélules et mélanger à l'alimentation. Attention sensible à la lumière. Pratiquement insoluble dans l'eau.
<b>STRATTERA (Atomoxétine)</b>	25mg-40mg	gélules	ATU nominative	Administration en 1 prise le matin, si intolérance, en 2 prises/jours. Ne pas ouvrir les gélules (irritant oculaire). Pendant ou en dehors des repas
<b>SUSTIVA (Efavirenz)</b>	200mg 600mg	gélules comprimés	AMM >13 Kg	De préférence au coucher ou à jeun. Possibilité d'ouvrir les gélules et mélanger à de la nourriture (compote, yaourt)
	30mg/mL	solution buvable flacon: 180mL	AMM >3 ans	<u>Seringue</u> Graduée en mL <u>Conservation</u> : 1 mois après ouverture

<b>TALOXIA (Felbamate)</b>	400mg-600mg	comprimés	AMM >4 ans	Peut être pris au cours du repas
	600mg/5mL	solution buvable flacon : 230mL	AMM >4 ans	<u>Cuillère mesure</u> Pas de bouchon sécurité 1.25 / 2.5 / 5 mL 150 / 300 / 600 mg Donner seringue entérale <u>Conservation</u> : 1 mois après ouverture
<b>TELZIR (Fosamprénavir)</b>	700mg	comprimés	AMM >6 ans	Peut être pris au cours ou en dehors des repas
	50mg/mL	solution buvable flacon: 225mL	AMM > 25 Kg	Avec de la nourriture Seringue 10 mL Graduée en mL (=50 à 500 mg) <u>Conservation</u> : 28j après ouverture
<b>TEMOZOLOMIDE</b>	5mg-20mg-100mg- 250mg	gélules	AMM>3ans	Administration à jeun. Gélules avalées entières avec un verre d'eau, sans être ouvertes, ni mâchées. Possibilité d'ouverture avec: gants, masque et mélange dans milieu acide (jus de pomme, compote). Si vomissement ne pas administrer une 2 <sup>ème</sup> dose le même jour
<b>TRACLEER (Bosentan)</b>	62,5mg-125mg	comprimés	AMM >12 ans	Ne pas écraser les comprimés
	32mg	comprimés quadri sécables	AMM	Le comprimé dispersible sera dissout dans une cuillère contenant un peu d'eau. La cuillère d'eau sera bien agitée pour faciliter le mélange dans le liquide avant d'être avalé. Une petite quantité d'eau supplémentaire doit être ajouté ensuite à la cuillère pour la rincer et sera avalée par le patient, pour s'assurer que la totalité du médicament a bien été administré. Il est recommandé d'avalé ensuite, si possible, un verre d'eau pour une totale ingestion du produit. Les comprimés coupés peuvent être conservés 7jours.

<b>URSOFALK</b>	50mg/mL	solution buvable flacon: 250mL	ATU nominative >5 KG >8 semaines	<u>Cuillère mesure</u> <u>Bouchon sécurité</u> Donner seringue entérale 1.25 mL = 62.5 mg 2.5 mL = 125 mg 5 mL = 250 mg 62.5 à 250 mg <u>Conservation</u> : 4 mois après ouverture
<b>VEDROP E</b> (vitamine E)	50mg/mL	solution buvable flacon: 60mL	AMM	Seringue 2 mL 0.1 mL = 5 mg (= 5 à 100 mg) <u>Conservation</u> : 1 mois à T<25°C après ouverture
<b>VFEND (Voriconazole)</b>	50mg-200mg	comprimés	AMM >2ans	Prise au moins 1 heure avant ou 1 heure après un repas
<b>VIDEX</b>	2g	poudre pour solution buvable	AMM >3mois	<u>Pas de dispositif d'ad.</u> <u>Bouchon sécurité</u> Fournir seringue entérale
<b>VIRACEPT (Nelfinavir)</b>	250mg	comprimés	AMM >3 ans	
<b>VIRAMUNE (Névirapine)</b>	200mg	comprimés	AMM >50Kg (SC > 1,25m <sup>2</sup> )	Prise avec ou sans nourriture. Peut être pris avec une boisson et ne doivent pas être écrasés ni mâchés
	50mg/mL	solution buvable flacon: 240mL	AMM >2mois	<u>Seringue 5 mL</u> <u>Bouchon sécurité</u> + bouchon goutte ttes les 0.2 mL (=10 à 250 mg) <u>Conservation</u> : 6 mois après ouverture
<b>VITAMINE E</b>	100mg/mL	flacon: 100mL solution buvable	ATU nominative	<u>Pas de dispositif d'administration</u> Fournir seringue entérale <u>Conservation</u> : 1 mois à T<25°C après ouverture
<b>WILZIN (Zinc acétate)</b>	25mg-50mg	gélules	AMM Orphelin*	Prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2-3 heures après les repas. Gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mis en suspension dans un peu d'eau

<b>ZERIT (Stavudine)</b>	20mg-30mg-40mg	gélules	AMM >3mois	Prise à jeun pour une absorption optimale (1 heure au moins avant les repas). Peut être pris au cours d'un repas léger. Possibilité d'ouvrir les gélules et mélanger avec les aliments
<b>ZIAGEN</b>	20mg/mL 300 mg	solution buvable flacon : 240mL comprimés	AMM> 3mois	Seringue de 10mL graduée en mL Possibilité d'écraser les comprimés et de les mélanger à l'alimentation <u>Conservation</u> : 2 mois après ouverture.
<b>ZYVOXID (linézolide)</b>	100mg/5mL	solution buvable flacon : 150mL	AMM >18 ans	Reconstitution : secouer les granulés et reconstituer en ajoutant 123 mL d'eau en 2 quantités égales de façon à produire 150 mL de suspension buvable/ La suspension doit être agitée vigoureusement entre chaque addition d'eau. Avant utilisation, retourner doucement le flacon plusieurs fois. Ne pas agiter. Fournir seringue entérale

## 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 mes enseignements.*
- *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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.*

Thèse soutenue par : Clémentine CASTAING le 13 Janvier 2017

Directeur de thèse : Dr Caroline VIARD & Co-Directeur : Dr Anne-Sophie PROMIS

**Titre : RETROCESSION DES MEDICAMENTS *PER OS* A LA POPULATION PEDIATRIQUE :  
ETAT DES LIEUX ET SECURISATION DE LA DISPENSATION**

La population pédiatrique est une population à risque d'erreurs médicamenteuses. L'absence de conditionnements adaptés nécessite des manipulations de la forme galénique initiale afin d'administrer la bonne dose de la manière la plus précise possible. L'objectif de notre travail a été d'établir un état des lieux des dispensations afin d'identifier les situations à risques lors de l'administration. Dans un deuxième temps, il s'agissait de mettre en place des mesures visant à sécuriser la dispensation dans le cadre du lien ville/hôpital. Notre étude a montré que parmi les 4259 dispensations de médicaments *per os* à la population pédiatrique en 2013 et 2014, seuls 30% ont une AMM pédiatrique. Concernant les formes galéniques *per os* administrées à l'enfant, seules 20% des formes étaient adaptées. Parmi les solutions et suspensions buvables, 96% avait un dispositif d'administration fourni. Il ne permettait pas une préparation précise de la dose à administrer dans 37% des cas. Plusieurs actions de sécurisation ont été mises en place afin de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse évitable en sortie d'hospitalisation dans cette population.

**Mots-clés** : Pédiatrie, Rétrocessions, Formes galéniques *per os*, Prévention, Iatrogénie médicamenteuse évitable.

**Title: PEDIATRIC ORAL MEDICINES AND OUTPATIENT DISPENSARY SERVICE:  
IDENTIFYING RISK SITUATIONS AND IMPLEMENTING RISK REDUCTION STRATEGIES**

The pediatric population is a population at risk of medication errors. The absence of pediatric and dosage formulations requires manipulations of the initial dosage form in order to administer the correct dose. The aim of this study was to identify the situations at risk during the dispensation and administration of oral drugs in the outpatient dispensary service. The second step was to implement risk reduction strategies to secure the dispensation. Our study showed that among the 4259 dispensations of oral medicines to the pediatric population in 2013 and 2014, only 30% had a pediatric marketing authorization. Concerning the oral dosage forms administered to the child, only 20% were adapted. Among solutions and suspensions forms, 96% had a delivery device provided. It did not allow precise preparation of the dose to be administered in 37% of the cases. Several safety measures have been put in place to prevent the avoidable iatrogenic drug out of hospitalization in this population.

**Adresse** : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. 35 Chemin des Maraîchers,  
31400 Toulouse

**Téléphone** : 05 62 25 68 00