



**HAL**  
open science

## Évaluation de la mise à disposition des formes orales médicamenteuses en pédiatrie au CHU de Grenoble

Tiphaine Derveaux

► **To cite this version:**

Tiphaine Derveaux. Évaluation de la mise à disposition des formes orales médicamenteuses en pédiatrie au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00650214

**HAL Id: dumas-00650214**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00650214>**

Submitted on 9 Dec 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2011

N°

**THESE**  
**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**DIPLOME D'ETAT**

**EVALUATION DE LA MISE A DISPOSITION**  
**DES FORMES ORALES MEDICAMENTEUSES**  
**EN PEDIATRIE AU CHU DE GRENOBLE**

**Tiphaine Derveaux**

Née le 5 juin 1987 à Saint Martin d'Hères (38)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

**Le 2 décembre 2011**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

Président du jury :

le Pr Denis WOUESSIDJEWE

Directeur de thèse :

le Dr Maxime DETAVERNIER

Membres du jury :

le Dr Eglantine HULLO

le Dr Patrice TROUILLER, Professeur associé en Santé Publique UJF

le Dr Raphaël JANKOWSKI

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biorphysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Rogot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## **UFR de Pharmacie de Grenoble**

---

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/201108/09/2011

Rédacteur : L.FAURE: Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 <sup>er</sup> novembre)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

### ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérique	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LGBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/201108-09/2011

Rédacteur : L.FAURE: Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## REMERCIEMENTS

Au Pr Denis WOUESSIDJEWÉ, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour ses enseignements tout au long de ma formation de pharmacien.

Au Dr Maxime DETAVERNIER, pour avoir accepté d'encadrer mon travail, pour sa disponibilité et son soutien. Merci de m'avoir fait confiance.

Au Dr Eglantine HULLO, pour sa gentillesse, sa bonne humeur et son accueil dans le Service de Pédiatrie Polyvalente.

Au Dr Patrice TROUILLER, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Dr Raphaël JANKOWSKI, pour sa gentillesse et sa disponibilité mais aussi sa patience et sa confiance et surtout son écoute et ses conseils très formateurs.

A mes parents, pour leur soutien et leurs encouragements et pour m'avoir permis d'exercer un métier que j'aime.

A Evelyne et Séverine pour leur soutien sans faille, leurs nombreux conseils et relectures.

A Tess pour cette relecture de dernière minute.

A ma famille.

A mes grands-parents.

A mes amis.

A toutes les personnes présentes aujourd'hui.

Et à toute l'équipe du Service de Pédiatrie Polyvalente sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Merci pour leur bonne humeur et leur soutien.

# TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	5
TABLES DES MATIERES.....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
ABREVIATIONS.....	11
<b>PARTIE 1.....</b>	<b>13</b>
INTRODUCTION.....	14
1. IATROGENIE.....	16
1.1 Généralités .....	16
1.2. Le circuit du médicament à l'hôpital .....	18
1.3. Iatrogénie médicamenteuse et pédiatrie .....	20
1.4 Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie .....	21
2. MEDICAMENT ET ENFANT .....	24
2.1. Pharmacologie .....	24
2.2 Galénique.....	30
2.3 Etudes cliniques et industrialisation .....	31
<b>PARTIE 2 .....</b>	<b>33</b>
INTRODUCTION.....	34
MATERIEL ET METHODES.....	36
RESULTATS .....	37
1 Population étudiée .....	37
2 Mise à disposition des formes orales.....	38
DISCUSSION.....	44
CONCLUSION.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	55



<b>PARTIE 3</b> .....	<b>57</b>
LE CIRCUIT DU MEDICAMENT.....	58
VERS D’AUTRES AXES DE SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT.....	60
La présence du pharmacien clinicien dans les services de soins .....	60
La distribution des médicaments .....	62
L’antenne pharmacie satellite.....	62
Nouvelles technologies.....	63
DEVELOPPEMENT ET INNOVATIONS GALENIQUES .....	65
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>76</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>83</b>

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MEDICAMENTS INJECTABLES ADMINISTRES PAR VOIE ORALE. ....	39
TABLEAU 2 : MEDICAMENTS ABSENTS DU LIVRET THERAPEUTIQUE AU MOMENT DE LA PRESCRIPTION.....	40
TABLEAU 3 : MEDICAMENTS NECESSITANT UNE AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION. ..	41
TABLEAU 4 : MEDICAMENTS NECESSITANT LA FABRICATION D'UNE FORME ORALE LIQUIDE. ....	41
TABLEAU 5 : MEDICAMENTS NECESSITANT LA FABRICATION DE GELULE DE PA SOUS DOSE. ....	42
TABLEAU 6 : MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR DES PRATIQUES NON EVALUEES. ....	43
TABLEAU 7 : SOLUTIONS CONCERNANT L'ABSENCE DE REFERENCEMENT DE CERTAINS MEDICAMENTS AU LIVRET PHARMACEUTIQUE DU CHU DE GRENOBLE.....	45
TABLEAU 8 : INDICATION DE CERTAINS MEDICAMENTS INJECTABLES POUR UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE.....	50
TABLEAU 9 : RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN MATIERE D'ECRASEMENT DES COMPRIMES ET D'OUVERTURE DES GELULES'.....	52
TABLEAU 10 : EXEMPLES DE L'INADEQUATION ET DE LA TOXICITE DE CERTAINS EXCIPIENTS.....	66
TABLEAU 11 : EXEMPLES DE MEDICAMENTS NON DISPONIBLES SOUS UNE FORME ADAPTEE (SOLUTION BUVABLE PAR EXEMPLE) CHEZ L'ENFANT.....	67

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : RELATIONS ENTRE EFFETS IATROGENES MEDICAMENTEUX, ERREURS MEDICAMENTEUSES ET EFFETS INDESIRABLES. ....	17
FIGURE 2 : REPARTITION DES ERREURS MEDICAMENTEUSES SELON L'ETAPE DU CIRCUIT DU MEDICAMENT. ....	18
FIGURE 3 : DIAGRAMME DES CAUSES D'EVENEMENTS IATROGENES MEDICAMENTEUX.....	19
FIGURE 4 : COMPARISON OF RATES OF POTENTIAL ADEs, MPES, AND RV IS BETWEEN PRE- CPOE AND POST-CPOE PHASES. ....	23
FIGURE 5 : REPRESENTATION DE LA PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE DU MEDICAMENT. ....	24
FIGURE 6 : DENOMINATION DE LA POPULATION PEDIATRIQUE PAR TRANCHES D'AGE.....	25
FIGURE 7 : ACIDITE GASTRIQUE ET MOTILITE INTESTINALE SELON LES TRANCHES D'AGE CONCERNEES. ....	25
FIGURE 8 : THE AGE-DEPENDENT CHANGES IN BOTH THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. ....	26
FIGURE 9 : ABSORPTION ORALE D'UNE SELECTION DE MEDICAMENTS : COMPARAISON ENTRE LE NOUVEAU-NE ET L'ENFANT.....	26
FIGURE 10 : THE AGE-DEPENDENT CHANGES IN BODY COMPOSITION, WHICH INFLUENCE THE APPARENT VOLUME OF DISTRIBUTION FOR DRUGS. ....	27
FIGURE 11 : ACTIVITE DES CYTOCHROMES (CYP) ET DE LA GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) EN FONCTION DE L'AGE. ....	28
FIGURE 12 : DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ L'ENFANT. ....	29
FIGURE 13 : DEVELOPPEMENT POST-NATAL DE LA SECRETION TUBULAIRE. ....	29
FIGURE 14 : REPARTITION DE LA POPULATION PEDIATRIQUE DU SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE DU CHU DE GRENOBLE. ....	37
FIGURE 15 : REPARTITION DES MEDICAMENTS ADMINISTRES OU NON PAR VOIE ORALE. ....	38
FIGURE 16 : REPARTITION DES OBSERVATIONS PAR CLASSES THERAPEUTIQUES (D'APRES LE LIVRET PHARMACEUTIQUE DU CHU). ....	38
FIGURE 17 : REPARTITION DES FORMES ADAPTEES OU NON A L'USAGE PEDIATRIQUE.....	39

FIGURE 18 : REPARTITION DES MEDICAMENTS PRESENTS OU NON AU LIVRET PHARMACEUTIQUE DU CHU DE GRENOBLE. ....	40
FIGURE 19 : EXEMPLE DE LOGIGRAMME PRESENTANT LA FABRICATION DE GELULES EN PA SOUS- DOSE. ....	48
FIGURE 20 : LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT A L'HOPITAL. ....	59
FIGURE 21 : ANALYSE SYSTEMATIQUE D'UN ACCIDENT. ....	60
FIGURE 22 : EXEMPLE D'EXCIPIENTS ACTUELLEMENT COMMERCIALISES : ORA-PLUS <sup>®</sup> , ORA- SWEET <sup>®</sup> , ORA-SWEET SF <sup>®</sup> .....	68
FIGURE 23 : COMPOSITION DE DIFFERENTS EXCIPIENTS UTILISES DANS LA PREPARATION DE SOLUTIONS BUVABLES. ....	69
FIGURE 24 : EXEMPLES DE FORMULATIONS EXTEMPORANEEES REALISEES A PARTIR DE COMPRIMES. .....	70
FIGURE 25 : EXEMPLE DE MODELE DE GESTION DE LA FABRICATION DE FORMES ORALES LIQUIDES. .....	71
FIGURE 26 : EXEMPLE D'INNOVATIONS GALENIQUES : DOSE SIPPING TECHNOLOGY. ....	72
FIGURE 27 : EXEMPLE D'INNOVATIONS GALENIQUES : DRUG-LODED PACIFIER. ....	72
FIGURE 28 : EXEMPLE D'INNOVATIONS GALENIQUES : MINITABLETS. ....	73

## ABREVIATIONS

ADE : Adverse Drug Event

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Ampoule

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux Paris

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles et de l'iatrogénie

COMED : Commission du médicament

CODIMS : Commission des dispositifs médicaux

COMIA : Commission de lutte contre l'iatrogénie

COMAI : Commission des anti-infectieux

CP : Comprimé

CPOE : Computerized Physician Order Entry

CYP : Cytochrome

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIGIDUNE : Digestif Uro Néphro Endocrinologie

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DPI : Dossier Patient Informatisé

EIM : Evénements Indésirables Médicamenteux

EMA : European Medicines Agency

FDAMA : Food Drug Administration Modernization Act

FL : Flacon

GLE : Gélule

HCE : Hôpital Couple-Enfant

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IV : Intraveineux

MAC : Médecine Aigue Communautaire

MPE : Medication Prescribing Error

PA : Principe Actif

PedCo : Comité Européen Pédiatrique

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Semaine d'Aménorrhée

SIH : Système d'Information Hospitalier

SOL : Solution buvable

UGT : Glucuronosyltransférase

---

# **PARTIE 1**

---

## INTRODUCTION

Les hôpitaux couple-enfant (HCE) sont particulièrement exposés au risque iatrogène médicamenteux. Les cas médiatisés comme en décembre 2008 à Saint Vincent de Paul où un enfant de trois ans a reçu par erreur une perfusion contenant du chlorure de magnésium au lieu de sérum glucosé ou encore en février 2010 où un surdosage médicamenteux a entraîné la mort d'un garçon de six ans à l'hôpital de la Timone à Marseille sont de plus en plus fréquents.

Suite à l'accident dramatique survenu à l'Assistance Publique des Hôpitaux Paris (AP-HP) fin 2008, à la demande de la Ministre de la Santé et des Sports Roselyne Bachelot, le chef de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a missionné M. Dahan et J. Sauret, conseillers généraux des établissements de santé, pour étudier le circuit du médicament de l'AP-HP, en analyser les forces et faiblesses et proposer un plan d'actions dans une logique de sécurisation pour le patient.

Les conclusions de ce rapport<sup>1</sup> publié en juillet 2010 sont en faveur :

- d'une optimisation des flux physique et informatique du circuit des produits pharmaceutiques afin d'évoluer vers la délivrance individuelle et nominative ;
- d'une automatisation des tâches à faible valeur ajoutée au profit de prestations visant à réduire le risque iatrogène ;
- d'une amélioration de l'approche pluridisciplinaire du bon usage des médicaments ;
- d'une augmentation de la présence pharmaceutique en unités de soins auprès du patient et en collaboration plus étroite avec les médecins et les soignants ;
- d'une automatisation du circuit du médicament, sous contrôle pharmaceutique : armoires sécurisées, automates de préparation de commandes.

Le Pôle Pharmacie du CHU de Grenoble a bâti son projet autour de ces différentes actions depuis 10 ans. Après s'être investi avec les pôles MAC, hémato-cancérologie, DIGIDUNE ou l'hôpital sud pour un projet commun, le Pôle Pharmacie a initié une discussion avec le Pôle Couple-Enfant dans l'objectif d'optimiser le circuit du médicament pour l'HCE.

---

<sup>1</sup> Dahan M, Sauret J, Conseillers généraux des établissements de santé. Rapport n°RM2010-098P de l'Inspection Générale des Affaires Sociales concernant la sécurisation du circuit du médicament à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Juillet 2010.



L'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale comme à l'hôpital, l'une des raisons étant que les spécialités commerciales disponibles sont souvent inadaptées. L'absence d'étude clinique rend impossible l'obtention de données pharmacologiques chez l'enfant. Pourtant indispensables, les études cliniques chez l'enfant posent des difficultés sur le plan technique et éthique. L'enfant ne pouvant donner son consentement éclairé, tout essai clinique nécessite le consentement des deux parents (ou du tuteur légal)<sup>2</sup> difficile à acquérir et dont la responsabilité pour la personne qui l'accorde est difficile à assumer. Les études cinétiques chez l'enfant nécessitent aussi des techniques de dosages adaptées aux faibles volumes des liquides biologiques et concentrations recherchées. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Les dosages des spécialités commerciales sont donc souvent très supérieurs à ce qui serait nécessaire à l'enfant tant pour les formes orales qu'injectables, conduisant au prélèvement de faibles volumes dont la précision est médiocre, et générant une perte de principe actif conséquente pour les spécialités coûteuses.

Conroy et al. ont montré que les erreurs médicamenteuses causant des événements indésirables médicamenteux graves étaient associées aux médicaments n'ayant pas d'AMM en pédiatrie<sup>3</sup>. De nombreux médicaments n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'enfant. Aux Etats-Unis, 75% des médicaments utilisés chez l'adulte n'ont pas d'AMM pour les enfants de moins de 12 ans<sup>4</sup>.

Depuis la naissance jusqu'à l'adolescence, les paramètres pharmacocinétiques évoluent (poids, surface corporelle, fonction rénale et maturité enzymatique). Ceci rend l'adaptation des thérapeutiques plus complexe chez l'enfant<sup>5</sup>. L'administration d'une dose adulte rapportée au poids de l'enfant ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique équivalente. L'adaptation posologique doit se faire en fonction de la tranche d'âge<sup>6</sup>.

---

<sup>2</sup> Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

<sup>3</sup> Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child*. 2011;96:305-6.

<sup>4</sup> Pai V, Nahata MC. Need for extemporaneous formulation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol*. 2001;6:107-119.

<sup>5</sup> Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1:81-98.

<sup>6</sup> Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;706:128-138.

# 1. IATROGENIE

## 1.1 Généralités

Le terme iatrogénie provient du grec iatros (= médecin) et de genos (= origine, causes) et signifie donc « qui provient du médecin »<sup>7</sup>.

L'iatrogénie correspond à toute erreur survenant au sein du circuit du médicament quelque soit le facteur, le stade au niveau duquel elle est commise et les conséquences qu'elle engendre. Cette erreur est définie par une déviation de la prise d'un ou plusieurs médicaments par rapport à celui ou ceux prescrit(s) par le médecin sur la prescription ou en référence à un protocole thérapeutique écrit et validé.

Les erreurs médicamenteuses représentent un problème de santé publique et concernent tous les patients hospitalisés ainsi que ceux traités en ambulatoire. Aujourd'hui l'erreur médicale est définie de façon beaucoup plus large comme un « défaut d'exécuter une intervention prévue ou l'exécution d'une mauvaise intervention dans le but d'obtenir un résultat plus précis ». Cela englobe donc à la fois un manquement, un défaut de prévention mais aussi un plan de soins inadapté tel que le mauvais traitement médicamenteux<sup>8</sup>.

Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été.

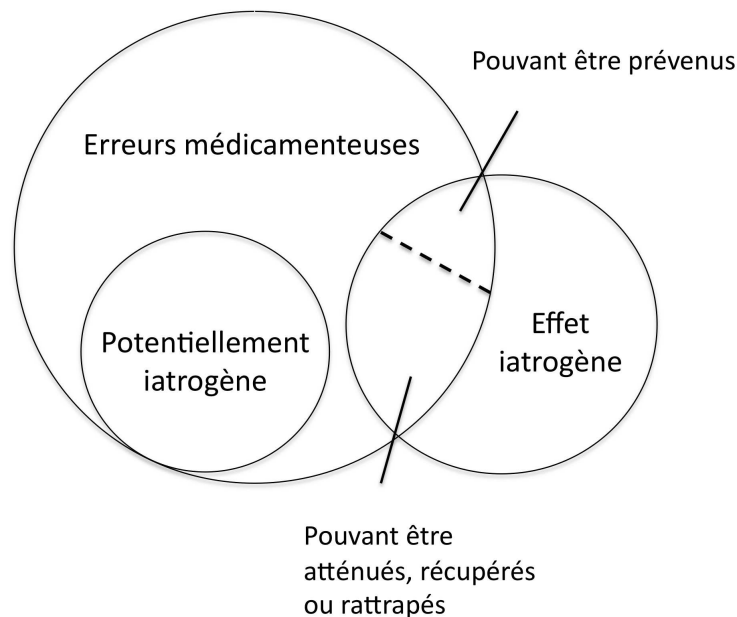
L'effet indésirable médicamenteux correspond à une aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration de l'état du patient, la survenue d'une pathologie, l'altération d'une fonction de l'organisme ou encore la réaction nocive due à un médicament. Si l'effet indésirable médicamenteux est secondaire à une erreur médicamenteuse alors il est considéré comme évitable et c'est en cela que réside notamment le rôle du pharmacien clinicien.

---

<sup>7</sup> Calop J, Bontemps H, Grain F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatro-pathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. Collection Les Essentiels APHIF, Paris 1999.

<sup>8</sup> Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. National Academy Press, Washington 1999.

Les effets iatrogènes médicamenteux peuvent être divisés en deux classes : les évitables et les non évitables. Les effets indésirables médicamenteux considérés comme évitables sont ceux susceptibles d'être prévenus, atténués, récupérés ou rattrapés (figure 1). Les effets indésirables médicamenteux non évitables sont quant à eux inhérents à l'activité thérapeutique.



**Figure 1 : Relations entre effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables<sup>9</sup>.**

Les causes d'iatrogénie sont nombreuses. Elle peut être due à une situation physiopathologie acquise ou constitutionnelle du patient, aux effets indésirables des médicaments, aux sous dosages, à l'arrêt brutal d'un traitement, aux interactions médicamenteuses ou encore à l'absence de surveillance clinique, biologique et thérapeutique.

Ces événements ont des origines diverses dont les pratiques professionnelles incluant à la fois la prescription, la préparation des médicaments, la dispensation ainsi que l'administration des médicaments.

Les erreurs médicales les plus courantes impliquent des médicaments. Ces erreurs ont un coût conséquent pour une structure hospitalière. Les effets médicamenteux indésirables touchent 2 à 7% des patients hospitalisés et restent en moyennes 8 à 12 jours de plus que les patients n'ayant pas subi de tels effets. De plus, 28 à 95% des ces effets peuvent être évités<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306-14.

<sup>10</sup> Leape LL, Bates DW, Cullent DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. *ADE Prevention Study Group*. 1995;274:35-43.

## 1.2. Le circuit du médicament à l'hôpital

Le circuit du médicament en établissement de santé est réglementé par l'arrêté du 31 mars 1999. Il est composé d'une série d'étapes successives, réalisées par des professionnels différents : la prescription, la dispensation et l'administration. Ce processus doit garantir que le « bon médicament » sera administré au « bon malade ». Chaque étape de ce circuit est source d'erreurs potentielles qui peuvent engendrer des risques pour la santé du patient (figure 2 et 3).

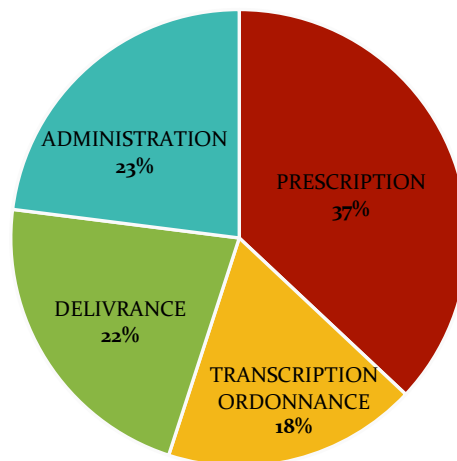


Figure 2 : Répartition des Erreurs Médicamenteuses selon l'étape du circuit du médicament<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> Bernheim C, Schmitt E, Dufay E. Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse : à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM. *Oncologie*. 2005;7:104-119.

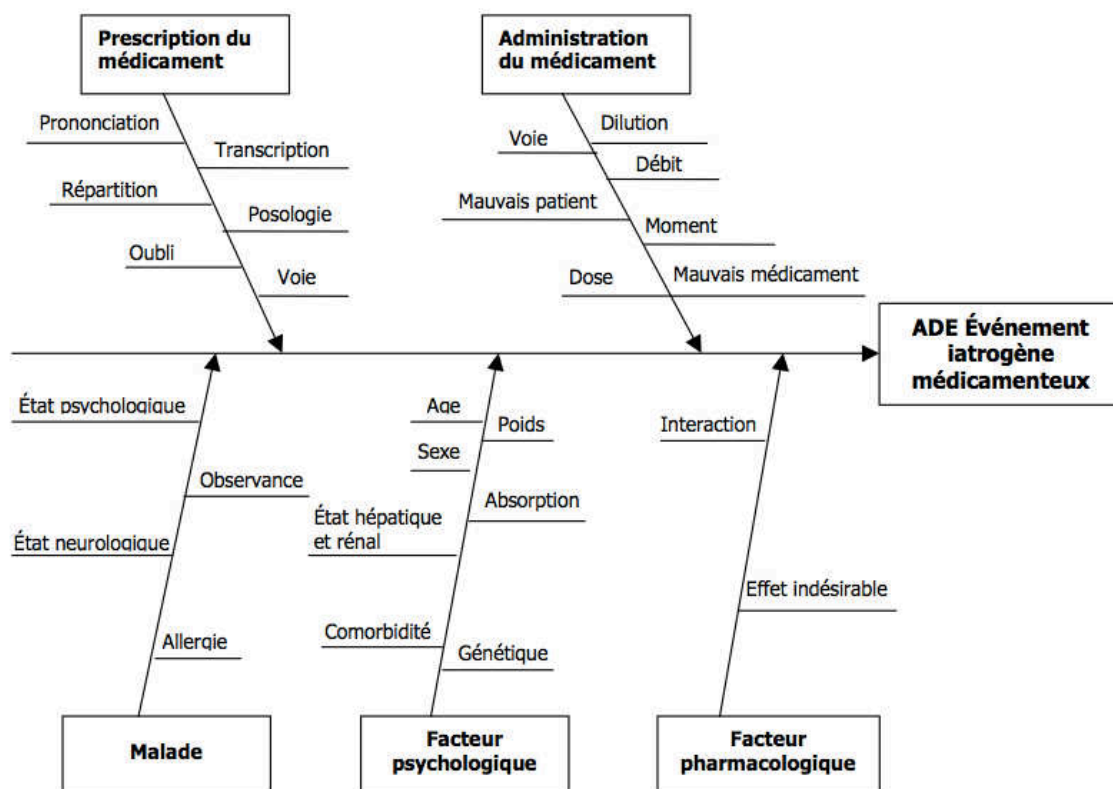


Figure 3 : Diagramme des causes d'événements iatrogènes médicamenteux<sup>12</sup>.

Tous les acteurs du circuit du médicament sont concernés et il est important pour eux d'agir en étroite collaboration afin de détecter et corriger ces erreurs aux différentes étapes de ce circuit<sup>13</sup>. La sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital est donc une priorité de santé publique dans la réduction de l'iatrogénèse médicamenteuse. Le pharmacien intervient à différentes étapes notamment au niveau référencement et achat des médicaments, renseignements et paramétrages de la base de données informatique ou encore déploiement de l'informatisation de la prescription dans les différents services.

La politique du médicament est définie par une instance de décision et de concertation : la COMEDIMS (Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles et de l'iatrogénie) créée le 26 mars 2002. Elle comprend trois comités s'articulant autour du médicament (COMED), des dispositifs médicaux (CODIMS) et de la lutte contre l'iatrogénie (COMIA) et une commission des anti-infectieux (COMAI). Elle définit la liste des

<sup>12</sup> Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Edition Masson, Paris, Collection Evaluation et Statistique, 1999.

<sup>13</sup> Calop J, Allenet B, Brudieu E. Définition de la pharmacie clinique. Dans : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Paris, Elsevier Masson, 2008.

médicaments référencés au sein de l'établissement, les recommandations de prescription et de bon usage en vue de réduire le risque iatrogène.

Le choix de référencement résulte d'une approche pluridisciplinaire qui prend en compte plusieurs paramètres allant de l'intérêt clinique à la qualité de la présentation du médicament. Au travers des procédures d'achats, les pharmaciens font intervenir la sécurité d'utilisation du médicament et donc la qualité du conditionnement parmi les critères de sélection principaux. L'informatisation du circuit du médicament et l'apport des nouvelles technologies permettent l'automatisation de la distribution globale au niveau de la pharmacie centrale et le déploiement d'armoires à pharmacie. Le pharmacien s'implique dans les unités de soins au travers du déploiement d'activités de pharmacie clinique dans un objectif d'aide à la décision thérapeutique et de suivi du patient afin de réduire le risque iatrogène<sup>14</sup>.

### **1.3. Iatrogénie médicamenteuse et pédiatrie**

Les données concernant les erreurs médicamenteuses et l'enfant hospitalisé sont peu nombreuses. En 1987, au travers d'une analyse pharmaceutique de 6 mois dans deux établissements pédiatriques, Folli a identifié 0,45 à 0,49 erreurs de prescription pour 100 prescriptions. Il a montré que les patients de moins de deux ans et ceux hospitalisés dans les soins intensifs étaient plus concernés par les erreurs. Les erreurs les plus fréquentes sont des erreurs de dosages et notamment le surdosage<sup>15</sup>.

Ces erreurs ont été identifiées et évaluées montrant ainsi l'importance de l'état de la fonction rénale et/ou hépatique : dans 13,9% elles jouent un rôle en tant que facteur associé à l'erreur médicamenteuse. Les allergies concernent 12,1% des patients, l'erreur de médication 11,4%, les erreurs de calcul 11,1% et les posologies inadaptées 10,8%<sup>16</sup>.

Selon T.N. Raju, les erreurs d'administration dues à des erreurs de dose sont les plus fréquentes dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs pédiatriques. L'origine de ces erreurs est majoritairement l'étape de dilution<sup>17</sup>.

---

<sup>14</sup> Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, et al. Drug supply chain safety in hospitals: Current data and experience of the Grenoble university hospital. *Ann Pharm Fr.* 2009;67:3-15.

<sup>15</sup> Folli H, Poole R, Benitz W, Russo J. Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in two Children's Hospitals. *Pediatrics.* 1987;79:718-722.

<sup>16</sup> Lesar T, Briceland L, Stein D. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA.* 1997;277:312-317.

<sup>17</sup> Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet.* 1989;2:374-376.

Kaushal a montré en 2001 un taux de 5,7% d'erreurs médicamenteuses, dont 1,1% d'événements iatrogènes potentiels et de 0,24% d'événements médicamenteux iatrogènes avérés chez des enfants hospitalisés au Children's Hospital de Boston. Selon l'auteur, ce taux est similaire aux études réalisées pour les patients adultes mais le risque d'incidence d'un événement indésirable médicamenteux grave est quant à lui trois fois plus important. Dans 79% des cas la prescription médicale était en cause et implique soit un dosage incorrect (34%), soit un médicament anti-infectieux (28%) ou encore une forme IV (28%)<sup>18</sup>. Chez l'enfant les doses étant rapportées au poids, des calculs et des dilutions sont souvent nécessaires et constituent des risques d'erreur supplémentaire.

#### **1.4 Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie**

La prescription est l'acte initiateur du circuit du médicament et la prescription informatisée constitue une interface informatique entre la prescription, l'analyse pharmaceutique, la préparation des médicaments et l'administration au patient.

Le médecin saisit lui-même la prescription médicamenteuse au niveau informatique réduisant ainsi les erreurs éventuelles de retranscription pouvant porter sur la voie, la dose à administrer, la durée du traitement ou encore le nombre de prise par jour.

Le système informatique doit être le plus adapté et fonctionnel possible. L'informatisation du circuit du médicament est un outil important de l'aide à la prescription lorsqu'il est relié au plan de soins infirmier et d'aide à la décision lorsqu'il est relié à une base de données comme le Thériaque<sup>®</sup>. Il accompagne alors le prescripteur dans le choix des thérapeutiques, la dose administrée, le suivi thérapeutique ou encore la détection d'interactions médicamenteuses.

Parce que le nombre de médicaments commercialisés augmente notamment avec l'arrivée des génériques, les médicaments référencés de manière claire et uniforme, par DCI notamment, facilitent la prescription et l'administration en aval.

Selon Kaushal, le déploiement de la prescription informatisée permet de réduire de 93% des événements indésirables médicamenteux (EIM) potentiels alors que la présence d'un pharmacien clinicien permet de les réduire de 94%<sup>19</sup>. Les erreurs potentiellement néfastes seraient réduites de 76% par l'informatisation de la prescription couplée à un outil d'aide à la

---

<sup>18</sup> Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001;285(16):2114-2120.

<sup>19</sup> Kaushal R, Barker KN, Bates DW. How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(9):1002-1007.

décision, de 81% par la présence d'un pharmacien clinicien (58% prescription, 19,6% transcription et 5,8% administration) et de 86% par l'augmentation de la communication multidisciplinaire. Au travers de ce travail Fortescue a conclu sur la réduction de 98,5% des erreurs médicamenteuses et 96,7% des événements indésirables médicamenteux potentiels par l'association des trois moyens de prévention cités précédemment<sup>20</sup>. La présence du pharmacien est très efficace dans les services de soins intensifs, elle permet de réduire de 66% les erreurs médicamenteuses évitables<sup>21</sup>.

De nombreuses études ont mis en évidence que l'informatisation de la prescription permet de réduire de 3,2 à 0,6 erreurs par patient/jour les erreurs médicamenteuses dans les services de réanimation néonatale<sup>22</sup>. King a montré une réduction de 40% des erreurs médicamenteuses par le déploiement de la prescription informatisée<sup>23</sup>. Ce que confirme Potts dans une étude similaire où l'informatisation réduit les erreurs médicamenteuses potentielles de 2,2 à 1,3 et les erreurs de prescription de 30,1 à 0,2 pour 100 prescriptions dans l'unité de réanimation pédiatrique<sup>24</sup>.

Le déploiement de la prescription informatisée a permis une réduction de 40% des erreurs médicamenteuses<sup>22</sup>, de 99,4% des erreurs de prescription et de 97,9% du non-respect des règles (figure 4).

---

<sup>20</sup> Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;111:722-29.

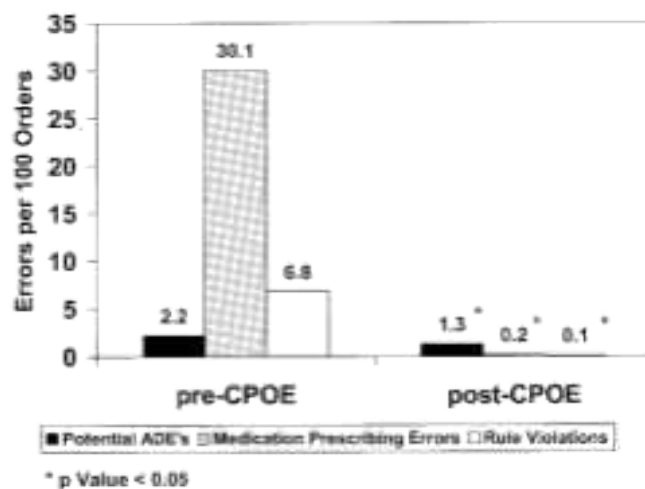
<sup>21</sup> Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267-270.

<sup>22</sup> Myers TF, Venable HH, Hansen JA. Computer-enhanced neonatology practice evolution in an academic medical center. *J Perinatol*. 1998;18:38-44.

<sup>23</sup> King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;112:506-9.

<sup>24</sup> Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004;59-63.





**Figure 4 : Comparison of rates of potential ADEs, MPEs, and RV is between pre-CPOE and post-CPOE phases. All categories of errors decreased significantly (P<0.001) after CPOE implementation. The overall reduction was 40.9% (P<0.001) for potential ADEs, 99,4% (P<0.001) for MPEs, and 97,9% (P<0.001) for RVs<sup>24</sup>.**

La fonctionnalité du livret est également primordiale afin de réduire les mésusages et d'évaluer au mieux les besoins de la population pédiatrique. Les médicaments disponibles à la Pharmacie de l'hôpital correspondent à une liste déterminée par la procédure des marchés publics. Le livret est donc le reflet de l'approvisionnement de la pharmacie et de la mise à disposition des formes pharmaceutiques pour les différents services.

Une des missions du pharmacien est donc d'évaluer les besoins par rapport au marché.

D'autres dispositifs innovants améliorent la prévention des erreurs médicamenteuses comme le dossier informatisé de l'administration des médicaments, les armoires à pharmacie sécurisées ou encore la traçabilité par lecture code barre de l'administration des médicaments<sup>19,25</sup>.

<sup>24</sup> Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004;59-63.

<sup>19</sup> Kaushal R, Barker KN, Bates DW. How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1002-1007.

<sup>25</sup> Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000;320:788-791.

## 2. MEDICAMENT ET ENFANT

### 2.1. Pharmacologie

La pharmacologie correspond aux relations entre l'organisme et les médicaments (figure 5).

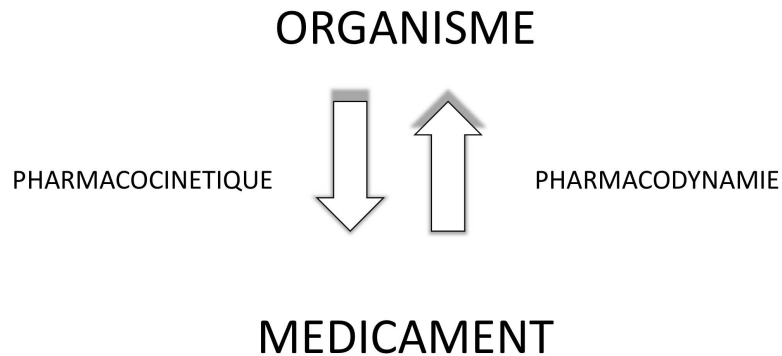


Figure 5 : Représentation de la pharmacocinétique et pharmacodynamie du médicament.

La pharmacocinétique correspond à l'influence de l'organisme sur le médicament. Elle peut être définie en quatre étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination qui conditionnent le choix du médicament ainsi que ses modalités d'utilisation.

La pharmacodynamie est définie comme l'influence du médicament sur l'organisme. Elle détermine la relation entre la concentration du médicament et son effet.

Depuis la naissance jusqu'à l'adolescence, les transformations physiologiques que subit l'enfant au cours de sa maturation modifient considérablement le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme. Les paramètres pharmacocinétiques tels que le poids, la surface corporelle, la fonction rénale ou encore la maturité enzymatique évoluent rendant l'adaptation des thérapeutiques plus complexe chez l'enfant<sup>5</sup>.

L'enfant ne peut pas être considéré comme un « adulte miniature » et la population pédiatrique ne peut constituer un groupe homogène de patients. Selon la tranche d'âge concernée, le métabolisme de « l'enfant » n'est pas le même. Une dénomination de la population par tranches d'âge est donc nécessaire (figure 6).

---

<sup>5</sup> Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacokinet. 1976;1:81-98.

Dénomination	Age correspondant
Prématuré	< 37 SA
Nouveau-né	0-27 jours
Nourrisson	28 jours-23 mois
Enfant	2-11 ans
Adolescent	12-18 ans

Figure 6 : Dénomination de la population pédiatrique par tranches d'âge

Les modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament : l'absorption, ou résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

### Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. La voie d'administration du médicament influence cette première phase.

L'absorption dépend des caractéristiques du médicament (physico-chimiques, hydro/lipo solubilité, taille et morphologie de la molécule, forme galénique, vitesse de dissolution du médicament,...) et des caractéristiques liées à l'individu (pH digestif, vitesse de vidange gastrique et mobilité intestinale, alimentation, âge, pathologies associées,...).

Le pH gastrique, la motilité gastro-intestinale, le péristaltisme intestinal influencent la résorption et la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale et varient en fonction des tranches d'âge (figure 7) :

	Acidité gastrique	Motilité intestinale
<b>Prématuré</b>	7	+++
<b>Nouveau-né</b>	6-8 puis 2-3 puis 6	+++
<b>Nourrisson</b>	diminue régulièrement	++
<b>Enfant</b>	valeurs adultes	N
<b>Adolescent</b>	valeurs adultes	N

Figure 7 : Acidité gastrique et motilité intestinale selon les tranches d'âge concernées.

La fonction gastro-intestinale varie selon l'âge de l'enfant comparativement à l'adulte (figure 8). Nous pouvons observer par exemple que la production d'acide chlorhydrique est inexistante à 1 semaine tandis qu'elle est bien présente à 5 ans.

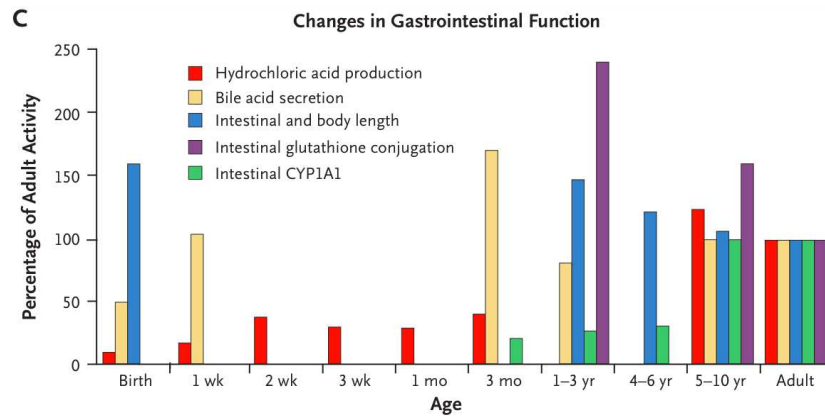


Figure 8 : The age-dependent changes in both the structure and function of the gastrointestinal tract<sup>26</sup>.

Les conséquences de ces variations physiologiques sont nombreuses : ralentissement ou augmentation de l'absorption, pics de concentrations variables et plus ou moins importants ce qui conditionne la durée et l'intensité de la thérapeutique comme nous le montre le tableau ci-dessous comparant l'absorption orale du nouveau-né et de l'enfant pour quelques spécialités (figure 9) :

Médicament	Absorption orale
Paracétamol	↘
Ampicilline	↗
Diazépam	inchangée
Digoxine	inchangée
Pénicilline G	↗
Phénobarbital	↘
Phénytoïne	↘
Sulfamides	inchangée

Figure 9 : Absorption orale d'une sélection de médicaments : comparaison entre le nouveau-né et l'enfant<sup>5</sup>.

<sup>26</sup> Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine. 2003;1157-1167.

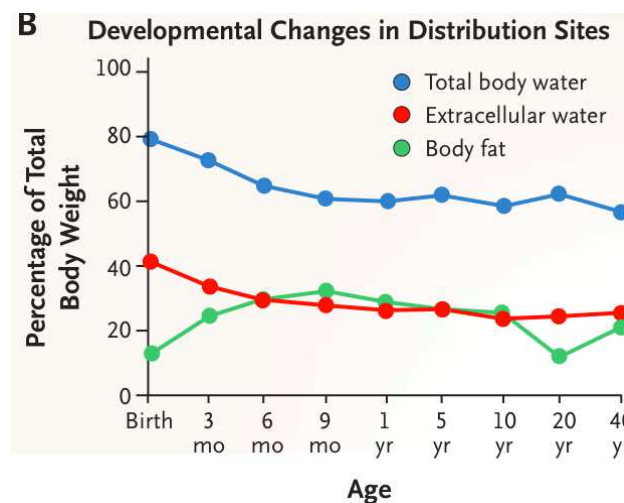
<sup>5</sup> Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacokinet. 1976;1:81-98.

Les conséquences de l'immaturation de l'absorption intestinale des médicaments sur le traitement de l'enfant sont mineures comparées à celles de leur distribution ou de leur élimination<sup>27</sup>.

### Distribution

La distribution est définie par le volume de distribution c'est-à-dire le rapport entre la quantité de médicament dans l'organisme et sa concentration sanguine. Elle dépend des propriétés propres au médicament et de l'équilibre de fixation entre les protéines plasmatiques et les protéines tissulaires<sup>28</sup>. Une fraction du médicament est liée aux protéines plasmatiques comme l'albumine et une autre fraction, libre, correspond à la forme active de la molécule.

La concentration en protéines plasmatiques étant diminuée chez le nouveau-né et l'albumine fœtale moins affine pour les médicaments, la distribution n'est pas la même. Ce n'est que vers l'âge de 1 an que la liaison aux protéines correspond à celle de l'adulte. Le volume de distribution varie selon l'âge de l'individu concerné. L'eau totale de l'organisme représente environ 75% du poids du corps chez le nouveau-né (85% chez le prématuré). Elle diminue avec l'âge pour atteindre vers 1 an la valeur adulte de 60%. La graisse représente environ 15% du poids du nouveau-né (1% chez le prématuré), augmente jusqu'à 25% vers 1 an pour diminuer ensuite jusqu'à la valeur adulte de 18% (figure 10).



**Figure 10 :** The age-dependent changes in body composition, which influence the apparent volume of distribution for drugs<sup>26</sup>.

<sup>27</sup> Aujard Y, Autret E, Lenoir G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Edition Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1993.

<sup>28</sup> Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, et al. Pédiatrie pour le praticien. 5<sup>ème</sup> édition. Edition Masson, Paris, 2008.

<sup>26</sup> Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine. 2003;1157-1167.

## Métabolisation

La métabolisation correspond à la biotransformation du médicament par des réactions enzymatiques en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. Lors de la phase I de métabolisation ont lieu des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. La phase II est caractérisée par des phénomènes de sulfatation et de conjugaisons comme la glucuroconjugaison.

De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...) mais le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, par l'action des enzymes des microsomes.

L'activité de ces enzymes est influencée par de nombreux facteurs dont l'âge (figure 11). Les réactions de phases I et II sont, le plus souvent, diminuées chez le jeune enfant<sup>29</sup>.

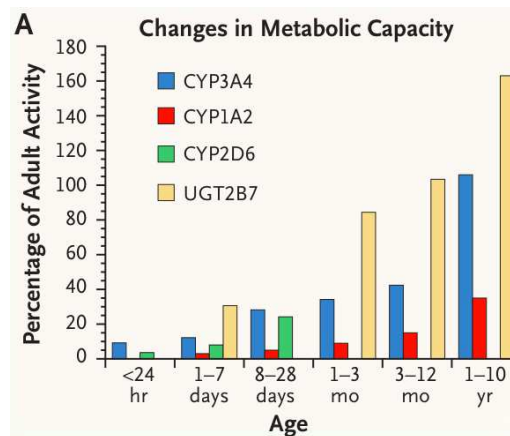


Figure 11 : Activité des cytochromes (CYP) et de la glucuronosyltransférase (UGT) en fonction de l'âge<sup>26</sup>.

## Elimination

L'élimination du médicament correspond à l'évacuation de celui-ci et de ses métabolites de l'organisme. La capacité globale de l'organisme à éliminer d'un fluide une molécule est définie par la clairance. La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

Le rein est l'organe principal d'élimination des médicaments et met en jeu différents mécanismes comme la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaires.

<sup>29</sup> Pons G, Rey E, Carrier O, et al. Maturation of AFMU excretion in infants. *Fund Clin Pharmacol*. 1989;3:589-595.

<sup>26</sup> Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*. 2003;1157-1167.

Le débit de filtration glomérulaire est très variable selon les différentes tranches d'âge de la population pédiatrique (figure 12 et 13).

Age	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1 <sup>ère</sup> semaine	41
2-8 semaines	66
8 semaines-2 ans	96
2-12 ans	133
13-21 ans (fille)	126
13-21 ans (garçon)	140

Figure 12 : Débit de Filtration Glomérulaire chez l'enfant<sup>28</sup>.

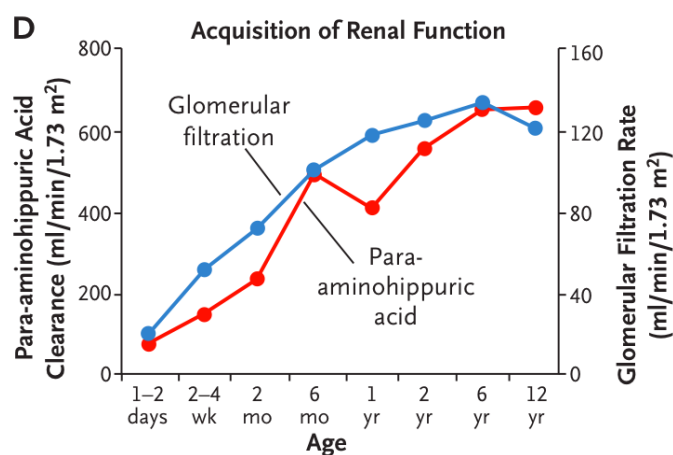


Figure 13 : Développement post-natal de la sécrétion tubulaire<sup>26</sup>.

<sup>28</sup> Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, et al. Pédiatrie pour le praticien. 5<sup>ème</sup> édition. Edition Masson, Paris, 2008.

<sup>26</sup> Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine. 2003;1157-1167.

## 2.2 Galénique

Les alternatives actuellement proposées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) concernant l'absence de formes orales pédiatriques sont les suivantes :

- l'administration de spécialités injectables par voie orale (non recommandée)
- l'administration de gélules sous dosées : 94% des cas
- l'administration de préparations orales buvables : 6% des cas

La forme médicamenteuse utilisée chez l'enfant doit permettre une posologie et une voie d'administration adaptées à ce type de patient.

La voie orale est la plus utilisée pour l'administration des médicaments. Bien tolérée par les patients, c'est une des voies d'administration les plus simples et les moins contraignantes.

Sur le plan technique, cette voie offre également des avantages puisque les produits ne doivent pas répondre à d'aussi nombreuses contraintes que d'autres voies. Le produit ne doit être ni stérile, ni apyrogène. Il présente également moins de contraintes pour sa conservation et peut contenir de grande quantité de principe actif (PA). La production industrielle de forme orale est la plus facile.

Les formes de la voie orale sont diverses. Il peut s'agir aussi bien de formes liquides tels les sirops, les solutions, les suspensions ou encore les comprimés effervescents que de formes sèches tels les granulés, les comprimés et les gélules.

Les médicaments dédiés à la voie orale doivent présenter une galénique parfaitement adaptée<sup>30</sup> :

- le PA doit être dilué dans un véhicule approprié
- le PA doit être protégé des dégradations éventuelles : oxydation, humidité,...
- une cinétique de libération adaptée : libération immédiate, contrôlée ou retard.
- une prise adaptée
- les excipients doivent masquer une saveur, une odeur ou un aspect désagréable.

---

<sup>30</sup> Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. British Journal of Clinical Pharmacology. 2005;59:674-76.



## 2.3 Etudes cliniques et industrialisation

L'essai clinique permet la démonstration de l'efficacité du médicament testé et l'évaluation de sa sécurité vis à vis du patient. 50 à 75% des médicaments administrés à l'enfant n'ont pas fait l'objet d'études cliniques au sein de cette population avant leur utilisation<sup>31,32</sup>. Plus de la moitié des prescriptions pédiatriques, 80% des prescriptions d'oncopédiatrie et 90% de celles de néonatalogie sont constituées de médicaments prescrits hors AMM<sup>33,34</sup>.

Pourtant indispensables, les études cliniques chez l'enfant posent des difficultés sur le plan technique et éthique. L'enfant ne pouvant donner son consentement éclairé, tout essai clinique nécessite le consentement des deux parents (ou du tuteur légal)<sup>2</sup> difficile à acquérir et dont la responsabilité pour la personne qui l'accorde est difficile à assumer.

Face au manque d'intérêt des firmes pharmaceutiques de s'investir dans les recherches en raison des faibles retombées économiques et de la complexité de la population pédiatrique, de nouvelles mesures réglementaires et économiques ont été mises en place. En 1997, la FDAMA (Food Drug Administration Modernization Act) accorde une exclusivité de marché de 6 mois supplémentaires aux industries afin d'encourager les essais cliniques en pédiatrie<sup>35</sup>. Cela sera confirmé par le « Best Pharmaceuticals for Children Act » en 2002. La « Pediatric Rule » de 1998 rend obligatoire le développement de formes pédiatriques dans le cas de médicaments présentant un intérêt pour la population pédiatrique<sup>36</sup>.

En Europe, la réglementation pédiatrique a pour but également de favoriser le développement de formes pédiatriques adaptées et de définir précisément le cadre des études cliniques pédiatriques.

---

<sup>31</sup> Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320(7227):79-82.

<sup>32</sup> Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*. 2003;290(7):905-11.

<sup>33</sup> McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498-501.

<sup>34</sup> Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):176-183.

<sup>2</sup> Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

<sup>35</sup> Loi n°105-115 du 21 novembre 1997. Département Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act.

<sup>36</sup> Pediatric Rule. Département of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers to access the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients: Final Rule. 1998;63(231): 66631-72.

Les laboratoires doivent déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du Comité Européen Pédiatrique (PedCo) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ce plan expose le développement pédiatrique pour un produit avant toute demande d'AMM, modification de celle-ci suite à une nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration, ou toute demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique pour les médicaments déjà sur le marché.

Les PIP permettent d'assurer la qualité des essais cliniques réalisés pour ces médicaments. Ils sont dans un deuxième temps évalués par un groupe de travail créé en 2007<sup>37</sup>.

Depuis juillet 2007 jusque septembre 2009, Le PedCO a déjà validé 564 PIP et approuvé 294 applications<sup>38</sup>.

Dans le contexte de lutte contre l'iatrogénie en pédiatrie, l'approche pluridisciplinaire du bon usage du médicament permet d'améliorer la sécurisation de la prise en charge thérapeutique dans les institutions hospitalières.

Cette étude est menée afin d'évaluer au sein d'un service de pédiatrie générale si la mise à disposition des formes médicamenteuses administrées par voie orale est adaptée.

Ce travail a donc pour objectifs :

- d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie
- d'envisager des solutions adaptées afin de réduire le risque iatrogène médicamenteux et de réduire les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant.

---

<sup>37</sup> Règlement Européen n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique pour faciliter le développement et l'accès aux médicaments pédiatriques adaptés.

<sup>38</sup> Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: benefits and perspectives. Italian Journal of Pediatrics. 2010;17:36-56.

---

## **PARTIE 2**

---

## INTRODUCTION

L'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale comme à l'hôpital, l'une des raisons étant que les spécialités commerciales disponibles sont souvent inadaptées. Les paramètres pharmacocinétiques évoluent chez l'enfant et rendent l'adaptation des thérapeutiques plus complexe<sup>5</sup>. L'administration d'une dose adulte rapportée au poids de l'enfant ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique équivalente. L'adaptation posologique doit se faire en fonction de la tranche d'âge<sup>6</sup>.

L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

De nombreux médicaments n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'enfant. 50 à 75% des médicaments administrés à l'enfant n'ont pas fait l'objet d'études cliniques au sein de cette population avant leur utilisation<sup>31,32</sup>. Aux Etats-Unis, 75% des médicaments utilisés chez l'adulte n'ont pas d'AMM pour les enfants de moins de 12 ans<sup>4</sup>. Plus de la moitié des prescriptions pédiatriques, 80% des prescriptions d'oncopédiatrie et 90% de celles de néonatalogie sont constituées de médicaments prescrits hors AMM<sup>33,34</sup>.

Les données concernant les erreurs médicamenteuses et l'enfant hospitalisé sont peu nombreuses. Les patients de moins de deux ans et ceux hospitalisés dans les soins intensifs sont plus concernés par les erreurs. Les erreurs les plus fréquentes sont des erreurs de dosages et notamment le surdosage<sup>15</sup>.

Selon T.N. Raju, les erreurs d'administration dues à des erreurs de dose sont les plus fréquentes dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs pédiatriques. L'origine de ces erreurs étant majoritairement l'étape de dilution<sup>17</sup>.

---

<sup>5</sup> Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:81-98.

<sup>6</sup> Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;706:128-138.

<sup>31</sup> Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ.* 2000;320(7227):79-82.

<sup>32</sup> Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA.* 2003;290(7):905-11.

<sup>4</sup> Pai V, Nahata MC. Need for extemporaneous formulation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol.* 2001;6:107-119.

<sup>33</sup> McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child.* 2000;83:498-501.

<sup>34</sup> Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9(2):176-183.

<sup>15</sup> Folli H, Poole R, Benitz W, Russo J. Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in two Children's Hospitals. *Pediatrics.* 1987;79:718-722.

<sup>17</sup> Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet.* 1989;2:374-376.

Kaushal a montré en 2001 un taux de 5,7% d'erreurs médicamenteuses, dont 1,1% d'événements iatrogènes potentiels et de 0,24% d'événements médicamenteux iatrogènes avérés chez des enfants hospitalisés au Children's Hospital de Boston. Dans 79% des cas la prescription médicale était en cause et impliquait soit un dosage incorrect (34%), soit un médicament anti-infectieux (28%) ou encore une forme IV (28%)<sup>18</sup>.

Le circuit du médicament en établissement de santé est composé d'une série d'étapes successives, sources d'erreurs potentielles qui peuvent engendrer des risques pour la santé du patient. Le pharmacien intervient à différentes étapes notamment au niveau référencement et achat des médicaments, renseignements et paramétrages de la base de données informatique ou encore déploiement de l'informatisation de la prescription dans les différents services. La sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital est donc une priorité de santé publique. Lors de cette étude, notre travail s'est dans un premier temps orienté sur le référencement des médicaments et le paramétrage des bases de données utilisées.

L'objectif de cette étude est d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie, d'évaluer ainsi les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant et les éventuels mésusages afin de proposer des solutions adaptées.

---

<sup>18</sup> Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001;285(16):2114-2120.

## MATERIEL ET METHODES

L'étude s'est déroulée dans le service de Pédiatrie Générale du CHU de Grenoble.

Le service de Pédiatrie Générale est composé de 25 lits et accueille les enfants dès la sortie de la maternité soit à 5 jours selon la pathologie jusqu'à 18 ans (mais en général 16 ans).

Il est sous la responsabilité d'un médecin chef de service et d'un médecin assistant. Quatre autres médecins viennent régulièrement.

L'équipe infirmière est composée de 20 puéricultrices.

Une externe en pharmacie était présente dans le service et avait pour missions de gérer la pharmacie du service, d'aider à la mise en place d'armoires à pharmacie, de faciliter le lien entre la PUI, la Pharmacotechnie et le service de pédiatrie et de répondre aux diverses demandes du personnel médical et soignant.

Pour cette étude l'externe en pharmacie, étudiante en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, a analysé l'adéquation entre la forme à administrer par voie orale prescrite par le médecin et le patient pendant une période de 6 mois à mi-temps.

Une fiche de recueil a été rédigée dans le but de faciliter la collecte des prescriptions (annexe 1). 100% des prescriptions étaient informatisées.

Afin d'obtenir une image représentative de la réalité, les prescriptions comportant des formes médicamenteuses administrées par voie orale étaient systématiquement retenues et analysées.

Les données descriptives relevées concernaient le patient : sexe, âge, poids, taille, durée d'hospitalisation et la prescription : nombre de lignes du traitement, nombre de formes orales.

La mention d'une indication pédiatrique a été vérifiée *a posteriori* lors du traitement des données collectées en utilisant le Vidal<sup>®</sup>, le Thériaque<sup>®</sup> et le livret pharmaceutique du CHU comme référentiels. Tout médicament ayant au moins une indication pour l'enfant ou une posologie adaptée était considéré comme indiqué à l'usage pédiatrique.

Dans le but d'établir une cotation des mésusages un médicament n'ayant pas « à première vue » de forme adaptée disponible était recensé et une recherche *a posteriori* concernant un possible broyage ou dilution effectuée.

Les données ont été ensuite saisies sur Excel<sup>®</sup>.

# RESULTATS

## 1 Population étudiée

Durant la période de mars à août 2011, 200 prescriptions contenant des formes médicamenteuses administrées par voie orale ont été retenues dans le service de Pédiatrie Générale du CHU de Grenoble et concernaient 192 patients. Au total 656 lignes de traitement ont été récoltées et 100% des prescriptions étaient informatisées via Cristalnet<sup>®</sup>.

La durée d'hospitalisation était de 9,76 jours  $\pm$  19,51 jours.

Les enfants étaient âgés de 4,7 ans  $\pm$  4,6 ans. La dispersion des âges s'étendait de 1 mois à 18 ans (figure 14).

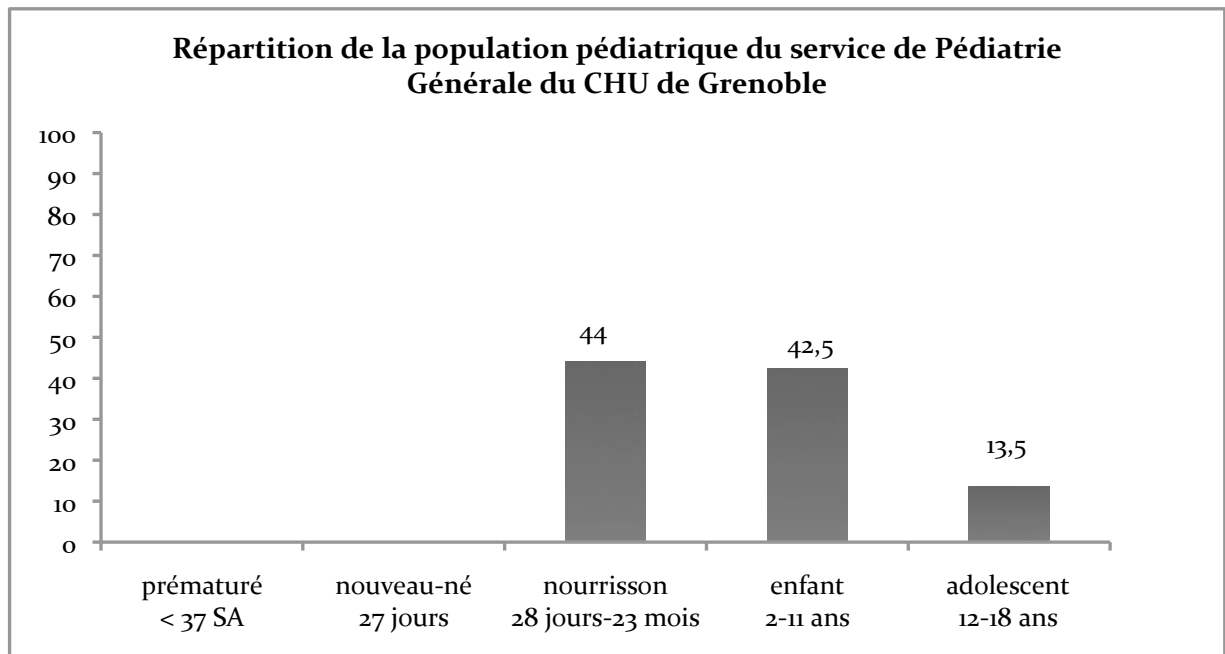


Figure 14 : Répartition de la population pédiatrique du service de Pédiatrie Générale du CHU de Grenoble (SA = semaine d'aménorrhée).

Le poids du jour moyen global des enfants était de 15,9 kg  $\pm$  12,3 kg et connu dans 70,5% des cas. La distribution des poids s'étendait de 2,92 kg à 62 kg.

Les enfants étaient de sexe masculin dans 55,5% des cas.

## 2 Mise à disposition des formes orales

### 2.1 Données descriptives

#### 2.1.1 Généralités

Le nombre de lignes de traitement était de  $5,19 \pm 3,31$  lignes. Au total, 66% des médicaments étaient administrés par voie orale (figure 15).

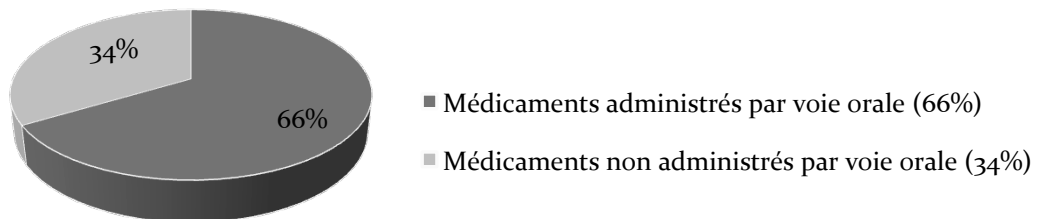


Figure 15 : Répartition des médicaments administrés ou non par voie orale.

Les médicaments administrés par voie orale peuvent être répartis selon leur classe thérapeutique (figure 16) :

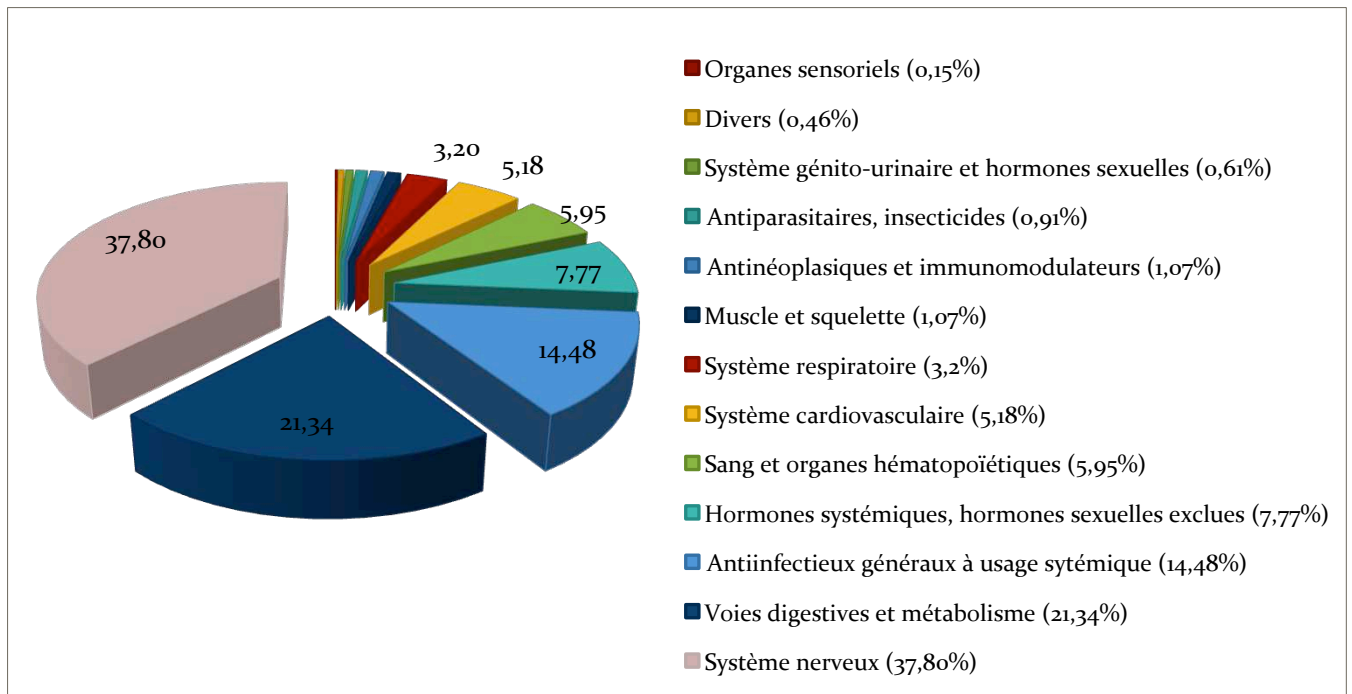
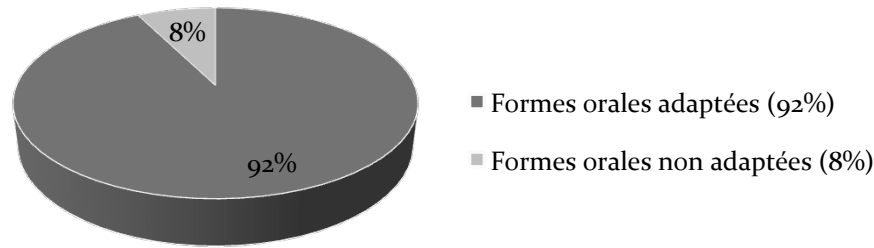


Figure 16 : Répartition des observations par classes thérapeutiques (d'après le livret pharmaceutique du CHU).





**Figure 17 : Répartition des formes adaptées ou non à l'usage pédiatrique.**

Nous avons montré que 8% des formes orales administrées n'étaient pas industrialisées ou non référencées au CHU de Grenoble (figure 17). Dans ce cas, nous pouvions avoir recours aux services de Pharmacotechnie ou d'adapter une spécialité pharmaceutique à un besoin : en écrasant ou diluant une forme disponible par exemple.

### 2.1.2 Les formes sèches

Les formes orales sèches les plus souvent administrées sont présentées dans le tableau en annexe (annexe 2).

### 2.1.3 Les formes orales liquides

Les formes orales liquides les plus souvent administrées sont présentées dans le tableau en annexe (annexe 3).

Lorsque l'unité thérapeutique était conservée, la date d'ouverture était inscrite sur le flacon. Une même unité pouvait servir pour plusieurs enfants et restait dans l'office infirmier.

Dans 1,4% des cas, les médicaments administrés par voie orale étaient des médicaments injectables (tableau 1).

Principe actif	Forme	Dosage	Nombre d'observations	%
Bicarbonate de sodium	AMP	1,4%	1	11,11
Clonidine	AMP	0,15 mg/mL	1	11,11
Folinate de calcium	AMP	5 mg/2 mL	2	22
Gentamicine	AMP	10 mg/mL	1	11,11
Phocytan	FL	12,5 g/100 mL	1	11,11
Midazolam	AMP	5 mg/mL	2	22
Vancomycine	FL	125 mg/13,5 mL	1	11,11
<b>Total</b>			<b>9</b>	<b>100</b>

**Tableau 1 : Médicaments injectables administrés par voie orale (AMP = ampoule, FL = flacon).**

## 2.2 Formes orales non adaptées

### 2.2.1 Formes absentes du livret pharmaceutique

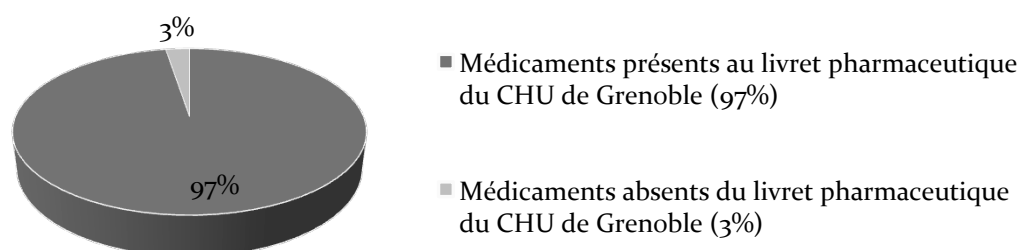


Figure 18 : Répartition des médicaments présents ou non au livret pharmaceutique du CHU de Grenoble.

Parmi les prescriptions relevées lors de cette étude, 3% des médicaments prescrits n'étaient pas référencés dans le livret pharmaceutique du CHU de Grenoble (figure 18 et tableau 2).

Principe actif	Forme-Dosage	Nombre d'observations	%
Macrogol 4000 (Forlax <sup>®</sup> )	SACHET 10 g	7	41,2
Macrogol 4000 (Forlax <sup>®</sup> )	SACHET 4 g	2	11,8
Oméprazole (Mopral <sup>®</sup> )	GLE 10 mg	2	11,8
Fluor, cholécalciférol (Fluosterol <sup>®</sup> )	FL 22,5 mL	1	5,9
Losartan/Hydrochlorothiazide (Hyzaar <sup>®</sup> )	CP 50 mg/12,5 mg	1	5,9
Calcidose vitamine D3	SACHET 500 mg/400 UI	1	5,9
Cétirizine (Virlix <sup>®</sup> )	CP 10 mg	1	5,9
Phénoxyéthylpénicilline (Oracilline <sup>®</sup> )	FL 120 mL 0,5 MUI/5 mL	1	5,9
Poudre de pancréas (Eurobiol <sup>®</sup> )	GLE 25 000 U	1	5,9
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>100</b>

Tableau 2 : Médicaments absents du livret thérapeutique au moment de la prescription (CP = comprimé, FL = flacon et GLE = gélule).

### 2.2.2 Recours à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou à la Pharmacotechnie.

Certains médicaments nécessitent une ATU. Au cours de l'étude, parmi les formes administrées par voie orale, 5 spécialités nécessitaient une ATU (tableau 3).

Principe actif	Forme-Dosage	Nombre d'observations	%
Captopril (Capoten <sup>®</sup> )	SOL 5mg/mL	2	22,2
Décorénone <sup>®</sup>	SOL 50mg/10mL	2	22,2
Mycophénolate Mofétil (Cellcept <sup>®</sup> )	SOL 1g/5mL	1	11,1
Propranolol	SOL 3,75mg/mL	1	11,1
Ursofalk <sup>®</sup>	SOL 50 mg/mL	3	33,3
<b>Total</b>		<b>9</b>	<b>100</b>

**Tableau 3 : Médicaments nécessitant une Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) (SOL = solution buvable).**

Lorsque le médicament utilisé chez l'enfant n'était pas disponible sous une présentation adaptée en terme de posologie et/ou de forme galénique (3,2% des cas), la Pharmacotechnie était sollicitée afin de réaliser des solutions buvables (tableau 4) ou des gélules en principe actif sous-dosé (tableau 5).

Principe actif	Forme d'origine	Dosage(s) nécessaire(s)	Nombre d'observations	%
Propranolol		SOL 3,75 mg/mL	1	50
Valproate (Dépakine <sup>®</sup> )	SOL 200 mg/mL	SOL 100 mg/mL	1	50
<b>Total</b>			<b>2</b>	<b>100</b>

**Tableau 4 : Médicaments nécessitant la fabrication d'une forme orale liquide (SOL = solution buvable).**

<b>Principe actif</b>	<b>Forme d'origine</b>	<b>Dosage(s) nécessaire(s)</b>	<b>Nombre d'observations</b>	<b>%</b>
Amiodarone	CP 200 mg	GLE 60 mg	1	5,2
Amlodipine	GLE 10 mg	GLE 2,5 mg	1	5,2
Fludrocortisone	CP 50 µg	GLE 25 µg	1	5,2
Fluindione	CP 20 mg	GLE 1 mg	1	5,2
Hydrocortisone	CP 10 mg	GLE 2 mg GLE 2,5 mg	2	10,5
Propranolol	CP 40 mg	GLE 3 mg GLE 10 mg	2	10,5
Revatio	CP 20 mg	GLE 5 mg	3	15,8
Spironolactone	CP 25 mg	GLE 2,5 mg GLE 5 mg GLE 10 mg	6	31,6
Tacrolimus	GEL 1 mg	GLE 0,25 mg GLE 1 mg	1	5,2
Vitamines B1B6	CP	GLE	1	5,2
<b>Total</b>			<b>19</b>	<b>100</b>

**Tableau 5 : Médicaments nécessitant la fabrication de gélule de PA sous dosé (CP = comprimé, GLE = gélule).**

### 2.2.3 Pratiques non évaluées

Le personnel infirmier a également recours à certaines pratiques non évaluées comme le broyage ou la mise en solution de certaines formes pharmaceutiques. Cela concerne 1,8% des cas relevés dans cette étude (tableau 6).

Principe actif	Forme d'origine	Dosage(s) nécessaire(s)	En pratique	Nombre d'observa- -tions	%
Aspegic <sup>®</sup>	SACHET 100 mg	50 mg	dilué	1	8,3
Azathioprine (Imurel <sup>®</sup> )	CP 25 mg	15 mg	écrasé dilué	1	8,3
Chlorure de sodium	GLE 500 mg	250 mg	dilué	1	8,3
Clobazam (Urbanyl <sup>®</sup> )	GLE 5 mg	2,5 mg	?	1	8,3
Dépakine Chrono	CP 500 mg	350 mg	?	1	8,3
Diclofénac LP	CP 100 mg	25 mg	?	1	8,3
Hydrochlorothiazide (Esidrex <sup>®</sup> )	CP 25 mg	¼ CP	?	1	8,3
Oméprazole (Mopral <sup>®</sup> )	GLE 10 mg	6 mg	dilué	1	8,3
Losartan/Hydrochlor othiazide (Hyzaar <sup>®</sup> )	CP 50 mg/12,5 mg	½ CP	divisé	1	8,3
Vigabatrine (Sabril <sup>®</sup> )	SACHET 500 mg	400 mg	?	2	16,6
Zonisamide (Zonegran <sup>®</sup> )	GLE 25 mg	18,75 mg	?	1	8,3
<b>Total</b>				<b>12</b>	<b>100</b>

Tableau 6 : Médicaments administrés par des pratiques non évaluées (CP = comprimé et GLE = gélule).

## DISCUSSION

Les erreurs médicamenteuses représentent un problème de santé publique concernant tous les patients hospitalisés ainsi que ceux traités en ambulatoire et l'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque.

Cette étude est un premier état des lieux sur les modalités d'administration des médicaments chez l'enfant hospitalisé au sein du service de Pédiatrie Polyvalente du CHU de Grenoble. Au total, 200 prescriptions contenant des formes médicamenteuses administrées par voie orale ont été retenues soit 192 patients et 656 lignes de traitements.

Le but de cette étude était d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie, d'évaluer ainsi les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant et surtout les éventuels mésusages afin de proposer des solutions adaptées.

Cette analyse ne concerne que l'administration par voie orale et qu'un seul service pédiatrique du CHU. Il serait donc intéressant d'étendre cette étude aux autres services de l'hôpital tels que la néonatalogie ou les urgences pédiatriques, afin d'obtenir une vision plus large des problèmes liés à l'administration des médicaments chez l'enfant.

Cette étude a été réalisée sur une période de 6 mois et ne pouvait donc pas couvrir toutes les pathologies saisonnières. L'étendre sur une période de 1 an serait plus représentatif de toutes les thérapeutiques utilisées dans le service.

Cet état des lieux peut également s'étendre aux pratiques en ville dans des proportions non connues.

Concernant les données sur le patient, le poids et la taille ne sont pas systématiquement connus. L'adaptation posologique dépend notamment de ces données physiologiques. Il serait donc nécessaire qu'elles soient présentes systématiquement pour chaque patient afin de réduire les erreurs liées à la prescription.

Au CHU de Grenoble, la base de données Thériaque<sup>®</sup> est interfacée avec le livret pharmaceutique et le Vidal<sup>®</sup> est accessible mais leur utilisation n'est pas optimale. Les bases de données spécifiques de la population pédiatrique utilisées actuellement sont des bases de données américaines comme le « Paediatric Handbook » ou le « British National Formulary

for Children ». La création d'une base française adaptée à la spécialité pédiatrique permettrait de sécuriser la mise à disposition des formes médicamenteuses chez l'enfant.

Les 3% de médicaments identifiés comme non référencés au livret pharmaceutique du CHU ont pour certains d'autres alternatives. Le problème concerne plus la gestion du circuit du médicament que le médicament en lui-même et peut être résolu rapidement (tableau 7).

Principe actif	Forme-Dosage	Solutions
Macrogol 4000 (Forlax <sup>®</sup> )	SACHET 10 g	référencement du Forlax <sup>®</sup>
Macrogol 4000 (Forlax <sup>®</sup> )	SACHET 4 g	référencement du Forlax <sup>®</sup>
Oméprazole (Mopral <sup>®</sup> )	GLE 10 mg	utilisation de l'ésoméprazole (Inexium <sup>®</sup> )
Fluor, cholécalciférol (Fluosterol <sup>®</sup> )	FL 22,5 mL	-
Losartan/Hydrochlorothiazide (Hyzaar <sup>®</sup> )	CP 50 mg/12,5 mg	1) alternative thérapeutique 2) solution apportée par la pharmacotechnie
Calcidose vitamine D3	SACHET 500 mg/400 UI	-
Cétirizine (Virlix <sup>®</sup> )	CP 10 mg	utilisation d'autres antihistaminiques (Polaramine <sup>®</sup> 0,01% et Clarityne sirop <sup>®</sup> 1mg/mL)
Phénoxyéthylpénicilline (Oracilline <sup>®</sup> )	FL 120 mL 0,5 MUI/5 mL	référencement d'Oracilline <sup>®</sup> 0,25 MUI/5mL
Poudre de pancréas (Eurobiol <sup>®</sup> )	GLE 25 000 U	utilisation du Créon <sup>®</sup> 25 000 U

**Tableau 7 : Solutions concernant l'absence de référencement de certains médicaments au livret pharmaceutique du CHU de Grenoble.**

La prescription informatisée peut être améliorée par une meilleure ergonomie lors du paramétrage du livret et une formation des utilisateurs au logiciel Cristalnet<sup>©</sup> adaptée à une application pédiatrique. La spécialité présente dans le livret est plus facilement prescrite c'est-à-dire qu'elle apparaît en premier lors de la saisie quelque soit le mode d'entrée (DCI ou

spécialité) facilitant ainsi la substitution par son équivalent et d'autre part une harmonisation des unités d'administration (utilisation de mg/L au lieu de dose/poids).

Concernant l'informatisation de la prescription, il faut néanmoins rester vigilant quant à l'apparition de nouvelles erreurs comme la saisie d'une mauvaise voie d'administration, des doublons de prescription ou encore une mauvaise sélection à partir des options disponibles du dosage de certains médicaments<sup>39</sup>. La multiplication des alertes générées par le système informatique peut, à terme, réduire l'attention du prescripteur à ces mêmes alertes. Han a montré une augmentation de la mortalité de 2,80 à 6,57% après mise en place d'une prescription informatisée dans un hôpital pédiatrique<sup>40</sup>.

Ce premier état des lieux met également en évidence l'importance de l'unité de Pharmacotechnie pour assister les unités de soins pédiatriques. La fabrication de médicaments pédiatriques par la Pharmacotechnie est un moyen permettant la mise à disposition de formes adaptées aux besoins de l'enfant, réduisant ainsi les opportunités d'erreurs mais leur mise au point est cependant délicate et nécessite du temps avant la mise à disposition de par la réalisation technique et les contrôles avant la libération des lots.

Les médicaments non enregistrés et fabriqués par la Pharmacotechnie ne subissent pas les mêmes contrôles que dans l'industrie pharmaceutique avant la mise sur le marché. Les préparations réalisées extemporanément doivent être en accord avec la Pharmacopée ou des articles de référence. Le pharmacien est responsable de la qualité et de la stabilité des médicaments réalisés ainsi que la qualité des produits utilisés par la Pharmacotechnie. D'après une étude anglaise, la moitié des préparations pédiatriques réalisées avaient une date de péremption inadaptée<sup>41</sup>.

Le nombre de fabrications hospitalières (19 fabrications de gélules et 2 fabrications de solutions buvables) montre la fréquence à laquelle la Pharmacotechnie est sollicitée afin de proposer des alternatives thérapeutiques pour l'enfant. Les gélules sont les préparations les plus fréquemment réalisées comparativement aux solutions buvables. La préparation de gélules pose moins de difficultés que celle de solutions notamment du point de vue de leur

---

<sup>39</sup> Warrick C, Naik H, Avis S, Fletcher P, Franklin BD, Inwald D. A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care. *Intensive Care Med.* 2011;37:691-694.

<sup>40</sup> Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics.* 2005;116:1506-12.

<sup>41</sup> Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child.* 2003;88:369-71.



stabilité et compatibilité mais les préparations liquides permettent un meilleur ajustement posologique par mesure volumétrique.

Fontan a montré lors d'une étude que parmi les 53 principes actifs ayant donné lieu au plus grand nombre de préparations hospitalières de gélules, 17 seulement étaient indiqués chez l'enfant avec ou sans limite d'âge<sup>42</sup>.

D'autres formes pharmaceutiques existent et semblent plus adaptées chez l'enfant comme les poudres. Cependant les sachets non administrés dans leur intégralité posent le problème de fractionnement et de dilution identique à celui des comprimés et des gélules.

La fabrication de gélules ou de solutions buvables par la Pharmacotechnie n'est qu'un compromis. Il est préférable d'utiliser un médicament ayant une forme et une AMM pédiatrique. Le pharmacien doit être un acteur important et très réactif lors de la sortie de nouvelles formes pédiatriques.

Au delà de la réalisation technique de formes galéniques adaptées à l'enfant, les délais ne sont pas les mêmes dans le cas où la même formulation a déjà été réalisée ou s'il s'agit d'une nouvelle formulation. Un logigramme présentant la fabrication de gélules en PA sous-dosé permet de mieux définir les actions qui se déroulent suite à la réception d'une prescription par la Pharmacotechnie (figure 19).

---

<sup>42</sup> Fontan JE, Combeau D, Brion F, et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. Arch Pediatr. 2000;7:825-32.

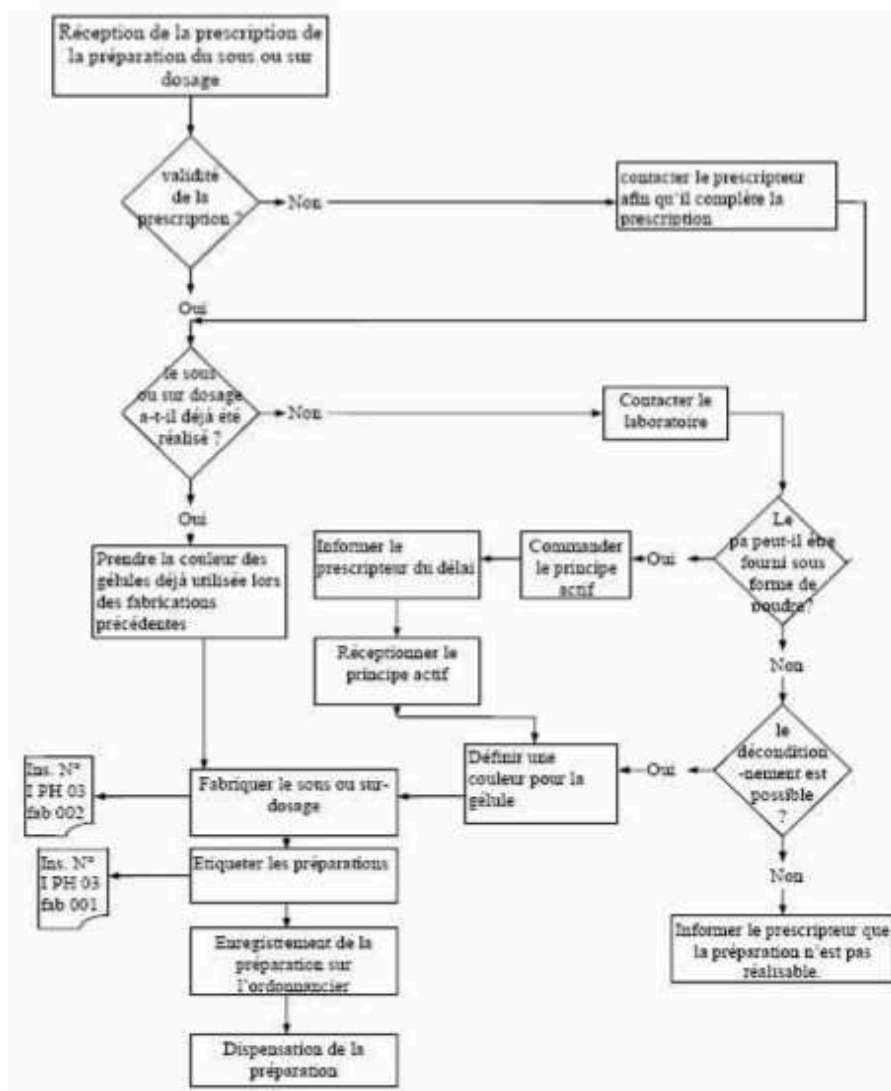


Figure 19 : Exemple de logigramme présentant la fabrication de gélules en PA sous-dosé<sup>43</sup>.

La mise à jour du livret pharmaceutique concernant les préparations disponibles à la Pharmacotechnie ainsi que la création d'un lien entre le PA concerné et la base de données Thériaque<sup>®</sup> faciliterait la prescription par le médecin et l'administration. La communication entre l'unité de soins et le laboratoire de Pharmacotechnie est importante. Le développement de la formation continue des prescripteurs internes et seniors au circuit du médicament en pédiatrie peut également contribuer à réduire le risque iatrogène médicamenteux. Le département de pharmacie du CHU de Sainte-Justine à Montréal a récemment présenté une démarche de développement d'un curriculum en pharmacologie pour les résidents en pédiatrie par des pharmaciens et des résidents en pharmacie. Il n'existe pas d'exemples comparables

<sup>43</sup> Anne Grand-Boyer. Diplôme d'Etudes de Spécialités-Diplôme Universitaire, Pharmacie hospitalière, pharmacie clinique spécialisée en pédiatrie. CHU Clermont-Ferrand.

documentés de la contribution des pharmaciens à la formation de résidents en médecine. Cette étude décrit donc une initiative de formation structurée en pharmacie dans le cadre du programme de résidence en pédiatrie<sup>44</sup>.

---

<sup>44</sup>Bussièrès JF, Thibault M, Faubert G, McMahon J, Charbonneau J, Robert M. Développement d'un curriculum en pharmacologie pour les résidents en pédiatrie du CHU Sainte-Justine par des pharmaciens et des résidents en pharmacie – projet pilote. Poster présenté au congrès de l'Association Canadienne des Centres de Santé Pédiatriques à Winnipeg, en octobre 2010.

Concernant les formes buvables, 1,4% étaient des médicaments IV. Il est important de rappeler que tout ce qui est injectable n'est pas buvable contrairement à ce qui est véhiculé auprès des soignants.

Les médicaments injectables ont dans certains cas une indication pour une administration par voie orale dans certaines pathologies (tableau 8).

<b>Principe actif</b>	<b>Dosage</b>	<b>Composition<sup>45</sup></b>	<b>Indication en pratique</b>
Bicarbonate de sodium	1,4%	acide édétique sel de sodium	-
Clonidine	0,15 mg/mL	chlorure de sodium acide chlorhydrique pH4	-
Folinate de calcium	5 mg/2 mL	chlorure de sodium acide chlorhydrique dilué (10%) pH : 6,5 – 8,5	-
Gentamicine	10 mg/mL	p-hydroxybenzoate de méthyle p-hydrxybenzoate de propyle acide édétique sel de sodium hydrosulfite de sodium	décontamination digestive
Phocytan	12,5 g/100 mL		-
Midazolam	5 mg/mL	sodium chlorure de sodium acide chlrohydrique concentré hydroxyde de sodium	-
Vancomycine	125 mg/13,5 mL		décontamination digestive

**Tableau 8 : Indication de certains médicaments injectables pour une administration par voie orale.**

L'absence de formes liquides adaptées à l'enfant peut justifier l'utilisation de formes injectables par voie orale. Une forme orale liquide étant plus facile à administrer à l'enfant qu'une forme solide.

<sup>45</sup> Thériaque (consulté le 13 novembre 2011). Banque de données sur le médicament. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

Cette pratique est très largement répandue mais présente des risques thérapeutiques dus à un manque de connaissances sur :

- la biodisponibilité orale des spécialités injectables ;
- les réactions d'intolérance digestive dues à l'ingestion de solvants ou conservateurs non adaptés à la voie orale ;
- le pH très acide ou très alcalin de certaines formes parentérales pouvant générer de graves lésions irréversibles des muqueuses digestives ;
- le volume à administrer ;
- le goût pouvant être désagréable<sup>42</sup>.

Le recours aux liquides injectables pour une utilisation orale n'est donc pas une solution optimale, les concentrations n'étant pas toujours adaptées, les excipients pouvant être toxiques comme l'alcool benzylique et leur coût élevé<sup>46</sup>.

Un référencement et la mise en place de recommandations validées pour les médicaments injectables administrés per os faciliterait la prescription et l'administration par le personnel infirmier dans le service et réduirait surtout les mésusages.

Parmi les 8% de formes orales non adaptées, 1,8% faisaient preuve d'une pratique non évaluée comme la dilution ou le broyage. Cela concernait les médicaments pour lesquels aucune solution n'avait pu être apportée par la Pharmacotechnie d'un point de vue technique ou parce que le délai entre la prescription par le médecin et la fabrication était trop court.

La mise en œuvre de pratiques non validées pose le problème :

- du mauvais goût du « nouveau » médicament obtenu
- de la biodisponibilité, notamment dans le cas de forme médicamenteuse à libération modifiée
- de la mise en suspension dans le cas d'un médicament peu ou pas soluble
- du fractionnement de la poudre obtenue
- du prélèvement par une seringue de la solution obtenue.

---

<sup>42</sup> Fontan JE, Combeau D, Brion F, et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. Arch Pediatr. 2000;7:825-32.

<sup>46</sup> Di Paolo. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? GSASA News. 2002;16:10-1.

Certaines recommandations validées existent déjà pour certaines spécialités (tableau 9). L'établissement de telles recommandations facilite la sécurisation du circuit du médicament. Ces données sont utiles si elles sont accessibles à la fois pour le prescripteur et le personnel soignant. Le paramétrage du livret intégrant ces recommandations faciliterait leur exploitation.

Principe actif	Forme d'origine	Dosage(s) nécessaire(s)	En pratique	Pratique validée
Aspegic <sup>®</sup>	SACHET 100 mg	50 mg	dilué	dilution (1)
Azathioprine (Imurel <sup>®</sup> )	CP 25 mg	15 mg	écrasé dilué	écrasable mais PA photosensible (2)
Chlorure de sodium	GLE 500 mg	250 mg	dilué	?
Clobazam (Urbanyl <sup>®</sup> )	GLE 5 mg	2,5 mg	?	?
Dépakine Chrono	CP 500 mg	350 mg	?	sécable en 2 non écrasable (1)
Diclofénac LP	CP 100 mg	25 mg	?	non sécable non écrasable (2)
Hydrochlorothiazide (Esidrex <sup>®</sup> )	CP 25 mg	¼ CP	?	écrasable (1) non quadriséable
Oméprazole (Mopral <sup>®</sup> )	GLE 10 mg	6 mg	dilué	ouverture de la gélule (2)
Losartan/Hydro- chlorothiazide (Hyzaar <sup>®</sup> )	CP 50 mg/12,5 mg	½ CP	divisé	sécable mais pas en deux doses égales
Vigabatrine (Sabril <sup>®</sup> )	SACHET 500 mg	400 mg	?	?
Zonisamide (Zonegran <sup>®</sup> )	GLE 25 mg	18,75 mg	?	goût amère administration possible avec de la purée de pommes (1)

**Tableau 9 : Recommandations actuelles en matière d'écrasement des comprimés et d'ouverture des gélules<sup>47,48</sup>.**

<sup>47</sup> Pharmacie Hôpitaux Universitaires de Genève (consulté le 18 octobre 2011). Informations médicaments. <http://pharmacie.hug-ge.ch/>

<sup>48</sup> Dr Vailland V, pharmacien. Administration par sonde entérale ou lors de problèmes de déglutition : recommandations au CHS de la Sarthe en matière d'écrasement des comprimés et d'ouverture des gélules. 2008.

Le traitement du patient ne s'arrête pas toujours à la sortie de l'hôpital. Pour éviter toute rupture de la thérapeutique, il est nécessaire de maintenir un lien entre la pharmacie de l'hôpital et celle de ville, de faciliter l'étape de rétrocession des médicaments lorsqu'elle est nécessaire et dans le cas où le patient (ou les parents de ce dernier) effectue lui-même des manipulations de la forme pharmaceutique, comme le broyage ou la dilution, les valider.

## CONCLUSION

Dans un contexte global de lutte contre l'iatrogénie en pédiatrie, ce premier état des lieux avait pour but d'identifier les possibles causes pouvant générer des mésusages des médicaments et plus particulièrement des formes administrées par voie orale chez l'enfant dans un service de pédiatrie générale.

Notre travail a permis d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie, d'évaluer ainsi les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant et les éventuels mésusages afin de proposer des actions correctives.

Au travers de l'analyse de 200 prescriptions du service de Pédiatrie Polyvalente du CHU de Grenoble, 8% des spécialités administrées par voie orale n'étaient pas adaptées à l'enfant. Outre les 3% non présentes au livret pharmaceutique du CHU pouvant être adaptées par un référencement au livret et les 3,2% améliorées par la Pharmacotechnie, des points plus obscurs comme les médicaments IV administrés per os (1,4%) et les pratiques non évaluées (1,8%) persistent.

Ce travail pose le problème des points d'amélioration à apporter dans le but d'optimiser le référencement des formes pédiatriques par une veille active des médicaments adaptés, le paramétrage de la base de données et l'informatisation de la prescription dans les unités de pédiatrie. Nous soulignons également l'importance de la communication entre l'unité de soins et le laboratoire de Pharmacotechnie. Enfin le développement de la formation continue des prescripteurs internes et séniors au circuit du médicament en pédiatrie et du personnel soignant à la validation des pratiques peut également contribuer à réduire le risque iatrogène médicamenteux. Une évaluation des pratiques d'administration permettrait de compléter cette étude préalable.

De manière plus générale, cette étude nous éclaire sur les mesures préventives et correctives à instaurer afin de réduire ces mésusages et donc plus largement l'iatrogénie en pédiatrie. D'autres processus ayant montré leur efficacité pourraient être développés en pédiatrie comme l'analyse pharmaceutique systématique des prescriptions, la mise à disposition de doses prêtes à l'emploi par une antenne pharmacie satellite, la traçabilité par code-barres de l'acte d'administration des médicaments ou encore l'établissement d'un dossier patient informatisé.

La prise de conscience générale de l'importance de l'iatrogénèse médicamenteuse en pédiatrie devrait favoriser le développement de nouvelles formes galéniques adaptées à l'enfant.



## **BIBLIOGRAPHIE**

### ARTICLES DE PERIODIQUE :

[4] Pai V, Nahata MC. Need for extemporaneous formulation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol.* 2001;6:107-119.

[5] Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1976;1:81-98.

[6] Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;706:128-138.

[15] Folli H, Poole R, Benitz W, Russo J. Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in two Children's Hospitals. *Pediatrics.* 1987;79:718-722.

[17] Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet.* 1989;2:374-376.

[18] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114-2120.

[32] Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA.* 2003;290(7):905-11.

[34] Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9(2):176-183.

[39] Warrick C, Naik H, Avis S, Fletcher P, Franklin BD, Inwald D. A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care. *Intensive Care Med.* 2011;37:691-694.

[40] Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics.* 2005;116:1506-12.

[41] Nunn AJ. Making medicines that children can take. Arch Dis Child. 2003;88:369-71.

[42] Fontan JE, Combeau D, Brion F, et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. Arch Pediatr. 2000;7:825-32.

[44] Bussi eres JF, Thibault M, Faubert G, McMahon J, Charbonneau J, Robert M. Développement d'un curriculum en pharmacologie pour les résidents en pédiatrie du CHU Sainte-Justine par des pharmaciens et des résidents en pharmacie – projet pilote. Poster présenté au congrès de l'Association Canadienne des Centres de Santé Pédiatriques   Winnipeg, en octobre 2010.

[46] Di Paolo. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? GSASA News. 2002;16:10-1.

#### ANONYMES

[43] Anne Grand-Boyer. Diplôme d'Etudes de Spécialités-Diplôme Universitaire, Pharmacie hospitalière, pharmacie clinique spécialisée en pédiatrie. CHU Clermont-Ferrand.

[48] Dr Vailland V, pharmacien. Administration par sonde entérale ou lors de problèmes de déglutition : recommandations au CHS de la Sarthe en matière d'écrasement des comprimés et d'ouverture des gélules. 2008.

#### SITES WEB

[45] Thériaque (consulté le 13 novembre 2011). Banque de données sur le médicament. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

[47] Pharmacie Hôpitaux Universitaires de Genève (consulté le 18 octobre 2011). Informations médicaments. <http://pharmacie.hug-ge.ch/>

---

## **PARTIE 3**

---

Cette étude a été menée afin d'évaluer, au sein d'un service de pédiatrie générale, la mise à disposition des formes médicamenteuses administrées par voie orale.

Il s'agissait dans un premier temps d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie et dans un deuxième temps d'envisager des solutions adaptées afin de réduire le risque iatrogène médicamenteux et les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant.

La bonne utilisation des médicaments chez l'enfant est un enjeu majeur de la qualité et de la performance des soins.

L'organisation du circuit du médicament met en jeu tous les professionnels de santé et nécessite la collaboration de chacun. D'autres processus ont montré leur efficacité et pourraient être développés en pédiatrie comme l'analyse pharmaceutique systématique des prescriptions, la mise à disposition de doses prêtes à l'emploi par une antenne pharmacie satellite ou la traçabilité par code-barres de l'acte d'administration des médicaments.

## **LE CIRCUIT DU MEDICAMENT**

L'organisation du circuit du médicament est un processus complexe qui concerne à la fois la prescription, la transcription de la prescription, la délivrance et l'administration du médicament. Il met en jeu tous les professionnels de santé et est facteur de nombreux risques d'erreurs médicamenteuses (figure 20).

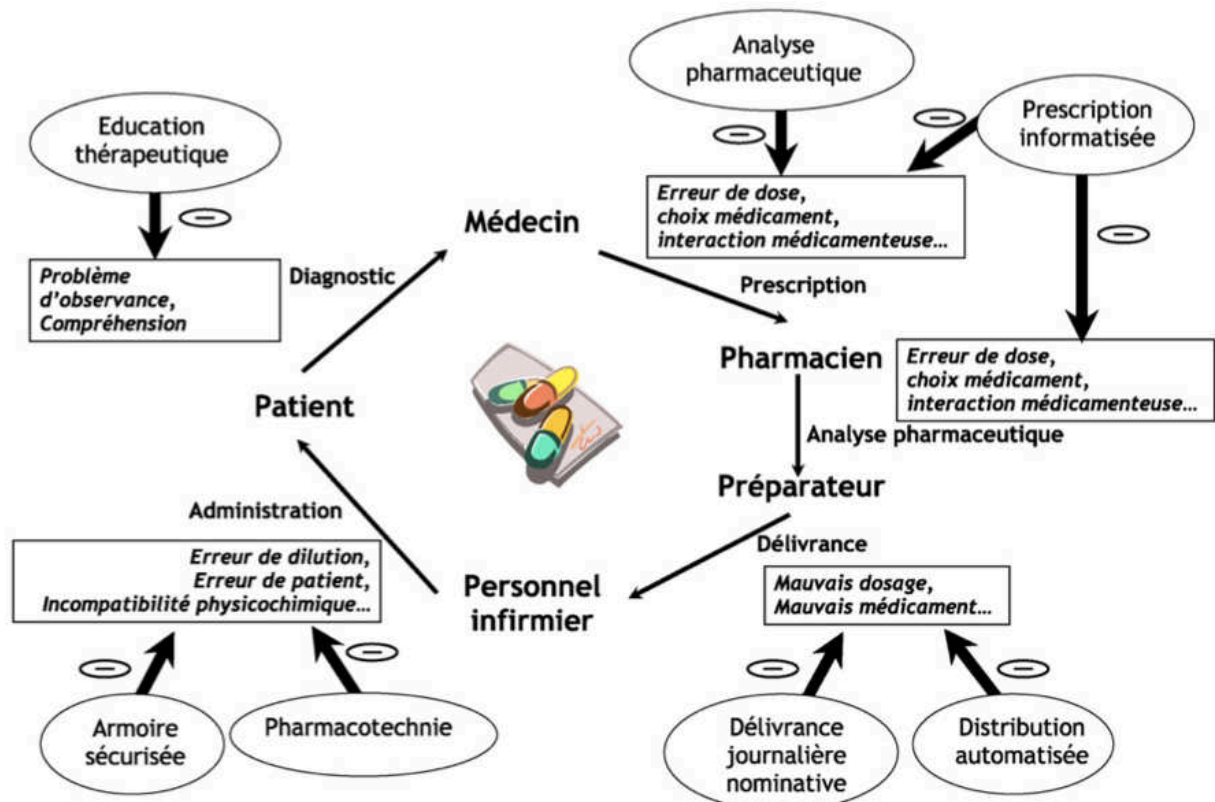


Figure 20 : La sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital<sup>14</sup>.

Chacune de ces quatre étapes du circuit du médicament peut être améliorée et sécurisée afin de réduire le risque d'erreur médicamenteuse.

Reason a montré à l'aide du modèle du fromage suisse comment les barrières peuvent être pénétrées par la trajectoire d'un accident<sup>49</sup>. Le schéma ci-dessous (figure 21) peut être appliqué à la sécurité du patient en milieu hospitalier et plus particulièrement à la détection des erreurs médicamenteuses qui seront interceptées ou non et qui peuvent intervenir à tous les niveaux du circuit du médicament. Les erreurs les plus graves résultent souvent de l'enchaînement de plusieurs dysfonctionnements. Le but étant donc d'intercepter l'erreur avant qu'elle n'atteigne le patient.

<sup>14</sup> Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, et al. Drug supply chain safety in hospitals: Current data and experience of the Grenoble university hospital. Ann Pharm Fr. 2009;67:3-15.

<sup>49</sup> Reason J. Human error: models and management. BMJ. 2000;320:768-70.

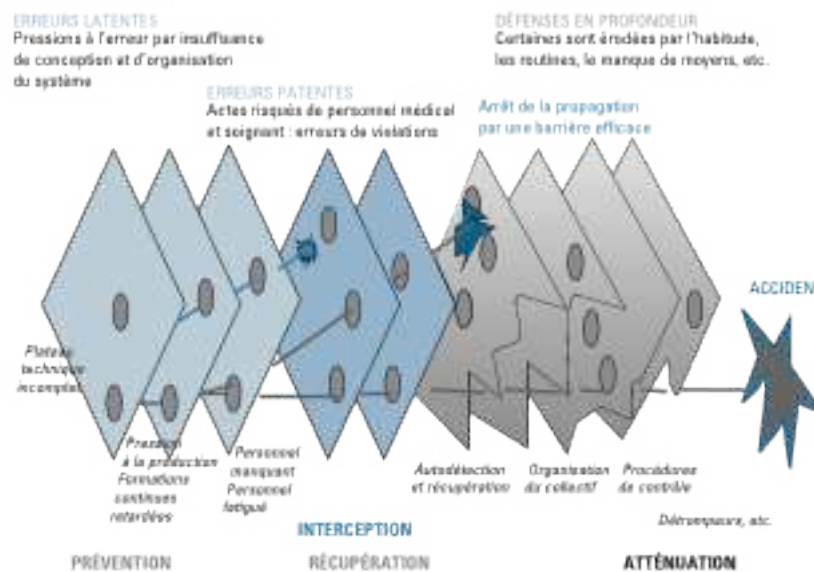


Figure 21 : Analyse systématique d'un accident<sup>49,50</sup>.

Il est important que les erreurs médicamenteuses avérées et potentielles soient notifiées afin d'analyser et d'améliorer continuellement la qualité et la sécurité du circuit du médicament en identifiant les causes et les impacts sur la santé du patient.

Améliorer la sécurité du circuit du médicament doit prendre en compte la globalité des activités aussi bien sur plan technique, humain qu'organisationnel.

## VERS D'AUTRES AXES DE SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT

### La présence du pharmacien clinicien dans les services de soins

Le pharmacien hospitalier représente un acteur incontournable de la sécurisation du circuit du médicament. Il intervient à la fois au niveau de l'organisation du circuit du médicament mais également par ses activités cliniques.

Le premier travail évaluant l'intérêt de la présence d'un pharmacien clinicien en pédiatrie date de 1971. Les activités préconisées par l'auteur étaient l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la réalisation d'un historique médicamenteux, la réalisation d'entretien à la

<sup>49</sup> Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320:768-70.

<sup>50</sup> Amalberti R, Pibarot ML. La sécurité du patient revisitée avec un regard systémique. 2003;422:18-25.

sortie des patients pour l'explication des thérapeutiques, ainsi que la réponse aux questions des médecins et soignants sur le médicament<sup>51</sup>.

Sanghera a recensé dans une revue de la littérature 18 études relatives aux interventions du pharmacien hospitalier pour l'optimisation de la thérapeutique des enfants<sup>52</sup>.

La présence du pharmacien est très efficace dans les services de soins intensifs. Elle permet de réduire de 66% les erreurs médicamenteuses évitables<sup>21</sup>.

La pratique de la pharmacie clinique représente une stratégie efficace pour réduire l'iatrogénie médicamenteuse et les coûts qui lui sont imputables et s'inscrit dans une stratégie d'action globale pluridisciplinaire par sa participation à la visite de service des médecins.

L'impact du pharmacien clinicien dans des unités pédiatriques est considérable. Sur 4605 interventions pharmaceutiques réalisées pour 3 978 patients, 91% des interventions étaient acceptées par les médecins et 4% partiellement acceptées. L'économie générée pour la prévention et la détection des erreurs médicamenteuses était en 2002 de 459 000 dollars<sup>53</sup>.

Lors d'une étude de 6 mois dans une unité de soins intensifs pédiatriques, la présence d'un pharmacien deux fois par semaine à la visite médicale et la validation quotidienne des prescriptions ont permis la réalisation de 35 recommandations pour 100 patients-jours et l'économie de 1975 dollars pour 0,15 équivalent temps plein pharmacien<sup>54</sup>.

Parallèlement, les activités centralisées comme la mise en place d'un Système d'Information Hospitalier (SIH) permet de couvrir l'ensemble des informations utilisées dans un établissement de santé. Il doit reposer sur un Dossier Patient Informatisé (DPI) commun, au cœur du système hospitalier, autour duquel gravitent toutes les applications, qui contribuent ainsi à alimenter les différents outils d'aide à la décision. Le patient est ainsi placé au centre du fonctionnement.

---

<sup>51</sup> Munzenberger P, Emmanuel Sister, Heins M. The role of a pharmacist on the pediatric unit of a general hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1972;29:755-60.

<sup>52</sup> Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, et al. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf.* 2006;29(11):1031-47.

<sup>21</sup> Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;282(3):267-270.

<sup>53</sup> Condren ME, Haase MR, Luedtke SA, Gaylor AS. Clinical activities of an academic pediatric pharmacy team. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):574-578.

<sup>54</sup> Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30:919-921.

## **La distribution des médicaments**

Le processus de dispensation des médicaments joue un rôle important. Il existe deux grands modes de distribution des médicaments : la distribution globale et la distribution nominale. Dans le premier cas, les unités de soins commandent les produits nécessaires à la pharmacie centrale qui sont ensuite stockés dans les pharmacies d'unités. Pour le deuxième système, les produits distribués sont préparés par dose unitaire pour chaque patient par la pharmacie centrale et délivrés dans les unités de soins.

Durant et Klotz ont démontré la faisabilité de la préparation des doses prêtes à l'administration, malgré les difficultés inhérentes au packaging et à la formulation pour les hôpitaux pédiatriques à la fin des années 60<sup>55,56</sup>.

## **L'antenne pharmacie satellite**

Une antenne pharmacie satellite est une pharmacie localisée à proximité des unités de soins. Elle permet d'assurer une mise à disposition des médicaments très réactive du fait de sa proximité avec les services.

Lors de la mise en place d'une antenne pharmacie satellite dans un hôpital universitaire pédiatrique de Rotterdam, les préparateurs en pharmacie étaient plus rapides que les soignants dans la préparation des piluliers et le temps épargné peut être redistribué sur d'autres activités ou dédié aux soins des patients<sup>57</sup>. Roberts a confirmé la réduction des coûts en médicaments par ce même processus de distribution de médicaments<sup>58</sup>. Fontan dans une étude menée à l'hôpital Robert Debré (Paris) a mis en évidence une réduction des erreurs médicamenteuses par l'association de la prescription informatisée à la délivrance individuelle versus la prescription papier combinée à la délivrance globale<sup>59</sup>.

---

<sup>55</sup> Durant WJ, Herrick JD. A unit dose drug distribution system in a children's hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1970;27(2):127-131.

<sup>56</sup> Klotz R. PEDIADOSE - Pediatric unit dose dispensing. *Am J Hosp Pharm.* 1970;27:132-135.

<sup>57</sup> Poley MJ, Bouwmans CA, Hanff LM, Roos PJ, Van Ineveld BM. Efficiency of different systems for medication distribution in an academic children's hospital in the Netherlands. *Pharm World Sci.* 2004;7:83-89.

<sup>58</sup> Roberts AW. Effect on drug costs of implementing decentralized drug distribution. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40:604-6.

<sup>59</sup> Fontan JE, Manglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm World Sci.* 2003;25(3):112-117.



## Nouvelles technologies

Les armoires à pharmacie classiques peuvent être remplacées par des armoires à pharmacie sécurisées. Elles sont directement approvisionnées par des préparateurs en pharmacie et sécurisent le stockage des médicaments dans l'unité de soins.

La mise en place d'un tel dispositif dans un service de réanimation permet un gain de temps pour les infirmières et une réduction des coûts par l'optimisation de la gestion des médicaments<sup>60</sup>. Le déploiement de ce même dispositif a permis une réduction de 34% des erreurs médicamenteuses dans un service de réanimation médicale<sup>61</sup>.

L'identification des médicaments lors de l'administration permet de sécuriser cette étape. Elle peut être facilitée par la technologie code barre. Les code-barres peuvent être présents sur le conditionnement primaire des médicaments fournis par l'industrie pharmaceutique ou sur les sachets issus de dispositifs de reconditionnement unitaire<sup>14</sup>.

L'association de la technologie code barre au processus de dispensation permet de réduire de 67% les erreurs lors de cette étape de distribution<sup>62</sup>.

L'étape d'administration peut également être sécurisée par utilisation de la technologie code barre. Dans une étude portant sur 3 082 prescriptions et 14 041 médicaments administrés, le déploiement de cette technologie a permis une réduction des erreurs médicamenteuses potentielles de 3,1% à 1,6%<sup>63</sup>.

L'un des facteurs clé de succès pour la réduction des erreurs médicamenteuses est la mise en place d'un processus non répressif favorisant la déclaration spontanée et volontaire des erreurs par les acteurs de santé et leur analyse. La responsabilité du système est essentielle dans l'incidence des erreurs au travers d'un travail prospectif de déclaration et analyse des

---

<sup>60</sup> Kheniene F, Bedouch P, Durand M, et al. Economic impact of an automated dispensing system in an intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(3):208-15.

<sup>61</sup> Chapuis C, Roustit M, Bal G, et al. Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2275-2281.

<sup>14</sup> Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, et al. Drug supply chain safety in hospitals: Current data and experience of the Grenoble university hospital. *Ann Pharm Fr.* 2009;67:3-15.

<sup>62</sup> Poon EG, Cina JL, Churchill W, et al. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med.* 2006;145(6):426-434.

<sup>63</sup> Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1698-707.

erreurs. Le recueil et l'analyse doivent être instaurés dans le temps pour permettre des changements organisationnels<sup>64</sup>.

D'autres programmes de management du risque ont un impact positif pour la réduction des erreurs médicamenteuses dans les services de soins intensifs pédiatriques<sup>65</sup>.

L'industrie pharmaceutique a également un rôle important à jouer en proposant des formes médicamenteuses adaptées aux patients et à l'usage hospitalier (formes unitaires, dénomination pertinente, conditionnement adapté,...).

---

<sup>64</sup> Frey B, Buettiker V, Hug ML, et al. Does critical incident reporting contribute to medication error prevention? *Eur J Pediatr.* 2002;161:594-599.

<sup>65</sup> Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:124-132.

## DEVELOPPEMENT ET INNOVATIONS GALENIQUES

Le développement de la meilleure forme pharmaceutique pour l'enfant reste un challenge pour l'industrie pharmaceutique.

Le médicament pédiatrique idéal est une forme orale, efficace, bien tolérée, peu coûteuse, permettant d'obtenir une dose adaptable au poids de l'enfant et ayant une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, un bon arrière goût, une bonne odeur et si possible un aspect agréable. Ces différents aspects peuvent différer en fonction de l'âge.<sup>66</sup>.

Chez l'adulte, il est possible d'utiliser la technique de l'encapsulation (comprimé, capsule,...) pour masquer un goût désagréable. Ce type de forme galénique n'est pas adapté chez l'enfant car il engendre des difficultés lors de la déglutition et peut provoquer des fausses routes. Ecraser les comprimés peut être réalisable dans certains cas mais se pose alors le problème de la posologie et de la biodisponibilité du « nouveau » médicament<sup>67</sup>.

Une des possibilités proposée est la formulation de suspensions ou de solutions buvables masquant le goût de certains PA ou excipients.

Cependant, l'évaluation de l'appréciation ou non d'une formulation est difficile chez l'enfant. Il est délicat de faire la différence chez l'enfant de moins de 4-5 ans entre un refus lié à une sensation désagréable ou à la peur<sup>68</sup>.

La formulation de formes orales liquides nécessite un challenge galénique considérable notamment du point de vue de la solubilité du PA, de la stabilité physicochimique et microbiologique<sup>30</sup>, de l'inadéquation et de la toxicité de certains excipients de formulation. De nombreux excipients peuvent entraîner des effets indésirables dose-dépendants ou non. Les fabricants sont tenus de déclarer les excipients, antioxydants, colorants, certains arômes, édulcorants et exhausteurs de goût. Dans certaines situations, l'administration IV continue ou orale de médicaments a montré que des doses dépassant les seuils préconisés sont administrées aux patients<sup>69,70</sup>. L'innocuité de ces excipients n'est donc

---

<sup>66</sup> Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr Drugs*. 2002;4:371-9.

<sup>67</sup> Standing JF, Khaki ZF, Wong IC. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics*. 2005;116:559-62.

<sup>68</sup> Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing Oral Medications for Children. *Clin Ther*. 2008;30(11):2120-32.

<sup>30</sup> Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59:674-76.

<sup>69</sup> Whittaker A, Currie AE, Turner MA, et al. Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009;94:236-240.

<sup>70</sup> Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-9.

pas toujours garantie et des accidents sont déjà survenus chez l'enfant suite à l'administration d'excipients qu'il ne tolère pas<sup>46</sup>. Le choix des médicaments utilisés devrait donc prendre en compte la présence des excipients et leurs éventuels effets notoires (tableau 10).

Excipients	Toxicité
Edulcorants :	
propylène glycol	neurotoxicité, hyperosmolarité
sucrose, glucose, fructose, saccharose	en cas de diabète cariogène
aspartam	source de phénylalanine → phénylcétonurie
sorbitol	diarrhées chez l'enfant de 2 à 5 ans
Conservateurs :	
alcool benzylique	acidose métabolique, dépression respiratoire
p-hydroxybenzoate	réactions allergiques
Solvants :	
éthanol	dépression respiratoire, cardiovasculaire, sédation
polysorbate	thrombocytopénie, atteinte rénale
Autres :	
aluminium	toxicité neurologique
glycérol	maux de tête troubles digestifs diarrhées

**Tableau 10 : Exemples de l'inadéquation et de la toxicité de certains excipients<sup>68,71,72</sup>.**

La forme médicamenteuse idéale est celle permettant une adaptation posologique précise à partir du poids de l'enfant à partir d'une même préparation. Les formes galéniques orales liquides sont ainsi la mise en formulation la plus adaptée pour la pédiatrie. Certains médicaments nécessaires à l'enfant nécessaire en thérapeutique ne sont pas disponibles sous forme de solutions buvables (tableau 11).

<sup>46</sup> Di Paolo. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? GSASA News. 2002;16:10-1.

<sup>68</sup> Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing Oral Medications for Children. Clin Ther. 2008;30(11):2120-32.

<sup>71</sup> Costello I, Long PF, Wong IK, Tuleu C, Yeung V. Paediatric Drug Handling. ULLA Postgraduate Pharmacy serie. London2007.

<sup>72</sup> Bretkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(1):37-45.

**Exemples de médicaments non disponibles sous une forme adaptée (solution buvable par exemple) chez l'enfant**

Acetazolamide	Dexaméthasone	Minoxidil	Riboflavine
Albendazole	Enalapril	Neomycine	Saquinavir
Amiodarone	Ethambutol	Nicardipine	Scopolamine
Amitriptyline	Ethonamide	Nimodipine	Sertraline
Arginine	Famciclovir	Ofloxacin	Sildenafil
Aspartate	Glutamine	Alanzapine	Sodium benzoate
Biotine	Hydroxyurée	Pancrelipase	Sotalol
Bupropione	Irbesartan	Paromomycine	Spironolactone
Busulfan	Lansoprazole	Phenobarbital	Testosterone
Captopril	Leucovorin	Phenoxybenzamine	Tiagabine
Carbenicilline	Lisinopril	Prazosine	Topiramate
Cholestyramine	Lomustine	Primidone	Ursodiol
Clindamycine	Mefloquine	Probenecid	Verapamil
Clobazam	Methimazole	Procarbazine	Vigabatrin
Clobazepam	Methotrexate	Propafenone	Warfarine
Clonidine	Methylphenidate	Pyrodoxine	Zinc sulfate
Dantrolène			

**Tableau 11 : Exemples de médicaments non disponibles sous une forme adaptée (solution buvable par exemple) chez l'enfant<sup>73</sup>.**

De nombreux PA sont peu ou pas solubles dans l'eau. La mise en suspension permet une bonne dispersion de celui-ci. Le développement d'excipients par certaines firmes pharmaceutiques majoritairement américaines permet ainsi la réalisation de solutions buvables. Ces excipients sont prêts à l'emploi, aromatisés et facilitent la prescription et la préparation de formules orales liquides.

<sup>73</sup> Milap C, Nahata MS, Loyd VA. Extemporaneous drug formulations. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:2112-19.

Par exemple (figure 22) :

- Ora-Plus<sup>®</sup> est un véhicule de suspension orale permettant d'incorporer les médicaments en poudre hydrosoluble ou non. La suspension ainsi obtenue est stable et homogène.
- Ora-Sweet<sup>®</sup> et Ora-Sweet SF<sup>®</sup> sont des sirops aromatisants ajoutés à part égale à Ora-Plus<sup>®</sup>.
- Ora-Blend<sup>®</sup> et Ora-Blend SF<sup>®</sup> sont des combinaisons prêtes à l'emploi d'Ora-Plus<sup>®</sup> et d'Ora-Sweet<sup>®</sup>.



Figure 22 : Exemple d'excipients actuellement commercialisés : Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup>, Ora-Sweet SF<sup>®</sup><sup>74</sup>.

<sup>74</sup> Paddock (consulté le 8 novembre 2011). <http://www.paddocklabs.com/>

La composition des différents excipients utilisés dans la préparation de solutions buvables est répertoriée selon leurs propriétés (figure 23).

Proprietary vehicle	Ingredients	Manufacturer/ Supplier
Bicitra	Sodium citrate dihydrate (500 mg/5 mL) and citric acid monohydrate (334 mg/5 mL).	Draxis Pharma, USA
Cherry syrup	Cherry syrup concentrate diluted 1:4 with Simple Syrup, NF as per label instructions. pH 3.2 after dilution. Note: content uniformity of cherry syrup differs between manufacturers.	Cherry syrup concentrate from Robinson Laboratory Inc., San Francisco, USA
Cherry-chocolate syrup	Simple syrup (containing 0.1 % sodium benzoate), artificial cherry flavouring, Hershey's chocolate syrup.	Strong Memorial Hospital, Rochester, USA
Kphos	852 mg dibasic sodium phosphate anhydrous, 155 mg monobasic potassium phosphate, 130 mg monobasic sodium phosphate monohydrate. Yields approximately 250 mg phosphate, 298 mg sodium (13.0 mEq) and 45 mg of potassium (1.1 mEq) per tablet.	Beach Pharmaceuticals, USA
Ora-Plus	Purified water, microcrystalline sucrose, carboxymethylcellulose (CMC) sodium, xanthan gum, flavouring, citric acid, sodium phosphate, simethicone, methylparaben, and potassium sorbate. pH 4.2.	Paddock Laboratories, USA
Ora-Sweet	Purified water, sucrose, glycerin, sorbitol, flavouring, citric acid, sodium phosphate, methylparaben, potassium sorbate. pH 4.2.	Paddock Laboratories, USA
Ora-Sweet SF	Purified water, glycerin, sorbitol, sodium saccharin, xanthan gum, flavouring, citric acid, sodium citrate, methylparaben, propylparaben, potassium sorbate. pH 4.2. Sugar-free.	Paddock Laboratories, USA
Pomegranate syrup	Not known	La Madrileña, Mexico
Strawberry fountain syrup	Not known	Gordon Food Service, Grand Rapids, USA
Syrpalta syrup	Sucrose, purified water, synthetic flavour, certified colour, sodium benzoate, and inert ingredients. pH 4.7.	Humco Laboratory, Inc., Texarkana, USA

Figure 23 : Composition de différents excipients utilisés dans la préparation de solutions buvables<sup>75</sup>.

<sup>75</sup> Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. J Pharm Pharmaceut Sci. 2006;9(3):398-426.

Certaines formulations préparées extemporanément à partir de comprimés (figures 24 et annexe 4) sont disponibles<sup>73,76</sup>.

<b>ORA-SWEET Formulating and Compounding Examples</b>					
<b>CHLOROQUINE PHOSPHATE 15 mg/mL, 100 mL<sup>2</sup></b>		<b>METOLAZONE 1 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>PROCAINAMIDE HCl 50 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>	
Chloroquine Phosphate 500 mg/tablet	3 tablets	Metolazone 10 mg/tablet	12 tablets	Procainamide HCl 250 mg/capsule	24 capsules
Ora-Plus	50 mL	Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL
Ora-Sweet*	q.s. 100 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>	
<b>KETOCONAZOLE 20 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>METRONIDAZOLE 50 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>SPIRONOLACTONE 25 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>	
Ketoconazole 200 mg/tablet	12 tablets	Metronidazole powder	6 grams	Spirolactone 25 mg/tablet	120 tablets
Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL
Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>	
<b>ORA-PLUS Formulating and Compounding Examples</b>					
<b>BACLOFEN 10 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>DILTIAZEM HYDROCHLORIDE 12 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>ENALAPRIL MALEATE 1 mg/mL, 120 mL<sup>2</sup></b>	
Baclofen 10 mg/tablet	120 tablets	Diltiazem HCl 90 mg/tablet	16 tablets	Enalapril Maleate 20 mg/tablet	6 tablets
Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL
Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>	
<b>CAPTOPRIL 0.75 mg/mL, 134 mL<sup>1</sup></b>		<b>DIPYRIDAMOLE 10 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>		<b>FLECAINIDE ACETATE 20 mg/mL, 120 mL<sup>1</sup></b>	
Captopril 100 mg/tablet	1 tablet	Dipyridamole 50 mg/tablet	24 tablets	Flecainide Acetate 100 mg/tablet	24 tablets
Ora-Plus	67 mL	Ora-Plus	60 mL	Ora-Plus	60 mL
Ora-Sweet*	q.s. 134 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL	Ora-Sweet*	q.s. 120 mL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration is 7 days at 25°C or 14 days at 4°C</li> <li>• If Ora-Sweet SF is used, expiration is 5 days at 25°C or 10 days at 4°C</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiration 60 days</li> <li>• Protect from light</li> <li>• Shake well before using</li> </ul>	

Figure 24 : Exemples de formulations extemporanées réalisées à partir de comprimés<sup>74</sup>.

Des études de stabilité physicochimique de solutions buvables formulées extemporanément ont déjà été réalisées pour certaines formulations (annexe 5).

Dans le cadre de l'amélioration des formes médicamenteuses mises à disposition des enfants, l'hôpital pédiatrique Robert Debré de Paris a testé la stabilité microbiologique ainsi que l'utilisation en pratique de suspensions buvables prêtes à l'emploi, plus particulièrement dans la préparation de suspensions de spironolactone, hydrochlorothiazide et de captopril et également l'acceptabilité par le patient.

<sup>76</sup> Fagron (consulté le 8 novembre 2011). Excipients pour la formulation de solutions buvables. <http://www.fagron.com/en/>

<sup>74</sup> Paddock (consulté le 8 novembre 2011). <http://www.paddocklabs.com/>



Plus de 90% des infirmières ont jugé l'utilisation de ces suspensions facile à très facile et 75% ont jugé son utilisation plus facile que les gélules. Seulement 9% des infirmières ont remarqué une gêne vis-à-vis du goût chez l'enfant.

D'un point de vue économique, le coût d'un traitement par suspension buvable diffère peu de celui par gélule. Par exemple 6,61 euros pour un traitement par de l'hydrochlorothiazide à 2 mg en suspension buvable contre 5,98 euros pour des gélules sachant que les contrôles avant la libération de lot des gélules sont plus onéreux que pour la suspension buvable<sup>77</sup>.

Une gestion de la fabrication de formes orales liquides en pratique permettrait une harmonisation des pratiques. Elle peut par exemple être organisée de la manière suivante (figure 25) :

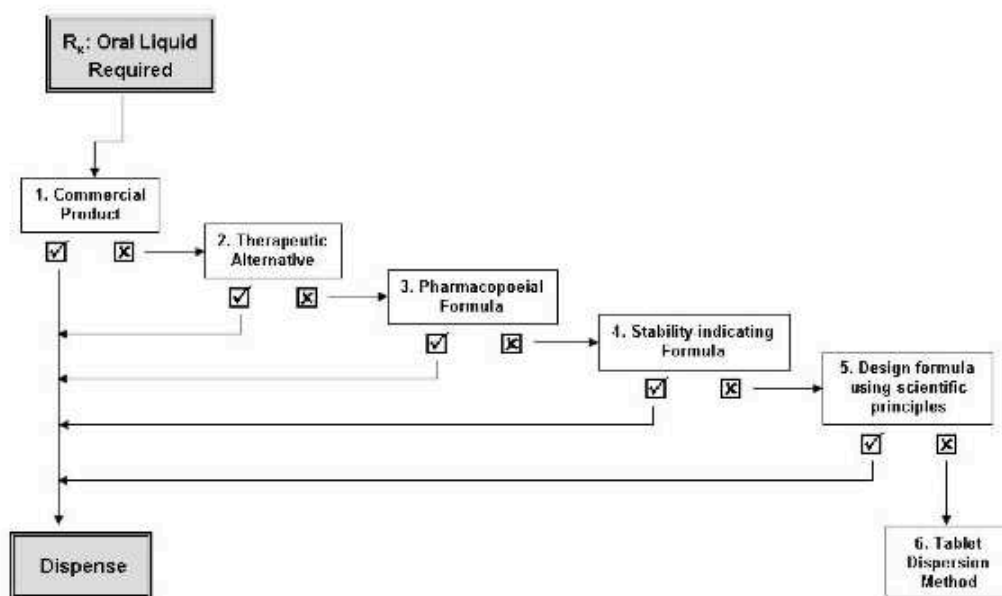


Figure 25 : Exemple de modèle de gestion de la fabrication de formes orales liquides<sup>75</sup>.

Comme pour les préparations magistrales, aucune donnée de pharmacocinétique, dossier toxicologique ou évaluation clinique n'existent. Il est donc important de garder à l'esprit que la fabrication de solutions buvables extemporanées n'est qu'un compromis dans l'adaptation de la forme pharmaceutique pour l'enfant mais il est toujours préférable d'utiliser un médicament ayant une AMM pédiatrique.

<sup>77</sup> Fajolle V, Dujols C, Darbord JC, Brion F, Rieutord A. Evaluation des suspensions orales pédiatriques de spironolactone, hydrochlorothiazide et captopril : stabilité microbiologique et revue d'utilisation clinique. J Pharm Clin. 2005;24(1):23-9.

<sup>75</sup> Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. J Pharm Pharmaceut Sci. 2006;9(3):398-426.

De nouveaux dispositifs d'administration sont en développement. Dans certains cas, la dose de médicament peut être obtenue en sirotant via une paille contenant des micropastilles pelliculées de PA ingérées combinées à un liquide de son choix (figure 26).

Le liquide utilisé ne doit pas contenir de particules. Le jus d'orange ne peut être utilisé car les fibres peuvent obstruer les pores.

La compliance est favorisée grâce au goût neutre, choix du liquide et aspect « ludique » de la forme galénique.

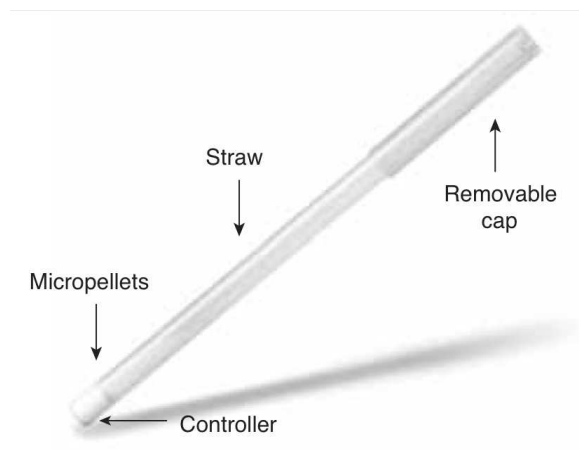


Figure 26 : Exemple d'innovations galéniques : Dose Sipping Technology<sup>72</sup>.

Une autre forme galénique a été développée sous forme de sucette (figure 27) pouvant être utilisée pendant 4 heures et libérant des concentrations constantes de médicament au cours de son utilisation<sup>72</sup>.



Figure 27 : Exemple d'innovations galéniques : Drug-loded pacifier<sup>72</sup>.

<sup>72</sup> Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2007;4(1):37-45.

Plus récemment, les mini-comprimés (figure 28) ont été proposés chez l'enfant de 2 à 6 ans comme nouvelle forme galénique. Ils ont un diamètre compris entre 2 et 5 mm et sont fabriqués dans cet exemple à partir de lactose monohydrate (84%), de cellulose microcristalline (15%) et de stéarate de magnésium (1%). Le développement de ces mini-comprimés<sup>78</sup> permet se s'affranchir de manipulation avant administration au patient et pose moins de difficultés concernant les excipients contrairement aux solutions buvables.



**Figure 28 : Exemple d'innovations galéniques : Minitablets (3 mm de diamètre) à côté d'un penny américain<sup>78</sup>.**

---

<sup>78</sup> Thomson SA, Tuleu C, Wong ICK, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*. 2009;123(2):235-8.

THESE SOUTENUE PAR : Tiphaine DERVEAUX

**TITRE : EVALUATION DE LA MISE A DISPOSITION DES FORMES ORALES MEDICAMENTEUSES EN PEDIATRIE AU CHU DE GRENOBLE.**

## **CONCLUSION**

L'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque iatrogène, en médecine libérale comme à l'hôpital. Le manque d'études cliniques chez l'enfant se traduit par l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les paramètres pharmacocinétiques évoluent chez l'enfant et rendent l'adaptation des thérapeutiques plus complexe. L'administration d'une dose adulte rapportée au poids de l'enfant ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique équivalente. Les spécialités commerciales disponibles sont souvent inadaptées et peuvent être à l'origine d'erreurs médicamenteuses. Le bon usage des médicaments chez l'enfant est un enjeu de la qualité et de la performance des soins.

Notre travail a permis d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie, d'évaluer ainsi les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration à l'enfant et les éventuels mésusages afin de proposer des actions correctives.

Au travers de l'analyse de 200 prescriptions du service de Pédiatrie Polyvalente du CHU de Grenoble, 8% des spécialités administrées par voie orale n'étaient pas adaptées, c'est-à-dire ne possédaient pas d'AMM pédiatrique. Il pouvait s'agir de formes non référencées au livret pharmaceutique du CHU de Grenoble (3%), de gélules de PA sous-dosé ou de solutions buvables fabriquées par la Pharmacotechnie (3,2%), de formes IV administrées per os (1,4%), ou encore de pratiques non évaluées comme le broyage ou la dilution d'un comprimé (1,8%).

De ce travail résulte des points d'amélioration concernant l'optimisation du référencement des formes pédiatriques, du paramétrage de la base de données et de l'informatisation de la prescription dans les unités de pédiatrie. Nous soulignons également l'importance de la communication entre l'unité de soins et le laboratoire de Pharmacotechnie. Enfin le développement de la formation continue des prescripteurs internes et seniors au circuit du médicament en pédiatrie peut également contribuer à réduire le risque iatrogène médicamenteux.

L'organisation du circuit du médicament est un processus complexe mettant en jeu tous les professionnels de santé et nécessitant la collaboration de chacun. D'autres processus ont montré leur efficacité et pourraient être développés en pédiatrie comme l'analyse pharmaceutique systématique des prescriptions, la mise à disposition de doses prêtes à l'emploi par une antenne pharmacie satellite ou la traçabilité par code-barres de l'acte d'administration des médicaments.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le


LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT  
Directeur UFR Pharmacie  
Université Joseph Fourier

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Dept. de Pharmacochimie Moléculaire - DPM  
UMR 5063 - Pharmacotechnie  
Pr. D. WOUESSIDJEWE  
Bât E André Rassat  
301, avenue de la Chimie - BP 53  
38041 GRENOBLE Cedex 9

Professeur Denis WOUESSIDJEWE

## BIBLIOGRAPHIE

### ARTICLES DE PERIODIQUE :

[3] Conroy S. Association between licence status and medication errors. Arch Dis Child. 2011;96:305-6.

[4] Pai V, Nahata MC. Need for extemporaneous formulation in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol. 2001;6:107-119.

[5] Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacokinet. 1976;1:81-98.

[6] Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. J Allergy Clin Immunol. 2000;706:128-138.

[9] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care. 2004;13:306-14.

[10] Leape LL, Bates DW, Cullent DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. 1995;274:35-43.

[11] Bernheim C, Schmitt E, Dufay E. Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse : à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM. Oncologie. 2005;7:104-119.

[14] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, et al. Drug supply chain safety in hospitals: Current data and experience of the Grenoble university hospital. Ann Pharm Fr. 2009;67:3-15.

[15] Folli H, Poole R, Benitz W, Russo J. Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in two Children's Hospitals. Pediatrics. 1987;79:718-722.

- [16] Lesar T, Briceland L, Stein D. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997;277:312-317.
- [17] Raju TN, Keeskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet*. 1989;2:374-376.
- [18] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-2120.
- [19] Kaushal R, Barker KN, Bates DW. How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1002-1007.
- [20] Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;111:722-29.
- [21] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267-270.
- [22] Myers TF, Venable HH, Hansen JA. Computer-enhanced neonatology practice evolution in an academic medical center. *J Perinatol*. 1998;18:38-44.
- [23] King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;112:506-9.
- [24] Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004;59-63.
- [25] Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000;320:788-791.

- [26] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology-Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*. 2003;1157-1167.
- [29] Pons G, Rey E, Carrier O, et al. Maturation of AFMU excretion in infants. *Fund Clin Pharmacol*. 1989;3:589-595.
- [30] Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;59:674-76.
- [31] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320(7227):79-82.
- [32] Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*. 2003;290(7):905-11.
- [33] McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498-501.
- [34] Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A, Ceci A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):176-183.
- [38] Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: benefits and perspectives. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010;17:36-56.
- [46] Di Paolo. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? *GSASA News*. 2002;16:10-1.
- [49] Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320:768-70.
- [50] Amalberti R, Pibarot ML. La sécurité du patient revisitée avec un regard systémique. 2003;422:18-25.



- [51] Munzenberger P, Emmanuel Sister, Heins M. The role of a pharmacist on the pediatric unit of a general hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1972;29:755-60.
- [52] Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, et al. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf.* 2006;29(11):1031-47.
- [53] Condren ME, Haase MR, Luedtke SA, Gaylor AS. Clinical activities of an academic pediatric pharmacy team. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):574-578.
- [54] Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30:919-921.
- [55] Durant WJ, Herrick JD. A unit dose drug distribution system in a children's hospital. *Am J Hosp Pharm.* 1970;27(2):127-131.
- [56] Klotz R. Pediadose - Pediatric unit dose dispensing. *Am J Hosp Pharm.* 1970;27:132-135.
- [57] Poley MJ, Bouwmans CA, Hanff LM, Roos PJ, Van Ineveld BM. Efficiency of different systems for medication distribution in an academic children's hospital in the Netherlands. *Pharm World Sci.* 2004;7:83-89.
- [58] Roberts AW. Effect on drug costs of implementing decentralized drug distribution. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40:604-6.
- [59] Fontan JE, Manglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm World Sci.* 2003;25(3):112-117.
- [60] Kheniene F, Bedouch P, Durand M, et al. Economic impact of an automated dispensing system in an intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(3):208-15.

- [61] Chapuis C, Roustit M, Bal G, et al. Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2275-2281.
- [62] Poon EG, Cina JL, Churchill W, et al. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann Intern Med*. 2006;145(6):426-434.
- [63] Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1698-707.
- [64] Frey B, Buettiker V, Hug ML, et al. Does critical incident reporting contribute to medication error prevention? *Eur J Pediatr*. 2002;161:594-599.
- [65] Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:124-132.
- [66] Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr Drugs*. 2002;4:371-9.
- [67] Standing JF, Khaki ZF, Wong IC. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics*. 2005;116:559-62.
- [68] Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing Oral Medications for Children. *Clin Ther*. 2008;30(11):2120-32.
- [69] Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC. Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009;94:236-240.
- [70] Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-9.
- [72] Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(1):37-45.

[73] Milap C, Nahata MS, Loyd VA. Extemporaneous drug formulations. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:2112-19.

[75] Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006;9(3):398-426.

[77] Fajolle V, Dujols C, Darbord JC, Brion F, Rieutord A. Evaluation des suspensions orales pédiatriques de spironolactone, hydrochlorothiazide et captopril : stabilité microbiologique et revue d'utilisation clinique. *J Pharm Clin*. 2005;24(1):23-9.

[78] Thomson SA, Tuleu C, Wong ICK, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*. 2009;123(2):235-8.

#### OUVRAGES :

[7] Calop J, Bontemps H, Grain F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. Collection Les Essentiels APHIF, Paris 1999.

[8] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. National Academy Press, Washington 1999.

[12] Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Edition Masson, Paris, Collection Evaluation et Statistique, 1999.

[13] Calop J, Allenet B, Brudieu E. Définition de la pharmacie clinique. Dans : *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Paris, Elsevier Masson, 2008.

[27] Aujard Y, Autret E, Lenoir G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Edition Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1993.

[28] Bourrillon A, Chouraqui JP, Dehan M, et al. Pédiatrie pour le praticien. 5<sup>ème</sup> édition. Edition Masson, Paris, 2008.

[71] Costello I, Long PF, Wong IK, Tuleu C, Yeung V. Paediatric Drug Handling. ULLA Postgraduate Pharmacy serie. London2007.

### TEXTES REGLEMENTAIRES

[1] Dahan M, Sauret J, Conseillers généraux des établissements de santé. Rapport n°RM2010-098P de l'Inspection Générale des Affaires Sociales concernant la sécurisation du circuit du médicament à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Juillet 2010.

[2] Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

[35] Loi n°105-115 du 21 novembre 1997. Departement Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act.

[36] Pediatric Rule. Departement of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers to access the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients: Final Rule. 1998;63(231): 66631-72.

[37] Règlement Européen n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique pour faciliter le développement et l'accès aux médicaments pédiatriques adaptés.

### SITES WEB

[74] Paddock (consulté le 8 novembre 2011). Excipients pour la formulation de solutions buvables. <http://www.paddocklabs.com/>

[76] Fagron (consulté le 8 novembre 2011). Excipients pour la formulation de solutions buvables. <http://www.fagron.com/en/>

## ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL UTILISEE POUR LA RECOLTE DES DONNEES.....	84
ANNEXE 2 : MEDICAMENTS PRESENTES SOUS FORMES ORALES SOLIDES LES PLUS FREQUEMMENT ADMINISTRES. ....	85
ANNEXE 3 : MEDICAMENTS PRESENTES SOUS FORMES ORALES LIQUIDES LES PLUS FREQUEMMENT ADMINISTRES. ....	86
ANNEXE 4 : EXEMPLES DE SOLUTIONS BUVABLES FORMULEES EXTEMPORANEMENT A PARTIR DE COMPRIMES OU DE GELULES. ....	87
ANNEXE 5 : STABILITE PHYSICOCHIMIQUE DE SOLUTIONS BUVABLES FORMULEES EXTEMPORANEMENT. ....	88

**ANNEXE 1 : Fiche de recueil utilisée pour la collecte des données.**

**FICHE DE RECUEIL N°.....**DATE : ...../...../.....

Nom du patient : ..... Prénom du patient : .....

Date de naissance : ...../...../..... Age : .....

Poids : ..... Taille : ..... Sexe :  M  F

Motif d'hospitalisation : .....  
.....  
.....

Date de début d'hospitalisation : ...../...../.....

Date de fin d'hospitalisation : ...../...../.....

Traitement :

Nombre de lignes de traitement : ..... Nombre de formes orales : .....

<b>Spécialité</b>	<b>Forme</b>	<b>Posologie</b>	<b>ATU</b>	<b>Pharmacotechnie</b>	<b>Alternative</b>	<b>En pratique</b>

**ANNEXE 2 : Médicaments présentés sous formes orales solides les plus fréquemment administrés (CP = comprimé et GLE = gélule).**

<b>Principe actif</b>	<b>Forme-Dosage</b>	<b>Nombre d'observations</b>	<b>%</b>
Esoméprazole (Inexium <sup>®</sup> )	SACHET 10 mg	18	11,0
Paracétamol	SACHET 500 mg	17	10,4
Hydroxyzine (Atarax <sup>®</sup> )	CP 25 mg	15	9,1
Prednisolone	CP 5 mg	15	9,1
Racécadotril (Tiorfan <sup>®</sup> )	SACHET 10 mg	14	8,5
Prednisolone	CP 20 mg	11	6,7
Acide folique (Spéciafoldine <sup>®</sup> )	CP 5 mg	9	5,5
Amox/ac. Clavulanique	CP 500 mg/62,5 mg	9	5,5
Codoliprane	CP 400 mg/20 mg	7	4,3
Macrogol 4000 (Forlax <sup>®</sup> )	SACHET 10 g	7	4,3
Paracétamol	SACHET 300 mg	6	3,7
Prednisone	CP 5 mg	6	3,7
Esoméprazole (Inexium <sup>®</sup> )	CP 20 mg	5	3,0
Prednisone	CP 20 mg	5	3,0
Macrogol 3350 (Transipeg <sup>®</sup> )	SACHET 5,9 g	4	2,4
Ondansétron (Zophren <sup>®</sup> )	CP 8 mg	4	2,4
Spirolactone	CP 25 mg	4	2,4
Sulfaméthoxazole/triméthoprim (Bactrim <sup>®</sup> )	CP 400 mg/80 mg	4	2,4
Ultralevure <sup>®</sup>	GLE 50 mg	4	2,4
<b>Total</b>		<b>164</b>	<b>100</b>

**ANNEXE 3 : Médicaments présentés sous formes orales liquides les plus fréquemment administrés (AMP = ampoule, FL = flacon et GTE = goutte).**

<b>Principe actif</b>	<b>Forme-Dosage</b>	<b>Nombre d'observations</b>	<b>%</b>
Paracétamol	FL 24 mg/mL	81	24,6
Complexe vitaminique (Uvesterol ADEC <sup>®</sup> )	FL 20 mL	18	5,5
Amox/ac. clavulanique	FL 100mg/12,5mg/mL	13	4,0
Clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> )	GTE 20 mL	13	4,0
Bétaméthasone	GTE 30 mL	11	3,3
Codéine (Codenfant <sup>®</sup> )	FL 200 mL 1 mg/mL	11	3,3
Fer (Ferrostrane <sup>®</sup> )	FL 125 mL	11	3,3
Dexchlorophéniramine (Polaramine <sup>®</sup> )	FL 125 mL	11	3,3
Lévétiracétam (Keppra <sup>®</sup> )	FL 150 mL	10	3,0
Hydroxyzine (Atarax <sup>®</sup> )	FL 200 mL	9	2,7
Josamycine (Josacine <sup>®</sup> )	FL 60 mL 250 mg/5 mL	9	2,7
Acide valproïque (Dépakine <sup>®</sup> )	FL 40 mL	7	2,1
Bactrim <sup>®</sup>	FL 100 mL	7	2,1
Ciprofloxacine (Ciflox <sup>®</sup> )	FL 500 mg/5 mL	7	2,1
Domperidone	FL 200 mL	7	2,1
Furosémide (Lasilix <sup>®</sup> )	FL 60 mL	7	2,1
Metronidazole (Flagyl <sup>®</sup> )	FL 120 mL	6	1,8
Rifampicine (Rifadine <sup>®</sup> )	FL 120 mL	6	1,8
Amoxicilline	FL 60 mL 500 mg/5 mL	5	1,5
Vitamine K1	AMP 1 mL	5	1,5
Sous-total		254	77
<b>Total</b>		<b>329</b>	<b>100</b>



**ANNEXE 4 : Exemples de solutions buvables formulées extemporanément à partir de comprimés ou de gélules<sup>75</sup>.**

PRESCRIPTION	PRINCIPE ACTIF	VÉHICULE	CONSERVATION
<b>Alprazolam</b> 1mg/ml (120ml)	60 comprimés à 2mg (ou 120mg de Alprazolam pur)	Ora-Blend™ 120ml OU Ora-Blend SF™ 120ml	Expiration : 60j A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi
<b>Baclofen</b> 10mg/ml (120ml)	120 comprimés à 10mg (ou 1200mg de Baclofen pur)		
<b>Diltiazem HCl</b> 12mg/ml (120ml)	16 comprimés à 90mg (ou 1440mg de diltiazem pur)		
<b>Dipyridamole</b> 10mg/ml (120ml)	24 comprimés à 50mg (ou 1200mg de dipyridamole pur)		
<b>Enalapril maleate</b> 1mg/ml (120ml)	6 comprimés à 20mg (ou 120mg d'Enalapril maleate pur)		
<b>Flecainide acetate</b> 20mg/ml (120ml)	24 comprimés à 100mg (ou 2400mg de Flecainide acetate pur)		
<b>Ketoconazole</b> 20mg/ml (120ml)	12 comprimés à 200mg (ou 2400mg de Ketoconazole pur)		
<b>Labetalol HCl</b> 40mg/ml (120ml)	16 comprimés à 300mg (ou 4800mg de Labetalol pur)		
<b>Metolazone</b> 1mg/ml (120ml)	12 comprimés à 10mg (ou 120mg de Metolazone pur)		
<b>Metronidazole</b> 50mg/ml (120ml)	24 comprimés à 250mg (ou 6g de Metronidazole pur)		
<b>Metropol tartrate</b> 10mg/ml (120ml)	12 comprimés à 100mg (ou 1200mg de Metropol tartrate pur)		
<b>Procainamide HCl</b> 50mg/ml (120ml)	24 gélules à 250mg (ou 6g de Procainamide HCl pur)		
<b>Spironolactone + Hydrochlorothiazide</b> 5mg/ml (120ml)	24 comprimés à 25mg de chaque (ou 600mg de Spironolactone pur + 600mg d'Hydrochlorothiazide pur)		
<b>Spironolactone</b> 25mg/ml (120ml)	120 comprimés à 25mg (ou 3g de Spironolactone pur)		
<b>Verapamil HCl</b> 50mg/ml (120ml)	75 comprimés à 80mg (ou 6g de Verapamil pur)		
<b>Tiagabine</b> 1mg/ml (120ml)	10 comprimés à 12mg (ou 120mg de Tiagabine pur)	Expiration : 70j à 25°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi	
<b>Adderall</b> 1mg/ml (100ml)	10 comprimés à 10mg de Adderall	Ora-Blend™ 100ml OU Ora-Blend SF™ 100ml	Expiration : 30j à 25°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi
<b>Baclofen</b> 0,2mg/ml (100ml)	2 comprimés à 10mg (ou 20mg de Baclofen pur)		Expiration : 60j A l'abri de la lumière, Bien agiter avant emploi
<b>Chloroquine phosphate</b> 15mg/ml (100ml)	3 comprimés à 500mg (ou 1500 mg de Chloroquine phosphate pur)		Expiration : 2j à 4°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi Conserver au réfrigérateur
<b>Hydralazine HCl</b> 4mg/ml (100ml)	4 comprimés à 100mg (ou 400 mg de Hydralazine pur)		Expiration : 42j à 25°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi
<b>Terbinafine HCl</b> 25mg/ml (100ml)	10 comprimés à 250mg (ou 2500mg de Terbinafine HCl pur)		Expiration : 7j à 25°C, 14j à 4°C Si utilisation de Ora-Blend SF™ l'expiration est de 5j à 25°C et 10j à 4°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi
<b>Captopril</b> 0,75mg/ml (134ml)	1 comprimé à 100mg (ou 100mg de Captopril pur)	Ora-Blend™ 134ml OU Ora-Blend SF™ 134ml	Expiration : 35j à 4°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi Conserver au réfrigérateur
<b>Valganciclovir</b> 30mg/ml (90ml)	6 comprimés à 450mg (ou 2700mg de Valganciclovir pur)	Ora-Blend™ 90 ml OU Ora-Blend SF™ 90ml	Expiration : 35j à 4°C A l'abri de la lumière Bien agiter avant emploi Conserver au réfrigérateur

**ANNEXE 5 : Stabilité physicochimique de solutions buvables formulées extemporanément<sup>75</sup>.**

DÉSIGNATION	STABILITÉ	BIBLIOGRAPHIE
Acetazolamide	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(16): 1944-1949, 1996.
Acide ursodesoxycholique	90j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 54(12): 1401-1404, 1997.
Allopurinol	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(16): 1944-1949, 1996.
Alprazolam	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(18): 1915-1920, 1998.
Aminophylline	91j à T° ambiante	<i>J Inform Pharmacother</i> , 2: 100-106, 2000.
Amiodarone HCl	42j à T° ambiante 91j à 4°C	<i>J of Ped Pharm Pract</i> 1999; 4 (4): 186-189
Amlodipine Besylate	56j à T° ambiante 90j à 4°C	<i>J American Pharm Assoc</i> 1998; 39: 375-377
Atenolol	Ora Blend : pas stable Ora Blend SF : 90j à 4°C	<i>UPC</i> 1997, Vol.1 N°6: 437-439
Azathioprine	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(16): 1944-1949, 1996.
Baclofen	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(18): 2179-2184, 1996.
Benazepril HCl	30j à 4°C	<i>Physicians' Desk Reference</i> 60th Edition, 2006. <i>Lotensin® product information</i> , page 2234
Betanechol HCl	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(17): 1804-1809, 1998.
Captopril	Ora Blend : 7j à 25°C, 14j à 4°C Ora Blend SF : 5j à 25°C 10j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(18): 2179-2184, 1996.
Carvedilol	84j à T° ambiante	<i>Pediatric Pharmacotherapy: Use of Carvedilol in Children With Cardiac Failure</i> , 2005
Chloroquine phosphate	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(18): 1915-1920, 1998.
Ciprofloxacine HCl	70j à T° ambiante	<i>J Appl Ther Res</i> 2003; 3: 61-65
Cisapride	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(18): 1915-1920, 1998.
Clonazepam	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(16): 1944-1949, 1996.
Codeine phosphate	98j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2007, 64: 2569-2573
Dapsone	91j à T° ambiante	<i>Ann Pharmacother</i> , 34: 848-850, 2000.
Dexamethasone Sod phosph	60j à T° ambiante	<i>Can J Hosp Pharm</i> 2001; 54(2): 86-101
Diltiazem HCl	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(18): 2179-2184, 1996.
Dipyridamole	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(18): 2179-2184, 1996.
Dolasetron mesylate	91j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 60(21): 2242-2244, 2003.
Domperidone	91j à T° ambiante	<i>J Inform Pharmacother</i> , 8: 100-104, 2002.
Enalapril maleate	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(18): 1915-1920, 1998.
Famotidine	95j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 57(14): 1340-1342, 2000.
Flecainide acetate	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(18): 2179-2184, 1996.
Flucytosine	90j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 58(19): 1853-1855, 2002.
Ganciclovir	123j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(17): 1738-1741, 1999.
Gabapentin	56j à T° ambiante ; 91 j à 4°C	<i>Pediatr Neurol</i> , 20(3): 195-197, 1999.
Granisetron HCl	91j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(23): 2571-2573, 1998.
Hydralazine HCl	Ora Blend: 1j au frigo Ora Blend SF : 2j au frigo	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(18): 1915-1920, 1998.
Hydrocortisone	60j à T° ambiante	<i>J InformPharmacother</i> , 2003; 13: 100-110
Itraconazole	56j à T° ambiante	<i>J Pediatr Pharm Pract</i> , 3(2): 115-117, 1998.
Ketoconazole	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(17): 2073-2078, 1996.
Labetalol HCl	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(19): 2304-2309, 1996.
Lamotrigine	90j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(3): 240-242, 1999.
Lansoprazole	14j à 4°C	<i>Can J Hosp Pharm</i> 2007; 60: 184-191

DÉSIGNATION	STABILITÉ	BIBLIOGRAPHIE
Levodopa + Carbidopa	28j à T° ambiante ; 42j à 4°C	<i>J Pediatr Ophthalmol Strabismus</i> , 37(6): 333-337, 2000.
Levofloxacin	57j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(22): 2316-2318, 1999.
Lisinopril	28j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 60(1): 69-74, 2003.
Losartan potassium	28j à 4°C	<i>Physicians' Desk Reference 60th Edition, 2006</i> Cazoor® product information, page 1917
Metolazone	60j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 1998, 53: 2073-2078
Metronidazole	60j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 1998, 53: 2073-2078
Metoprolol tartrate	60j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 1998, 53: 2004-9.
Mycophenolate mofetil	120j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(21): 2224-2226, 1999.
Naratriptan HCl	7j à T° ambiante ; 90j à 4°C	<i>Int J Pharm Comp</i> , 4(1): 68-71, 2000.
Nifedipine	90j à T° ambiante	<i>J Am Pharm Assoc (Wash)</i> , 42(6): 865-867, 2002.
Nitrofurantoin	60j à T° ambiante	<i>Can J Hosp Pharm</i> 2006; 59: 29-33
Norfloxacine	56j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 58(7): 577-579, 2001.
Ondansetron HCl	42j à 4°C	<i>Am J Hosp Pharm</i> , 51(6): 806-809, 1994.
Oseltamivir phosphate	35j à 4°C ; 5j à T° ambiante	<i>J Am Pharm Assoc</i> 2007; 47
Phenobarbital	115j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2007, 64: 644-646
Procainamide HCl	60j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 1996, 53: 2073-2078
Propylthiouracil	70j à T° ambiante ; 91j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 57(12): 1141-1143, 2000.
Pyrazinamide	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(17): 1804-1809, 1998.
Quinapril HCl	42j à 5°	<i>Int J Pharm</i> , 304(1-2): 135-144, 2005.
Quinidine sulfate	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(17): 1804-1809, 1998.
Rifabutine	84j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(4): 333-336, 1999.
Rifampicine	28j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(17): 1804-1809, 1998.
Sildenafil citrate	91j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 63(3): 254-257, 2006.
Sodium phenylbutyrate	90j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2007;64: 1513-1515
Sotalol HCl	84j à T° ambiante	<i>Int J Pharm Comp</i> , 9(5): 402-406, 2005.
Spirolactone	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(17): 2073-2078, 1996.
Spirolactone + hydrochlorothiazide	60j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 53(19): 2304-2308, 1996.
Sulfasalazine	90j à T° ambiante	<i>Can J Hosp Pharm</i> 2006; 59: 194-200
Sumatriptan succinate	21j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 54(14): 1619-1622, 1997.
Tacrolimus	56j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 54(2): 178-180, 1997. <i>Bone Marrow Transplant</i> , 2006 Apr; 37(8) : 781-784
Temozolomide	7j à T° ambiante; 60j à 4°C	<i>UPC</i> 2006, Vol. 10 N°5: 396-399
Terbinafine HCl	42j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(3): 243-245, 1999.
Tetracycline HCl	Ora blend : 28j à T° ambiante Ora blend SF : 7j à T° ambiante, 10j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 55(17): 1804-1809, 1998.
Theophylline	90j à T° ambiante	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 62(23): 2518-2520, 2005.
Tiagabine	70j à T° ambiante, 90j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 60(1): 75-77, 2003.
Tramadol	90j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2003; 60: 1268-1270
Valaciclovir HCl	21j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 56(19): 1957-1960, 1999.
Valganciclovir HCl	35j à 4°C	<i>Am J Health Syst Pharm</i> , 59(13): 1267-1270, 2002. <i>Am J Health Syst Pharm</i> , 60: 687-690, 2003
Valsartan	30j à T° ambiante ; 75j à 4°C	<a href="http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/diovan">www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/diovan</a> Revised November 2007. Accessed Jan. 22, 2008
Verapamil HCl	60j à T° ambiante	<i>Am J Health-Syst Pharm</i> 1996; 53:2304-2309 <i>J Appl Ther</i> , 1(3): 271-273, 1997.



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité 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 des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



# **EVALUATION DE LA MISE A DISPOSITION DES FORMES ORALES MEDICAMENTEUSES EN PEDIATRIE AU CHU DE GRENOBLE.**

Thèse soutenue le 2 décembre 2011 par Tiphaine DERVEAUX

## **RESUME :**

L'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque iatrogène, en médecine libérale comme à l'hôpital. Le manque d'études cliniques se traduit par l'absence d'AMM et de posologies pédiatriques dans les RCP. Les paramètres pharmacocinétiques évoluent chez l'enfant et rendent l'adaptation thérapeutique plus complexe. Les spécialités commerciales disponibles sont souvent inadaptées et peuvent être à l'origine d'erreurs médicamenteuses.

Notre travail a permis d'identifier et de quantifier les formes médicamenteuses administrées par voie orale non adaptées à la pédiatrie, d'évaluer ainsi les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de l'administration et les éventuels mésusages afin de proposer des actions correctives.

A travers l'analyse de 200 prescriptions du service de Pédiatrie Polyvalente du CHU de Grenoble, 8% des spécialités administrées par voie orale n'étaient pas adaptées. Il pouvait s'agir de formes non référencées au livret pharmaceutique, de gélules de PA sous-dosé ou de solutions buvables fabriquées par la Pharmacotechnie, de formes IV administrées per os, ou encore de pratiques non évaluées comme le broyage ou la dilution d'un comprimé.

De ce travail résultent des points d'amélioration concernant l'optimisation du référencement des formes pédiatriques, du paramétrage de la base de données et de l'informatisation de la prescription dans les unités de pédiatrie. Nous soulignons également l'importance de la communication entre l'unité de soins et la Pharmacotechnie. Enfin le développement de la formation continue des prescripteurs au circuit du médicament en pédiatrie peut également contribuer à réduire le risque iatrogène médicamenteux.

**MOTS CLEFS :** pédiatrie, iatrogénie médicamenteuse, formes médicamenteuses orales, pharmacien.

## **DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

Président du jury :

le Pr Denis WOUESSIDJEWE

Directeur de thèse :

le Dr Maxime DETAVERNIER

Membres du jury :

le Dr Eglantine HULLO

le Dr Patrice TROUILLER, Professeur associé en Santé Publique UJF

le Dr Raphaël JANKOWSKI