



HAL
open science

Spécificités des modalités d'administration des antibiotiques destinés aux enfants de moins de 6 ans par voie orale en ambulatoire : rôle du pharmacien d'officine lors de leur délivrance

Louis Faure

► **To cite this version:**

Louis Faure. Spécificités des modalités d'administration des antibiotiques destinés aux enfants de moins de 6 ans par voie orale en ambulatoire : rôle du pharmacien d'officine lors de leur délivrance. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-04618634

HAL Id: dumas-04618634

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04618634v1>

Submitted on 20 Jun 2024

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 DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2019-2020

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 19/11/2019

par

Louis FAURE

Né le 19 Octobre 1991 à Sainte-Adresse

**Spécificités des modalités d'administration des antibiotiques destinés aux enfants de moins de 6 ans par voie orale en ambulatoire -
Rôle du Pharmacien d'officine lors de leur délivrance.**

Président du jury : Mme SKIBA Malika, Maitre de Conférences

Membres du jury : Mme THARASSE Christine, Maitre de Conférences
Mme L'HEGARET Anne Solène, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je remercie tout particulièrement ma directrice de thèse, Madame Christine Tharasse pour son investissement à mes cotés lors de la réalisation de ma thèse, ainsi que David Simbaña Escobar.

Je remercie également mon jury de thèse : Mesdames Malika Skiba et Anne Solène L'Hégaret pour l'intérêt et le temps consacrés à ma thèse.

Merci à Isma et Zina Ramadan ainsi qu'à ma famille, amis et collègues pour leur soutien.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Anne universitaire 2019-2020
U.F.R. SANTE ROUEN

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I. MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCK- BUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale

Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (disponibilité)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (sur-nombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FRE-BOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUY-BRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DU-JARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II. PHARMACIE

PHARMACIE PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CATANHEIRO	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

M. Henri **GONDE**

Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

LISTES DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III.MEDICINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS - MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

Mmz Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS - MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mme. Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

INTRODUCTION

PARTIE I

<i>I État des lieux des antibiotiques oraux commercialisés à l'officine pour les enfants et nourrissons de moins de 6 ans</i>	3
I.1 Généralités sur l'antibiothérapie	3
I.2 Les pénicillines	5
I.2.1 Généralités.....	5
I.2.2 Pénicilline V.....	6
I.2.3 Pénicillines A.....	6
I.2.4 Association pénicillines + inhibiteurs de bêta lactamase.....	8
I.3 Les céphalosporines	10
I.3.1 Généralités.....	10
I.3.2 Céphalosporines de 1ère génération.....	10
I.3.3 Céphalosporines de 2eme génération.....	11
I.3.4 Céphalosporine de 3eme génération.....	13
I.4 Les nitrofuranes	14
I.5 Les 5 nitro-imidazolés	16
I.6 Les macrolides vrais	17
I.6.1 Les macrolides à 14 chaînons.....	18
I.6.2 Le macrolide à 16 chaînons.....	19
I.6.3 Le macrolide à 15 chaînons.....	20
I.7 L'acide fusidique	22
I.8 Les sulfamides	23
<i>II États des lieux des formes galéniques orales des antibiotiques commercialisés pour les enfants et nourrissons de moins de 6 ans</i>	25
II.1 Généralités	25
II.2 Galénique des formes orales : avantages et inconvénients en pédiatrie	26
II.2.1 Adaptation de la forme pharmaceutique en fonction de l'âge de l'enfant.....	26
II.2.2 Les Formes Orales Liquides (FOL).....	28
II.2.3 Les Formes Orales Solides (FOS).....	31
II.2.4 Particularités des excipients en pédiatrie.....	33

PARTIE II

<i>I Problèmes posés par l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants et nourrissons de moins de 6 ans en ambulatoire</i>	39
I.1 Généralités	39
I.2 Risques d'erreurs de dosages des antibiotiques oraux	40

I.2.1	Les dispositifs mesureurs.....	40
I.2.2	La reconstitution et la conservation des formes buvables	44
I.2.3	Les erreurs de prescription.....	45
I.3	Facteurs de risque pouvant altérer l'observance du traitement	47
I.3.1	Généralités et définitions	47
I.3.2	Manque de palatabilité.....	48
I.3.3	Rythme et durée d'administration	52
I.3.4	Méconnaissance du moment optimal d'administration.....	55
I.3.5	Difficultés de compréhension du traitement par les parents.....	56
I.4	Conséquences d'une administration inadaptée.....	57
II	<i>Rôle de conseil du pharmacien d'officine pour optimiser l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants et nourrissons de moins de 6 ans en ambulatoire.....</i>	58
II.1	Opinion pharmaceutique relative à la prescription	58
II.2	Conseils relatifs au mode d'emploi du médicament	64
II.2.1	Présentation du dispositif mesureur	64
II.2.2	Modalités de la reconstitution et informations sur la conservation	65
II.2.3	Conseils destinés à faciliter l'administration.....	70
II.3	Conseils relatifs à l'observance.....	72
II.3.1	Informations relatives au moment optimal d'administration et à la durée du traitement.....	72
II.3.2	Vérification de l'adhésion des parents au traitement	73

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition de la population pédiatrique par groupes d'âge	25
Tableau 2: Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge	27
Tableau 3: Présentation des dispositifs mesureurs.....	28
Tableau 4: Liste des EEN considérés comme particulièrement à risque chez le nouveau-né ..	34
Tableau 5: Analyse descriptive de la prescription d'antibiotiques au CHU de Lille.....	46
Tableau 6: Goûts préférés des européens en fonction des pathologies	49
Tableau 7: Erreurs liées à la fréquence des prises quotidiennes	54
Tableau 8: Causes de non-administration	56
Tableau 9: Conditions de conservation des principaux antibiotiques.....	69

Listes des figures

Figure 1: Photo de la spécialité ORACILLINE®	6
Figure 2: Photo de spécialités contenant de l'Amoxicilline	7
Figure 3: Photo de la spécialité AUGMENTIN®	8
Figure 4 : Photo de la spécialité KEFORAL®	11
Figure 5 : Photo de la spécialité ZINNAT®	12
Figure 6: Photo de spécialités contenant des céphalosporines de 3ème génération	13
Figure 7 : Photo de la spécialité PANFUREX®	15
Figure 8 : Photo de la spécialité FLAGYL®	16
Figure 9: Photo de spécialités contenant des macrolides à 14 chaînons.....	18
Figure 10: Photo de la spécialité JOSACINE®	19
Figure 11: Photo de la spécialité ZITHROMAX®	20
Figure 12: Photo de la spécialité FUCIDINE®	22
Figure 13: Photo de la spécialité BACTRIM®	24
Figure 14: Différences anatomiques entre un nourrisson et un adulte.....	26
Figure 15: Population concernée par les erreurs médicamenteuses.....	39
Figure 16: Evolution du nombre d'erreurs médicamenteuses rapportées	40
Figure 17: Descriptif des dispositifs mesureurs.....	40
Figure 18: Analyse du type d'erreurs médicamenteuses	42
Figure 19: Affiche de l'ANSM concernant les dispositifs mesureurs	43
Figure 20: Schéma descriptif des prises quotidiennes	54
Figure 21: Personnes administrant le traitement.....	56
Figure 22: Types d'erreurs réalisées	57
Figure 24: Ordonnance 1	60
Figure 25: Ordonnance 2	62
Figure 26: Ordonnance 3	63
Figure 27: Image explicative pour la reconstitution 1	66
Figure 28: Images descriptives de la reconstitution 2.....	67
Figure 29: Utilisation d'une cuillère mesure	70
Figure 30: Utilisation d'une pipette doseuse	71

Liste des abréviations

FOL : Formes Orales Liquides

FOS : Formes Orales Solides

EEN : Excipients à Effets Notoires

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

PLP : Phosphate de Pyridoxal

TDR : Test de Diagnostic Rapide

PO : Per Os

IV : Intra Veineuse

ICH : International Conference on Harmonisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EMA : European Medicinal Agency

SA : Semaines d'Aménorrhée

HAS : Haute Autorité de Santé

CE : Conforme aux Exigences

CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain

CMR : Cancérogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ESNEE : European Study of Neonatal Exposure to Excipients

CCTV : Comité de Coordination de Toxicovigilance

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ME : Erreurs Médicamenteuses

DD : Dispositif Mesureur

AAC : Amoxicilline - Acide Clavulanique

OMA : Otite Moyenne Aigue

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPD : Cefpodoxime

CEFU : Céfuroxime

NAI : No Available Information

INVS : Institut de Veille Sanitaire

RAS : Rien A Signaler

DCI : Dénomination Commune Internationale

DA : Dispositif d'Administration

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

INTRODUCTION

Dans la littérature, il a été mis en évidence une augmentation des erreurs médicamenteuses ces dernières années¹. Ces erreurs concernent majoritairement les enfants et sont souvent liées à un mésusage du médicament¹.

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus fréquemment utilisés dans la population pédiatrique afin de traiter les infections bactériennes, relativement courantes à cet âge du fait de l'immaturité du système immunitaire.

Les erreurs d'administration de ces antibiotiques ont des conséquences diverses selon qu'elles aboutissent à des surdosages ou des sous-dosages. Ainsi un surdosage expose à la survenue d'effets indésirables ou à la majoration de ces derniers. Quant au sous-dosage il peut être source d'échec thérapeutique et majore le risque de résistance bactérienne vis à vis de l'antibiothérapie.

Or, face à l'augmentation inquiétante du phénomène de résistance bactérienne aux traitements antibiotiques, il apparaît essentiel de diminuer les erreurs médicamenteuses en antibiothérapie pédiatrique.

Dans ce contexte, nous avons choisi d'expliquer le rôle essentiel du Pharmacien d'officine lors de la délivrance des antibiotiques oraux pour les enfants de moins de 6 ans.

La première partie est dédiée à un état des lieux des antibiotiques oraux commercialisés à l'officine pour les enfants et nourrissons de moins de 6 ans et aux particularités de leurs formes galéniques.

La deuxième partie aborde les problèmes posés par l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants et nourrissons de moins de 6 ans en ambulatoire et décrit le rôle de conseil du pharmacien d'officine pour optimiser l'administration de ces traitements.

PARTIE I

I État des lieux des antibiotiques oraux commercialisés à l'officine pour les enfants et nourrissons de moins de 6 ans

I.1 Généralités sur l'antibiothérapie

Un antibiotique est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique.

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines ou de l'acide folique.

La majorité des prescriptions d'antibiotiques se fait de façon empirique avant l'isolement de l'agent pathogène responsable et du résultat de l'étude de sa sensibilité aux anti-infectieux. Les critères de choix dépendent donc ²:

- du germe ou des germes suspectés devant une situation clinique donnée, ainsi que du ou des profils habituels de sensibilité aux antibiotiques de la maladie, notamment du site de l'infection.
- du malade, en tenant compte de son âge, d'une allergie éventuelle, de son état physiopathologique..
- de l'antibiotique (effets secondaires, impact écologique, facilité d'administration) et des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (ce qui détermine le rythme de prise et la durée d'administration notamment)
- du coût (rapport coût/efficacité)

Il existe quelques grandes familles d'antibiotiques pouvant être regroupées en fonction de leur mécanisme d'action :

- **Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne**

Les familles ayant ce mode d'action sont:

- Les bêta lactamines
- La fosfomycine
- Les glycopeptides

- **Inhibition du métabolisme de l'acide folique**

Les familles ayant ce mode d'action sont:

- Les sulfamides
- Les diaminopyrimidines (triméthoprime)

- **Action sur la membrane cytoplasmique**

La famille agissant sur ce site:

- Les polypeptides

- **Inhibition de la synthèse d'acide nucléique (ADN et ARN)**

Les familles ayant ce mode d'action:

- Les quinolones
- Les 5 nitro-imidazolés
- Les nitrofuranes
- La rifampicine

- **Inhibition de la synthèse protéique (action sur le ribosome)**

Les familles ayant ce mode d'action:

- Les aminosides
- Les macrolides

- Les phénicolés
- Les tétracyclines
- Les oxazolidinones
- L'acide fusidique
- La mupirocine

Dans cette thèse, nous ne nous intéresserons qu'aux familles renfermant des antibiotiques actuellement disponibles en officine pour les enfants de moins de 6 ans.

Ces dernières seront présentées ci après.

I.2 Les pénicillines

I.2.1 Généralités

Les pénicillines sont des antibiotiques appartenant au groupe des bêta-lactamines.

Mode d'action : Les pénicillines et les autres bêta-lactamines agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane, élément constant de la paroi bactérienne, assurant sa rigidité. Elles bloquent la 3ème étape de la synthèse du peptidoglycane par l'inhibition irréversible d'enzymes : les transpeptidases situées sur des récepteurs les PLP.

Cependant, certaines souches ou espèces bactériennes développent une résistance à la pénicilline en hydrolysant le noyau β -lactame (au niveau de la liaison amide) grâce à une β -lactamase, ce qui cause l'inactivation de l'antibiotique. Pour contrer cela, il est possible d'utiliser un inhibiteur de cette enzyme tel que l'acide clavulanique. Ainsi, une pénicilline associée à l'acide clavulanique peut voir son spectre d'activité antibactérienne restauré. (Il existe plusieurs groupes de pénicillines. Seules celles qui sont actuellement disponibles chez l'enfant par voie orale seront abordées ici.

I.2.2 Pénicilline V

PENICILLINE V (ORACILLINE®) 250 000 UI/5 ml ou 500 000 UI/5 ml, suspension buvable



Figure 1: Photo de la spécialité ORACILLINE®

Indications thérapeutiques

La pénicilline V reste actuellement commercialisée mais après avoir été largement prescrite, notamment dans le traitement de l'angine, elle n'est plus mentionnée dans les recommandations en vigueur²

I.2.3 Pénicillines A

AMOXICILLINE (CLAMOXYL®) 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, Poudre pour suspension buvable en flacon.



Figure 2: Photo de spécialités contenant de l'Amoxicilline

Indications thérapeutiques

L'amoxicilline est le traitement de **1ère intention** dans les infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Angine aiguë de l'enfant avec TDR+** 50 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser 2g/j pendant 6 jours.
- **Otites moyennes aiguës purulentes** 80 à 100 mg/kg/j en 2 ou 3 prises par jour (maximum 3 g/j) Durée de traitement – 8 à 10 j si moins de 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j si plus de 2 ans et dans les autres situations.
- **Sinusites maxillaires ou frontales** 80 à 100 mg/kg/j en 2 ou 3 prises par jour (maximum 3 g/j) Durée de traitement 8 à 10 jours.
- **Adénites** Si TDR + : 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 2 g/j) pendant 8 à 10 jours.
- **Abcès dentaires non compliqués** 80-100 mg/kg/j en 2-3 prises/j (maximum 3 g/j) Durée de traitement 6 jours.
- **Pneumonies communautaires** 80 à 100 mg/kg/j sans dépasser 3 g/j (5 à 7 jours).
- **Panaris périunguéal** 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 3 g/jour) pendant 7 à 10

jours.

- **Érythème migrans** 50mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) pendant 14 à 21 jours.
- **Prévention du risque d'endocardite** 50 mg/kg PO ou IV (maximum 2 g) 30 à 60 minutes avant la procédure (et jusqu'à 2 heures plus tard).

I.2.4 Association pénicillines + inhibiteurs de bêta lactamase

AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE (AUGMENTIN®) 100 mg/12,5 mg par ml ,
poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique: 8/1)



Figure 3: Photo de la spécialité AUGMENTIN®

Indications thérapeutiques :

L'association amoxicilline/acide clavulanique est le traitement de **1ère intention** dans les infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Syndrome otite + conjonctivite** 80 mg/kg en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/j) Durée de traitement – 8 à 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans.
- **Adénites Si TDR + –** : 80 mg/kg/j en 3 prises (maximum 2 à 3 g/j) Durée de traitement 8 à 10 jours.
- **Parotidites aiguës d'allure bactérienne** (hors nouveau-né) 80 mg/kg PO en 3 prises (maximum 4 g/j) Durée de traitement 10 jours.
- **Formes mineures d'ethmoïdites** 80 mg/kg PO en 3 prises (maximum 2 à 3 g/j) Durée de traitement 10 jours.
- **Pneumopathies de déglutition ou d'inhalation** 80 mg/kg en 3 prises (10 jours)
- **Cystites** 80 mg/kg/j PO en 3 prises maximum 3g/j (5 jours).
- **Impétigo étendu (> 5 sites lésionnels) extensif ou bulleux Immunodéprimé** 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/jour) pendant 7 jours.
- **Furoncles et abcès cutanés** 80 mg/kg/j (maximum 3 g/jour) pendant 7 jours.
- **Dermohypodermites sans signe toxinique, sans nécrose** 80mg/kg/j en 2 ou 3 prises (maximum 3g/jour) pendant 7 à 10 jours.
- **Epidermolyses aiguës staphylococciques** 80 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) pendant 10 jours.
- **Infections périnéales (anite)** 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) pendant 10 jours.
- **Morsures de chien, de chat si facteurs de risque** 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) pendant 3 à 7 jours selon l'évolution.
- **Morsures humaines** 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) pendant 5 à 7 jours.

Morsures de vipère avec lésions potentiellement nécrotiques 80 mg/kg/j PO en 2 ou 3 prises (max 3 g/jour) – pendant 7 jours uniquement si envenimation – arrêt du traitement si pas de signe d'envenimation

L'association amoxicilline/acide clavulanique est le traitement de **2ème intention** dans les infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Otitites moyennes aiguës après échec d'un premier traitement** 80 mg/kg en 2 ou 3 prises (maximum 3 g/j) Durée de traitement : 8 à 10 j < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j > 2 ans.

I.3 Les céphalosporines

I.3.1 Généralités

Les **céphalosporines** sont une famille d'antibiotiques appartenant au groupe des bêta- lactamines.

Mode d'action : Les céphalosporines agissent selon le même mécanisme que les pénicillines.

Il existe plusieurs groupes de céphalosporines. Seules les céphalosporines administrables chez l'enfant par voie orale seront abordées ici.

I.3.2 Céphalosporines de 1ère génération

- **CEFACLOR (ALFATIL[®])** poudre pour suspension buvable à 125 ou 250 mg par 5 ml
- **CEFADROXIL** poudre pour suspension buvable à 250 ou 500 mg par 5 ml
- **CEFALEXINE (KEFORAL[®])** poudre pour suspension buvable à 250 mg par 5 ml



Figure 4 : Photo de la spécialité KEFORAL®

Indications thérapeutiques

L'usage des céphalosporines de 1ère génération est aujourd'hui très restreint.

En effet, les céphalosporines de 1ère génération sont le traitement de **2eme intention** dans les infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Dermohypodermites sans signe toxinique, sans nécrose** Cefadroxil 100mg/kg/j PO en 3 prises (maximum 3g/jour) pendant 7 à 10 jours.
- **Epidermolyses aiguës staphylococciques** Cefadroxil 100 mg/kg/j PO en 3 prises (max 3 g/jour) pendant 10 jours.

I.3.3 Céphalosporines de 2eme génération

CEFUROXIME (ZINNAT®) 125 mg/5 ml ENFANTS ET NOURRISSONS, granulés pour suspension buvable en flacon 40 ou 80 ml

Seringue pour administration orale:

1 graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à 0,6 ml et contient 15 mg de céfuroxime.



Figure 5 : Photo de la spécialité ZINNAT®

Indications thérapeutiques :

L'usage du céfuroxime est aujourd'hui très restreint.

Le céfuroxime est le traitement de **2ème intention** dans l'infection courante en ambulatoire suivante ²:

- **Érythème migrans** 30 mg/kg/j PO en 2 prises pendant 14 à 21 jours (max 1 g/jour)

I.3.4 Céphalosporine de 3eme génération

CEFIXIME (OROKEN[®]) poudre pour suspension buvable à 40 mg ou 100 mg par 5 ml

CEFPODOXIME PROXETIL (ORELOX[®]) poudre pour suspension buvable à 40 mg par 5 ml en flacon de 50 ou 100 ml



Figure 6: Photo de spécialités contenant des céphalosporines de 3ème génération

Indications thérapeutiques :

Les céphalosporines de 3ème génération sont le traitement de **1ère intention** dans l'infection courante en ambulatoire suivante ²:

- **Infections urinaires fébriles** (Pyélonéphrite) Cefixime PO 8 mg/kg/j en 2 prises maximum 400 mg/j pendant 10 jours.

Les céphalosporines de 3ème génération sont le traitement de **2ème intention**, utilisables chez les enfants ayant une allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines, dans les infections courantes en ambulatoire suivantes :

- **Otites moyennes aiguës purulentes Cefpodoxime (PO)** 8 mg/kg/j en 2 prises (max 400 mg/jour) Durée de traitement – 8 à 10 j si moins de 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 j si plus de 2 ans et dans les autres situations.
- **Syndrome otite + conjonctivite Cefpodoxime (PO)** 8 mg/kg/j en 2 prises (max 400 mg/jour) Durée de traitement – 8 à 10 jours < 2 ans ou otites récidivantes ou otites perforées – 5 jours > 2 ans.
- **Sinusites maxillaires ou frontales Cefpodoxime** 8mg/kg/j (max 400 mg/jour) Durée de traitement 8 à 10 jours.
- **Angines avec TDR + Cefpodoxime** 8 mg/kg/j en 2 prises (maximum 400 mg/j) Durée de traitement 5 jours.
- **Cystites Cefixime** 8 mg/kg/j en 2 prises orales Max 400mg/j pendant 5 jours.
- **Infections périnéales (anite) Cefpodoxime** 8 mg/kg/j PO en 2 prises(Max 400 mg/j pendant 10 jours.

I.4 Les nitrofuranes

NIFUROXAZIDE (PANFUREX[®]) 4% sirop en flacon de 90 ml à 220 mg de Nifuroxazide par mesure



Figure 7 : Photo de la spécialité PANFUREX®

Indications thérapeutiques

Auparavant, le nifuroxazide était indiqué en cas de diarrhée aiguë présumée d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...).

Le traitement ne dispense pas de mesures diététiques et d'une réhydratation si elle est nécessaire. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées, ...) ³.

Désormais le nifuroxazide reste commercialisé mais ne fait plus partie des recommandations en vigueur pour traiter la diarrhée chez l'enfant ².

I.5 Les 5 nitro-imidazolés

Les 5 nitro-imidazolés possèdent à la fois des propriétés antibactériennes et des propriétés anti-parasitaires vis à vis des germes anaérobies. Le **métronidazole** est le seul nitro-imidazolé utilisé pour ses propriétés antibactériennes chez l'enfant.

Mode d'action :

Les 5 nitro-imidazolés sont des bioprécurseurs qui, une fois réduits, dégradent l'ADN et exercent un effet bactéricide ou parasiticide.

METRONIDAZOLE (FLAGYL®) 4 POUR CENT, suspension buvable



Figure 8 : Photo de la spécialité FLAGYL®

Indications thérapeutiques :

Le métronidazole est le traitement de **1ère intention** dans les infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

Infections d'origine bactérienne :

- **Gastro-entérite à *Clostridium difficile*** 30 mg/kg/jour en 2 prises maximum 1,5g/j pendant 10 jours.

Infections d'origine parasitaire :

- **Gastro-entérite à *Entamœba histolytica*** 30-40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (7 à 10 jours) dose maximum 1,5 g/j.
- **Gastro-entérite à *Giardia*** 30-40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (5 jours).

Le métronidazole est le traitement de **2ème intention** dans l'infection courante en ambulatoire suivante:

Abcès dentaire compliqué de cellulite 30 mg/kg/j en 2 à 3 prises, (maximum 1,5g/j) Durée de traitement 8 à 10 jours.

I.6 Les macrolides vrais

Les macrolides sont des molécules formées d'un macrocycle lactonique associé à 2 sucres l'un neutre, l'autre basique. Ils constituent une famille d'antibiotiques capables de diffuser dans les tissus, voire à l'intérieur des cellules.

Mode d'action :

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques dont le macrocycle comporte 14, 15 ou 16 chaînons. Ils altèrent la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur les ribosomes (sous-unité 50S) et en bloquant ainsi cette synthèse par encombrement stérique.

I.6.1 Les macrolides à 14 chaînons

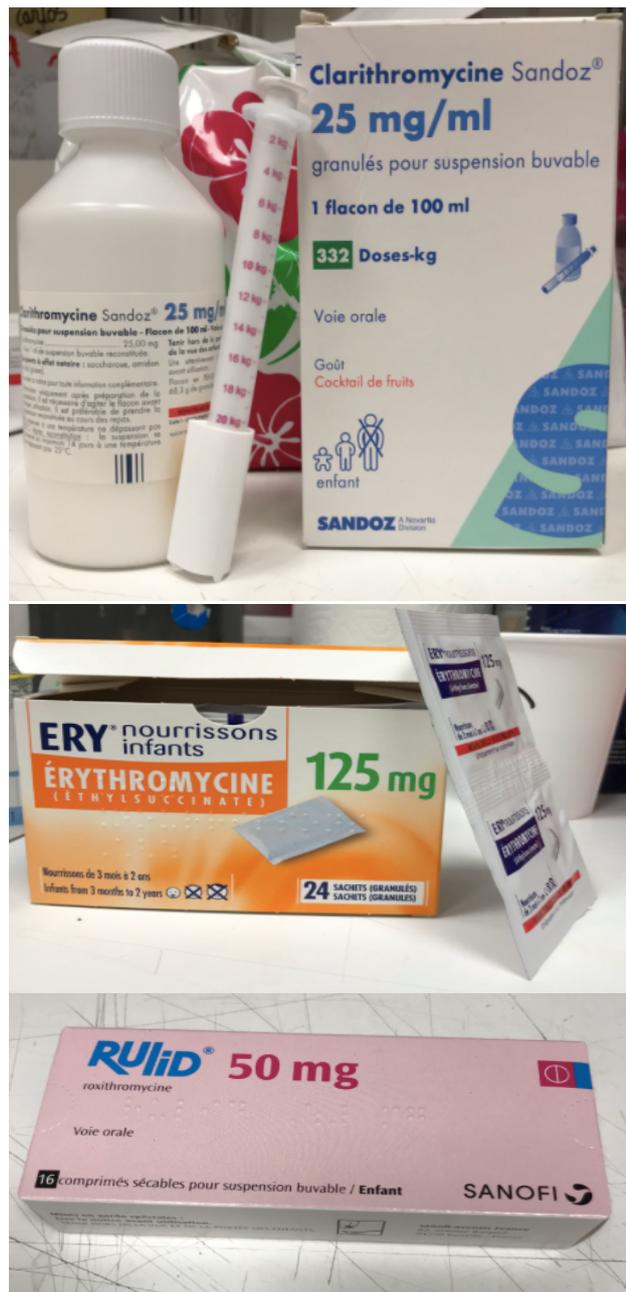


Figure 9: Photo de spécialités contenant des macrolides à 14 chaînons

CLARITHROMYCINE (ZECLAR®) suspension buvable à 25 mg par ml en 100 ml ou 50 mg par ml en 60 ml

ROXITHROMYCINE (RULID®) par 10 ou 16 comprimés sécables pour suspension buvable à 50 mg

ERYTHROMYCINE (ERY®) granulés en 24 sachets à 125 ou 250 mg ou en 12 sachets à 500 mg

I.6.2 Le macrolide à 16 chaînons



Figure 10: Photo de la spécialité JOSACINE®

JOSAMYCINE (JOSACINE®) suspension buvable en flacon de 60 ml à 125 ou 250 ou 500 mg pour 5 ml

I.6.3 Le macrolide à 15 chaînons



Figure 11: Photo de la spécialité ZITHROMAX[®]

AZITHROMYCINE (ZITHROMAX[®]) suspension buvable à 40 mg par ml en flacon de 37,5 ml ou 30 ml

Indications thérapeutiques:

Les macrolides sont le traitement de **1ère intention** des infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Pneumonies atypiques communautaires** Clarithromycine 15 mg/kg/d PO en 2 prises, (10 jours).
- **Gastro-entérite à *Shigella*** Azithromycine *per os* 20 mg/kg/j = dose/kg/j maximum 500 mg/j (3 jours).

- **Gastro-entérite à *Campylobacter jejuni*** **Azithromycine per os** 20 mg/kg/j = dose/kg maximum 500 mg/j (3 jours).

Les macrolides sont le traitement de **2ème intention** des infections courantes en ambulatoire suivantes ²:

- **Angines à TDR+** **Azithromycine** 20 mg/kg/j en 1 prise Durée de traitement 3 jours. **Clarithromycine** 15 mg/kg/j en 2 prises. Durée de traitement 5 jours. **Josamycine** 50 mg/kg/j en 2 prises. Durée de traitement 5 jours.
- **Adénites** **Josamycine (PO)** 50 mg/kg/j en 2 prises (maximum 1 à 2 g/j) ou **Clarithromycine (PO)** 15 mg/kg/j en 2 prises (maximum 500 mg/j) pendant 8 à 10 jours.
- **Pneumonies atypiques communautaires** **Josamycine 50mg/kg** en 2 prises (14 jours) **Azithromycine** (uniquement si pneumocoque exclu) 20 mg/kg en 1 prise (3 jours).
- **Impétigo étendu** **Josamycine** 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) pendant 7 jours.
- **Tourniole** **Josamycine** 50 mg/kg/j PO en 2 prises (maximum 2 g/jour) pendant 7 à 10 jours.
- **Érythème migrans** **Azithromycine** 20mg/kg/jour en 1 prise (max 500 mg/jour) pendant 10 jours.

I.7 Acide fusidique

L'acide fusidique est un composé de structure stéroïdique possédant des propriétés bactériostatiques, utilisé comme antistaphyloccocique.

Mode d'action :

L'acide fusidique est un inhibiteur de la biosynthèse des protéines chez les bactéries par action au niveau de la sous-unité 50S du ribosome.

Une présentation pédiatrique de l'acide fusidique est commercialisée :

ACIDE FUSIDIQUE (FUCIDINE[®]) suspension buvable Enfant à 250 mg pour 5 ml en flacon de 90 ml ou Nourrisson à 100 mg pour 2 ml en flacon de 50 ml



Figure 12: Photo de la spécialité FUCIDINE[®]

Indications thérapeutiques:

L'utilisation de l'acide fusidique en pédiatrie n'est actuellement plus recommandée².

I.8 Les sulfamides

La plupart des sulfamides sont des agents antimicrobiens de structure moléculaire proche de l'acide para-aminobenzoïque utilisé par la bactérie pour produire la vitamine B9.

Mode d'action :

Les sulfamides inhibent la synthèse de l'acide folique par antagonisme compétitif avec l'acide para-aminobenzoïque vis à vis de la dihydrofolate synthétase. Le sulfaméthoxazole est commercialisé associé au triméthoprim qui agit contre la dihydrofolate réductase, une autre étape du métabolisme de la vitamine B9. L'association fixe de sulfaméthoxazole et de triméthoprim porte le nom de cotrimoxazole.

SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME (BACTRIM[®]) suspension buvable

Une cuillère-mesure (5 ml) contient 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprim, 2,5 g de saccharose et 0,75 g de glycérol.



Figure 13: Photo de la spécialité BACTRIM®

Indications thérapeutiques :

Le cotrimoxazole est le traitement de **1ère intention** de l'infection courante en ambulatoire suivante ²:

- **Gastro-entérite à *Yersinia enterocolitica*** (30 mg/kg/j de cotrimoxazole) en 2 prises (5 jours).

Le cotrimoxazole est le traitement de **2ème intention** des infections courantes en ambulatoire suivantes:

- **Cystites** 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 2 prises orales Max 1,6 g/j (5 j)
- **Furoncles et abcès cutanés** 30 mg/kg/j PO de sulfaméthoxazole en 2 prises (*max 1600 mg/jour*) pendant 7 à 10 jours.
- **Epidermolyses aiguës staphylococciques** 30 mg/kg/j PO en 2 prises (max 1600 mg/jour) pendant 10 jours.
- **Morsures de chien, de chat** 30 mg/kg/j PO en 2 prises (*max 1600 mg/jour*) pendant 3 à 7 jours selon l'évolution.

II États des lieux des formes galéniques orales des antibiotiques commercialisés pour les enfants et nourrissons de moins de 6 ans

II.1 Généralités

L'ICH (International Conference on Harmonisation) catégorise la population pédiatrique en fonction des étapes de développement physique, cognitif et psychosocial de la manière suivante ⁴.

Tableau 1: Répartition de la population pédiatrique par groupes d'âge

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

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

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

Chez le nourrisson, l'anatomie de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage est particulière. Pendant les 6 premiers mois de vie, l'acte nutritionnel du nourrisson est constitué par la succion-déglutition qui est un comportement réflexe. L'évolution de celle-ci vers la

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



Figure 14: Différences anatomiques entre un nourrisson et un adulte

Les comprimés sont contre-indiqués avant l'âge de 6 ans à cause du risque de fausse-route qu'ils peuvent engendrer⁴. En effet, de 2 à 6 ans, l'enfant passe d'une phase de motricité réflexe à une phase de motricité fondamentale construite, indispensable à une bonne efficacité des habiletés motrices futures. Ce développement est permis grâce à la maturation du système nerveux central et aux expériences vécues par l'enfant. Par conséquent, la coordination, c'est-à-dire la capacité à enchaîner des gestes et des actions variées, est mature et permet donc la déglutition forcée des Formes Orales Solides (FOS) à partir de l'âge de 6 ans.

II.2 Galénique des formes orales : avantages et inconvénients en pédiatrie

II.2.1 Adaptation de la forme pharmaceutique en fonction de l'âge de l'enfant

La forme pharmaceutique la plus adaptée est celle qui permet une administration aisée à l'enfant et un dosage adapté à son âge. La voie orale est privilégiée par rapport à la voie IntraVeineuse

(IV) pour les raisons suivantes :

- Faible risque infectieux
- Abord non traumatique
- Meilleure acceptabilité

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

Pour le choix d'une forme galénique, la facilité d'administration du médicament par les parents doit être prise en compte. En effet, les parents sont acteurs du traitement de leur enfant et sont responsables de leur observance. Ils ont un rôle primordial dans la remontée aux professionnels de santé des difficultés rencontrées lors de l'administration des médicaments afin d'améliorer leur prise.

En 2006, l'EMA a réalisé une enquête auprès de 40 personnes (pédiatres, pharmaciens et parents), résidants en Europe, afin de savoir quelles formes pharmaceutiques sont adaptées à quelle population pédiatrique. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous ⁴.

Tableau 1: Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge ⁴

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

II.2.2 Les Formes Orales Liquides (FOL)

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

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

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

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

Tableau 2: Présentation des dispositifs mesureurs

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

Dans le cadre de leur statut de dispositifs médicaux, ils doivent répondre à la directive 93/42/CEE et avoir le marquage « Conforme aux Exigences (CE) ¹ ».

Le volume mesuré dépend des caractéristiques physiques et en particulier de la viscosité du

liquide. Le laboratoire doit garantir que le dispositif utilisé permet l'administration de la dose souhaitée. En effet, si le dispositif ne permet pas l'administration de la dose complète en une prise, le soignant sera obligé de faire plusieurs prélèvements dans le flacon.

Deux risques majeurs peuvent alors être rencontrés : l'erreur de dose et le risque microbiologique. L'utilisation d'une pipette graduée augmente la flexibilité du volume de la dose par rapport à une cuillère- mesure ⁷. Pour éviter des mélanges de dispositif, l'identification du médicament doit être notée sur celui-ci.

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

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

II.2.2.1 Les solutions buvables

Selon la Pharmacopée Européenne, les solutions buvables sont définies comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté dans l'eau ⁸.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommande le développement de solutions les plus concentrées possibles afin de pouvoir administrer le volume le plus faible possible. Le critère limitant est la solubilité du principe actif dans l'eau qui peut être augmentée par modification du pH, l'utilisation de co-solvants (éthanol, glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycols) ou d'agents surfactants (polysorbates) ⁷.

Le CHMP insiste sur la nécessité d'associer aux solutions des recommandations de dilution dans un liquide, jus de fruit ou lait afin d'améliorer la palatabilité. Les volumes de dilution doivent alors être les plus faibles possibles pour assurer l'administration de la dose totale et éviter un sous-dosage ⁴.

II.2.2.2 Les suspensions buvables

Selon la Pharmacopée Européenne, les suspensions buvables sont définies comme des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux ⁸.

Elles ont pour avantage la dispersion d'une quantité plus importante de principe actif que les solutions et permettent donc d'obtenir des préparations plus concentrées.

Par ailleurs, elles assurent la dispersion de principes actifs de mauvais goût et la mise en suspension de molécules peu solubles dans l'eau.

Elles nécessitent l'ajout d'un agent stabilisant (gomme arabique, xanthane, gomme adragante, méthylcellulose, carbopol) pour éviter la sédimentation pendant le stockage et permettre la remise en suspension pendant l'agitation afin d'assurer l'administration de la dose souhaitée de principe actif⁷.

Elles ont l'inconvénient d'être moins stables que les solutions et nécessitent d'être accompagnées d'informations concernant les modalités d'agitation avant administration⁴.

Le CHMP rappelle que si le goût et les caractéristiques de libération du principe actif sont respectés, il est préférable de privilégier la conception de solutions buvables car elles sont mieux acceptées par l'enfant en raison de leur meilleure palatabilité⁴.

II.2.2.3 Les sirops

Selon la Pharmacopée Européenne, les sirops sont des solutions sucrées de consistance visqueuse qui sont généralement préparées avec du saccharose à une concentration minimale de 45% m/m.

Un pourcentage de 65% m/m assure même une protection antimicrobienne. D'autres sucres peuvent être utilisés tels que le glucose, le lévulose et le fructose.

Il est également possible d'utiliser des édulcorants tels que les polyols (sorbitol) et les édulcorants synthétiques⁸.

Par conséquent, les sirops contiennent une forte concentration de sucre, à éviter, dans les traitements de pathologies chroniques car elles favorisent le risque cariogène et sont à exclure pour les patients souffrant de diabète⁷. Ils doivent aussi être exclus dans le cadre des régimes céto-gènes des patients épileptiques.

II.2.3 Les Formes Orales Solides (FOS)

La majorité des formes pharmaceutiques développées sont des formes orales solides qui ont les avantages de ne pas nécessiter de préparation, d'être facilement transportables et d'être stables^{4,8}.

Le défi industriel est de développer des formes qui peuvent se dissoudre, se disperser ou se mixer dans un liquide ou un aliment ainsi que des formes qui peuvent s'administrer au niveau des muqueuses buccales afin de permettre leur administration aux enfants de moins de 6 ans et aux adultes atteints de dysphagie⁷.

II.2.3.1 Comprimés, gélules, comprimés effervescents et orodispersibles

Les comprimés peuvent être nus ou pelliculés. Le pelliculage a pour objectifs de couvrir un goût ou une odeur désagréable, d'augmenter la palatabilité et de stabiliser la formulation en le protégeant de l'humidité et des facteurs environnants⁷.

Il peut être également utile pour modifier la cinétique de libération des comprimés (gastro-résistants, à libération prolongée ou à libération modifiée).

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

Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure. Elles renferment une dose unitaire de principes actifs et d'excipients sous forme de poudre, de micro-granules gastro-résistantes ou à libération prolongée. Sauf mention contraire du laboratoire, elles doivent être administrées intactes⁴.

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

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

Les formes effervescentes sont des comprimés, granulés et poudres qui se dissolvent dans un verre d'eau avant administration.

Elles sont une alternative aux FOL pour les substances instables en milieu aqueux ⁷.

Elles doivent être entièrement dissoutes avant leur administration afin de limiter l'ingestion de bicarbonate de sodium. Par conséquent, un volume important de diluant peut être nécessaire et doit être notifié par l'industriel. Il ne doit pas excéder 20 mL pour les enfants de moins de 4 ans et 50 mL pour les autres.

Par ailleurs, un comprimé effervescent contient une grande quantité de sodium et de potassium, pouvant être problématique, en particulier pour les nouveau-nés, dont la fonction rénale immature peut être responsable de troubles électrolytiques ^{4,7}.

La faible nécessité en eau et la dispersion rapide permet aux formes orodispersibles d'être adaptées aux enfants. Le goût est le principal défi de ces formes galéniques en raison de la quantité limitée d'agent sucrant et aromatisant pouvant y être ajouté ⁴.

II.2.3.2 Poudre et granulés

Le développement d'une forme poudre ou granulé doit être privilégié pour les substances instables en solution ou pour lesquelles le goût ne peut être masqué par la mise en solution.

Ces formes peuvent être administrées directement dans la bouche ou après dispersion dans une petite quantité d'aliment liquide ou solide.

Elles sont conditionnées en flacon multidose ou en sachet monodose ⁴.

Contrairement à leur administration sous forme d'une solution, possible dès la naissance, l'administration sous forme solide n'est envisageable qu'à partir du moment où le nourrisson est capable d'avaler une alimentation solide.

Le risque d'inhalation et d'étouffement dépend de l'âge de l'enfant, de la taille des granulés, du volume de solution et de la quantité de granulés ⁹.

Le laboratoire doit fournir la liste des aliments liquides et solides compatibles ainsi que les

données de stabilité. Comme pour les comprimés, sauf mention contraire du RCP, les sachets ne doivent pas être fractionnés.

En antibiothérapie par voie orale, seules les formes suivantes sont disponibles en officine:

- **Les suspensions buvables**, grande majorité des antibiotiques pédiatriques existants
- **Poudres ou granulés**
- **Comprimés dispersibles**

Les dispositifs mesureurs disponibles en antibiothérapie par voie orale en officine sont :

- **Les seringues orales ou pipettes**
- **Les cuillères mesures**
- **Les godets**

II.2.4 Particularités des excipients en pédiatrie

II.2.4.1 Les Excipients à Effets Notables (EEN)

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

Un EEN est un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

En 2003, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a formulé un guide de recommandations concernant les mentions nécessaires à apposer dans le RCP et la notice de chaque médicament contenant un EEN. Une réévaluation par l'EMA de ce guide est en cours.

Les EEN affectent la sécurité et l'efficacité des médicaments, en particulier, chez les nouveau-nés.

En effet, du fait de leur immaturité métabolique et physique, ils sont particulièrement vulnérables.

Des pharmaciens et néonatalogistes européens ont mis en place l'étude European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE) qui a pour objectif d'étudier les effets des EEN chez le nouveau-né.

Pour cela, ils ont établi une liste des excipients cibles prioritaires et ont créé une base de données permettant de collecter des problèmes rencontrés suite à leur administration chez le nouveau-né

10

Tableau 3: Liste des EEN considérés comme particulièrement à risque chez le nouveau-né

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

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

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

L'acide benzoïque (E211) et son sel, le benzoate de sodium (E212), sont des antimicrobiens actifs en milieu acide (pH 2.5 à 4.5).

Pour cette propriété, ils sont utilisés dans les formes pharmaceutiques orales, cutanées et parentérales.

Le principal risque, avec l'acide benzoïque et son sel, est l'hyperbilirubinémie libre causée par leur capacité à déplacer la bilirubine de l'albumine.

Il est majeur chez les prématurés et les nouveau-nés à terme dont l'immaturation du système enzymatique jusqu'à l'âge de 8 semaines est responsable d'une accumulation d'acide benzoïque et de son sel.

L'hyperbilirubinémie libre peut être responsable d'un ictère nucléaire, dû au dépôt de bilirubine libre au niveau des noyaux gris centraux, à l'origine de séquelles neurologiques, sensorielles et mentales potentiellement graves.

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

(2) Ethanol dans les FOL

L'éthanol est produit de façon endogène, probablement au niveau du tractus gastro-intestinal, à une concentration sanguine de 1,5 mg/L¹¹.

Lors de son ingestion, il est rapidement absorbé au niveau de l'estomac (20%) et de l'intestin (80%) par simple diffusion.

Comparativement aux adultes, les nouveau-nés ont un temps de vidange gastrique prolongé et variable qui rend difficile la prédiction de la quantité d'alcool absorbée après ingestion. Il se distribue ensuite dans le compartiment aqueux et, par conséquent, a un volume de distribution plus important chez le nouveau-né. Au vu de l'immaturation des systèmes enzymatiques, la métabolisation de l'éthanol chez l'enfant est moins efficace, notamment lors d'intoxications aiguës ou chroniques¹².

L'éthanol est un dépresseur du système nerveux central. Les signes cliniques d'une intoxication sont l'hypoglycémie, l'hypothermie et le coma. D'autres symptômes peuvent être observés tels que des convulsions dues à l'hypoglycémie, une hypotonie, une hypoflexie, des saignements gastriques, une hypokaliémie et une acidose lactique.

Les effets neurologiques sont observés pour des éthanolémies de l'ordre de 1 g/L.

Chez l'enfant, les effets d'une exposition chronique à l'éthanol, même à une faible concentration, n'ont pas été étudiés. Néanmoins, les observations effectuées lors de syndromes d'alcoolisme fœtaux montrent des effets délétères graves sur les fonctions neurologiques et cognitives du nouveau-né¹¹.

Concernant l'intoxication aiguë de l'enfant, les données bibliographiques sont éparpillées mais permettent de définir une dose létale de 1,8 g d'éthanol par kilogramme de poids corporel soit une éthanolémie théorique de 3 g/L¹¹.

En tant qu'EEN, les informations à mentionner dans le RCP et la notice dépendent des quantités d'éthanol administrées par dose ¹³:

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

En 2014, dans le cadre de la décision de la commission européenne de réviser les recommandations sur les mentions des EEN, l'EMA soulève la problématique du faible nombre de recommandations concernant la teneur d'éthanol dans les suspensions buvables. Dans son rapport, elle propose des axes d'amélioration fondés sur le rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) demandé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2006 ¹⁴. Ces axes sont les suivants:

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

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

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

Dans son rapport ¹⁴, le CCTV évoque l'obligation d'utiliser un bouchon sécurisé pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5 % (soit 50 g/L).

PARTIE II

I Problèmes posés par l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants et nourrissons de moins de 6 ans en ambulatoire

I.1 Généralités

Dans le cadre des objectifs fixés par la loi sur la santé publique pour réduire les événements indésirables liés aux médicaments (adoptée en 2004), l'Agence nationale pour la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a créé en 2005 une unité dédiée à la collecte et à la gestion des rapports d'erreurs médicamenteuses (ME) ou d'erreurs potentiellement liées à l'emballage, à l'étiquetage ou aux noms des médicaments. L'ANSM assure le suivi de ceux susceptibles de présenter un risque pour la santé publique¹.

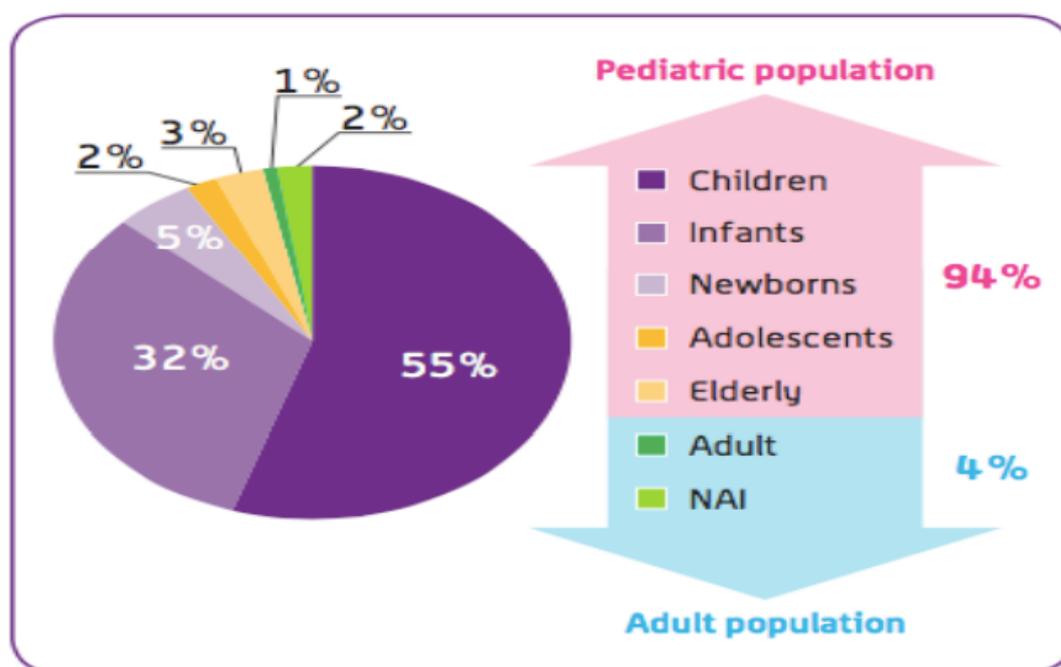


Figure 15: Population concernée par les erreurs médicamenteuses¹

Les informations recueillies par les professionnels de santé pour cette unité ont montré qu'un bon nombre de ME concernent la population pédiatrique¹.

Par ailleurs, le nombre de rapports concernant les ME est en augmentation constante depuis la création de cette unité¹.

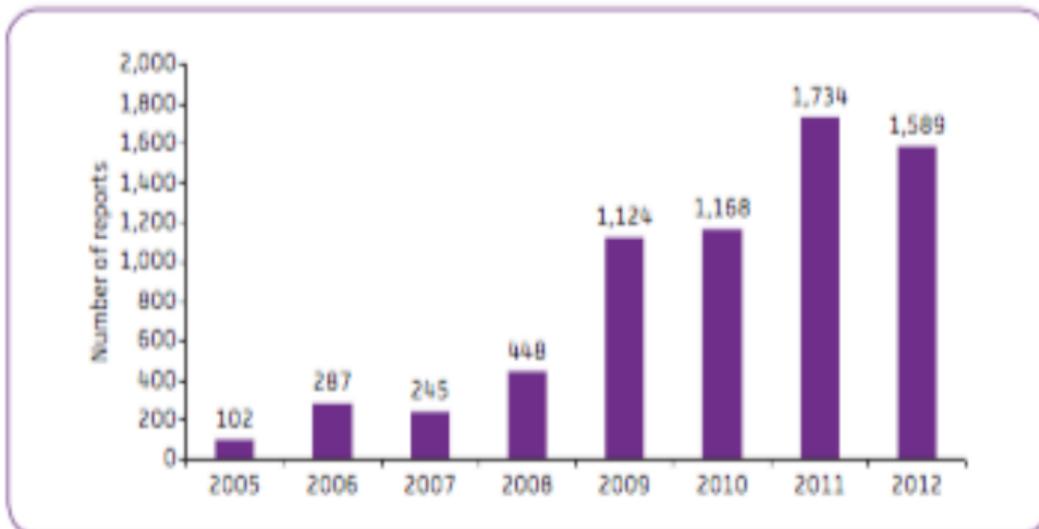


Figure 16: Evolution du nombre d'erreurs médicamenteuses rapportées ¹

Parmi les erreurs de médication signalées, un nombre non négligeable de celles-ci étaient dues à des erreurs de dosage liées à l'utilisation de dispositifs d'administration des médicaments par voie orale¹.

I.2 Risques d'erreurs de dosage des antibiotiques oraux

I.2.1 Les dispositifs mesureurs



Figure 17: Descriptif des dispositifs mesureurs ¹

Les dispositifs mesureurs disponibles en antibiothérapie par voie orale en officine sont:

- **Les seringues orales ou pipettes**
- **Les cuillères mesures** (graduée ou non, avec un cylindre ou non)
- **Les godets**

De nombreux médicaments sont présentés sous forme de solutions ou suspensions buvables et sont conditionnés sous forme de flacons multidoses. La prise de ces médicaments nécessite alors une administration fractionnée, en cohérence avec la posologie prescrite, à l'aide d'un dispositif d'administration (pipette, gobelet, compte-goutte ou cuillère-mesure) ¹⁵.

L'ANSM a été destinataire de nombreux signalements de risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec ces dispositifs d'administration. Parmi les signalements d'erreur médicamenteuse avérée, plus d'un tiers ont entraîné un effet indésirable, dont une moitié d'effets indésirables graves¹⁵.

La majeure partie des erreurs signalées est survenue au domicile des patients et est réalisée par les patients eux-mêmes ou par un membre de leur famille, notamment les parents. Ces erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans ¹⁵.

Une erreur médicamenteuse est toujours multifactorielle. Cependant, l'analyse des signalements met en évidence que les causes principales sont liées à une erreur humaine (administration par exemple du médicament A avec le dispositif d'un médicament B), une incompréhension des modalités d'utilisation du dispositif fourni voire de la prescription (administration par exemple de X pipettes ou seringues au lieu de X gouttes prescrites). D'autres signalements mettent en cause directement le dispositif d'administration du fait, par exemple, de la présence d'une double graduation ou d'un manque de lisibilité ¹⁵.

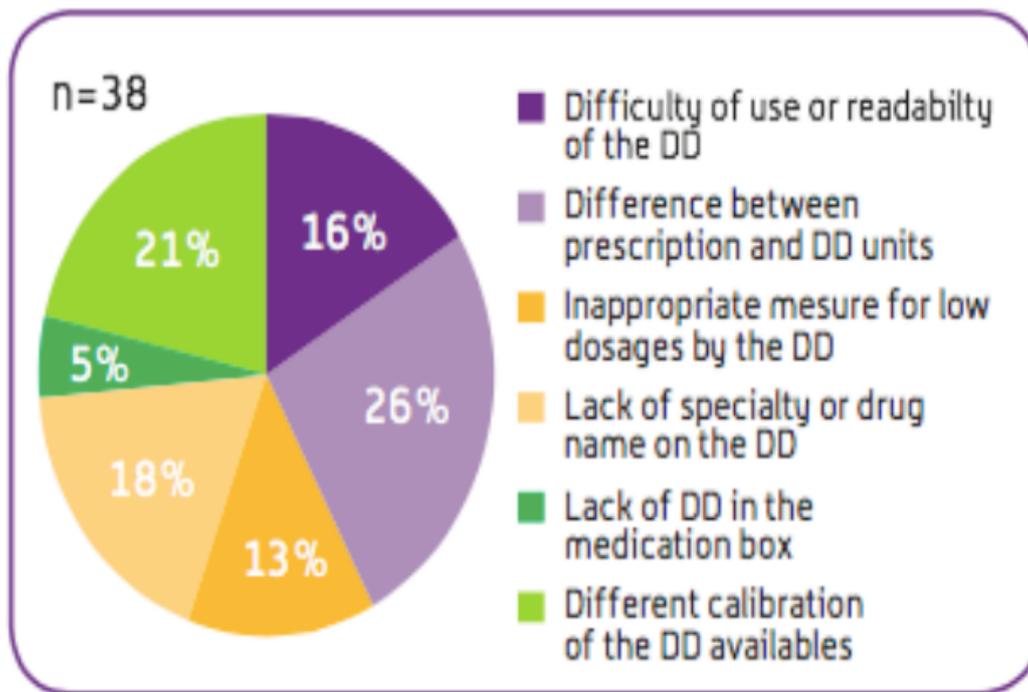


Figure 18: Analyse du type d'erreurs médicamenteuses¹

Dans ce contexte, l'ANSM a en premier lieu engagé une réflexion en lien avec le groupe de travail erreurs médicamenteuses (composés de professionnels de santé de terrain) dans un but d'amélioration et de sécurisation des dispositifs fournis avec les solutions buvables de médicaments¹⁵.

Puis, l'ANSM a lancé en 2013 une campagne d'information et de sensibilisation destinée aux patients et à leurs proches via la diffusion d'une affichette rappelant les quatre règles clés pour limiter le risque d'erreur, à savoir¹⁵:

- à un médicament donné correspond un dispositif d'administration : les dispositifs ne sont pas universels et sont spécifiques du médicament avec lesquels ils ont été délivrés,
- il est nécessaire de toujours conserver le dispositif d'administration avec le médicament correspondant pour éviter toute confusion,

- en cas de doute, que ce soit sur l'utilisation du dispositif d'administration ou sur la prescription, il est indispensable de demander conseil à un professionnel de santé,
- enfin, il est essentiel de toujours lire la notice d'information avant toute utilisation.






Ne vous mélangez pas les pipettes !

Un dispositif d'administration = un médicament

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

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

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

Des règles simples vous permettront d'éviter les erreurs :

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

Figure 19: Affiche de l'ANSM concernant les dispositifs mesureurs ¹⁵

En 2016, deux formes buvables à reconstituer, fréquemment prescrites chez l'enfant, ont fait l'objet d'une étude prospective ayant montrée des erreurs fréquentes lors de l'utilisation du dispositif mesureur : La josamycine, dans la JOSACINE[®] et l'amoxicilline, dans le CLAMOXYL[®]¹⁶.

Une erreur dans la préparation d'une dose a été observée avec 56% des prescriptions de CLAMOXYL[®] et 10% des prescriptions de JOSACINE[®]¹⁶.

Toutes les erreurs ont conduit à un sous-dosage.

Les erreurs de préparation de dose de CLAMOXYL[®] étaient la conséquence d'une difficulté de lecture de la cuillère graduée. La cuillère-mesure d'une contenance totale de 5 ml est marquée par un trait à 2,5 ml. 26 des 28 participants qui ont préparé une sous-dose ont dit avoir considéré que la marque sur la cuillère représentait une dose de 500 mg alors qu'il s'agissait de 250 mg¹⁶.

Les erreurs de préparation de dose dépendent donc également du dispositif doseur, comme décrit précédemment.

Il est apparu plus d'erreurs de dose avec la cuillère graduée du CLAMOXYL[®] qu'avec la pipette graduée en unité de poids de l'enfant de la JOSACINE[®]¹⁶

Dans ce contexte, l'ANSM a rédigé en 2016 en collaboration avec le Groupe de Travail Erreurs médicamenteuses composé de professionnels de santé de terrain, des recommandations à destination des laboratoires pharmaceutiques dans le but d'améliorer et de sécuriser les dispositifs fournis avec les solutions buvables de médicaments (hors produits homéopathiques).
(Cf Annexe 1)

I.2.2 La reconstitution et la conservation des formes buvables

La reconstitution et la conservation des formes buvables peuvent être également une source d'erreur de dosages des antibiotiques oraux.

Ainsi, il convient de suivre les manipulations recommandées dans le RCP afin de reconstituer correctement les formes buvables et assurer ensuite leur bonne conservation pour assurer leur stabilité.

En 2016, deux formes buvables à reconstituer, fréquemment prescrites chez l'enfant, ont fait l'objet d'une étude prospective ayant montrée des erreurs fréquentes lors de leur reconstitution : La josamycine, dans la JOSACINE[®], et l'amoxicilline, dans le CLAMOXYL[®] ¹⁶.

Une centaine d'accompagnants d'enfants ont reçu une information puis ont participé à un atelier pratique pour préparer la suspension buvable.

Seulement 31% ont spontanément lu la notice au cours de l'atelier.

Une erreur dans la reconstitution de la solution a été observée avec 46% des prescriptions de CLAMOXYL[®] dont 6% ont conduit à une surdose, et 56% des prescriptions de JOSACINE[®], dont 46% ont conduit à une surdose ¹⁶.

Sur l'étiquette du flacon de CLAMOXYL[®] figurent une flèche rouge et une ligne noire de niveau qui ont été jugées peu compréhensibles pour l'aide à la reconstitution par les participants qui ont fait une erreur ¹⁶.

Les erreurs avec la JOSACINE[®] étaient liées à des difficultés pour obtenir une suspension homogène : oubli de secouer le flacon sec pour décoller la poudre des parois, oubli d'attendre que la mousse disparaisse pour ajuster le niveau d'eau après avoir secoué le flacon ¹⁶.

Après leurs reconstitutions, les antibiotiques doivent être conservés à une température indiquée dans le RCP, souvent au réfrigérateur entre +2 et +8 degrés.

Des températures de conservation hors de cet intervalle recommandé pourraient nuire à la stabilité de la suspension reconstituée, et entraîner une dégradation précoce du médicament, diminuant ainsi son efficacité.

Il convient également de respecter la durée de conservation du médicament dans ses conditions de conservation recommandés.

Utiliser un médicament périmé entraînerait également une diminution d'efficacité de ce dernier.

I.2.3 Les erreurs de prescription

Les erreurs de prescriptions peuvent être également source d'erreurs de dosage des antibiotiques oraux chez les enfants ¹⁵.

Ainsi, l'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent s'assurer que le médicament qu'ils prescrivent ou délivrent est le plus adapté, tant sur le choix du médicament, que sur sa

voie d'administration.

Les erreurs de prescription peuvent aussi concerner une erreur de choix de la molécule par le prescripteur afin de traiter une pathologie par rapport aux recommandations en vigueur :

Or une étude réalisée au sein du CHU de Lille en 2014/2015 sur la pertinence des prescriptions d'antibiotiques, chez les enfants de moins de 6 ans, face aux recommandations en vigueur, a montré que ces dernières étaient peu justifiées et avec de multiples erreurs dans le schéma de prescription ¹⁷. Les macrolides et les céphalosporines étaient souvent prescrits à mauvais escient. Pour les céphalosporines, le nombre de prises par jour était le plus souvent correct mais avec une durée inappropriée. Dans les infections respiratoires basses (trachéite, bronchite, bronchiolite), l'antibiothérapie et la molécule n'étaient pas adaptés. Ce dernier résultat est en lien avec les dernières recommandations qui ne préconisent pas de mettre une antibiothérapie dans ces pathologies.

Ce tableau montre l'analyse descriptive de la prescription des antibiotiques chez les enfants consultant aux urgences du CHU de Lille et traités pour une infection ORL ou respiratoire dans les 3 semaines précédentes ¹⁷.

Tableau 4: Analyse descriptive de la prescription d'antibiotiques au CHU de Lille ¹⁷

Variables (dénominateur)	% (n)
Antibiothérapie justifiée (n = 142)	69 (98)
Molécule adaptée (n = 134)	33 (44)
Nombre de prise par jour adaptée (n = 100)	75 (75)
Durée de traitement adaptée (n = 99)	29 (29)

Ceci soulève la question de la surconsommation d'antibiotiques dans notre population pédiatrique, avec le risque que cela entraîne sur le long terme des résistances encore plus importantes des microorganismes. Dans cette étude, la majorité des prescripteurs étaient des médecins généralistes ¹⁷.

Cette prescription par excès pourrait venir d'une méconnaissance des dernières recommandations, mais surtout et probablement d'une pression parentale¹⁷.

En effet, lors de fièvre de l'enfant durant depuis plus de 48 h, de nombreux parents souhaitent une prescription d'antibiotiques et ce, quel que soit le diagnostic ou l'âge de leur enfant. Les parents préféreraient une prescription d'antibiotiques lors d'une otite moyenne aiguë plutôt que de temporiser et regarder l'évolution. Enfin, beaucoup de parents pensent que les antibiotiques pourraient améliorer rapidement l'état de leurs enfants¹⁷.

I.3 Facteurs de risque pouvant altérer l'observance du traitement

I.3.1 Généralités et définitions

L'OMS définit l'observance comme la concordance entre le comportement d'une personne (prise de médicament ou suivi d'un régime) et les recommandations d'un soignant¹⁷.

L'adhésion est la mesure dans laquelle le comportement d'une personne par rapport à la prise de médicaments, un régime et/ou des modifications de son mode de vie correspondent aux recommandations d'un fournisseur de soins de santé. L'adhésion est la coopération volontaire du patient pour la prise de médicament ou de tout autre thérapeutique prescrite. Cela inclut le respect de la durée, de la fréquence et du dosage prescrit¹⁷.

Définir et mesurer l'adhésion à un traitement en pédiatrie est compliqué. Le taux acceptable d'adhésion varie selon le traitement et le type de pathologie (chronique versus aiguë). Il n'y a pas de consensus pour une adhésion acceptable¹⁷.

Il y a très peu de données concernant l'adhésion aux traitements antibiotiques courts des infections aiguës de l'enfant¹⁷.

La compliance signifie la coopération volontaire du patient à suivre un traitement prescrit. Ce terme sous-entend la soumission du patient à la prescription du médecin, il n'y a pas de notion de participation active du malade dans sa prise en charge¹⁷.

I.3.2 Manque de palatabilité

Une bonne compliance de l'enfant est essentielle pour assurer le succès quand le traitement antibiotique est nécessaire.

Que la prescription d'antibiotiques soit justifiée ou non, une bonne compliance est susceptible de limiter l'émergence de la résistance aux antibiotiques ¹⁸.

La compliance aux antibiotiques dépend de différents facteurs : goût et texture du médicament (qui définissent le terme « palatability » en anglais et traduit par palatabilité) font partis des facteurs majeurs influençant cette compliance ¹⁸.

L'apparence contribue également à l'acceptabilité globale et peut même influencer sur la perception de base de la saveur ⁴.

Les trois critères majeurs pour que l'enfant accepte son médicament sont ⁴:

- Le volume de la dose
- La palatabilité
- Le goût

Par conséquent, pour éviter un écœurement, des volumes maximaux ont été fixés à 5 mL pour les enfants de moins de 5 ans et 10 mL pour les autres ⁴.

La palatabilité influence ce volume : plus elle est grande, plus le volume accepté sera important.

A l'inverse si la texture est désagréable, un volume même infime sera difficile à administrer.

Les facteurs sociaux et culturels sont importants dans le choix des goûts de l'enfant. De même, la pathologie influence ces derniers. Les goûts préférés des enfants européens en fonction des pathologies sont décrits dans le tableau ci dessous ⁴.

Tableau 5: Goûts préférés des européens en fonction des pathologies ⁴

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

Les sensations gustatives proviennent de la stimulation de cellules spécialisées regroupées en petites grappes appelées papilles gustatives. Elles se présentent sous forme de petites bosses sur le devant de la langue, de plis sur le côté de la langue et de rainures circulaires au dos de la surface de la langue ⁴.

Il a été rapporté que les enfants avaient plus de difficulté à reconnaître les goûts des mélanges que les adultes en raison de leurs capacités d'analyse limitées dans les tâches de perception. Leur capacité d'analyse évolue au cours des années préscolaires et augmente jusqu'à l'adolescence. Cependant, leur capacité à reconnaître un goût peut également être affectée par la concentration de ce goût dans la formulation et par l'aspect du médicament lui-même. Par exemple, une formulation contenant un arôme de fraise a été identifiée comme étant du chocolat en raison de sa couleur brune, indiquant une forte association entre la couleur et le goût ⁴.

On ignore si les enfants peuvent analyser et reconnaître plus d'un composant d'arôme dans un mélange gustatif et si la concentration de chacun des arômes peut affecter l'évaluation de l'enfant ⁴.

Améliorer le degré de reconnaissance en évitant les arômes inhabituels et les mélanges de goûts complexes augmente la probabilité qu'une formulation soit acceptée par les enfants.

Des facteurs sociaux peuvent avoir des effets importants sur les préférences des enfants en matière de saveur. Les influences culturelles peuvent également avoir des effets importants sur les attitudes et les préférences des enfants, même vis-à-vis des goûts et des saveurs de base. Ainsi, une étude de marché a révélé que les goûts «bubble-gum» et «raisin» aux États-Unis, «citrus» et «baies rouges» en Europe et «régliasse» en Scandinavie sont les plus populaires. Un arôme bubble-gum ou cerise associé à un édulcorant d'intensité élevée peut convenir au marché pédiatrique américain, alors qu'un goût moins intense conviendrait davantage au Japon ⁴.

Les enfants peuvent trouver désagréable et rejeter des sensations irritantes dans la bouche telles

que l'effervescence ou la menthe poivrée. La menthe poivrée peut être décrite comme «épicée» ou «piquante» et est de ce fait rejetée de la même manière que les goûts amers⁴.

Pour sélectionner l'arôme le plus approprié pour un médicament pédiatrique, il faut tenir compte du type d'arôme (acide, alcalin, amer, salé ou sucré) ainsi que de l'état de santé de la population cible⁴.

Les enfants sont capables de reconnaître le goût sucré à un stade précoce de la vie, ainsi que de reconnaître le goût sucré des mélanges et d'estimer la force ou le degré de sucre. La même chose est vraie pour la salinité⁴.

Des concentrations élevées d'édulcorants intenses, tels que la saccharine sodique ou l'aspartame, sont parfois utilisées, mais risquent de ne pas masquer le goût amer dans les formulations pédiatriques⁴.

Ces édulcorants semblent développer un arrière-goût amer à des concentrations élevées. L'intensité du goût sucré et la capacité de masquage du goût amer à des niveaux de concentration relativement faibles peuvent être augmentées par l'ajout d'un sel de sodium au mélange⁴.

Dans une étude menée en 2006 chez 953 enfants, il a été montré grande disparité d'acceptabilité parmi les génériques de l'amoxicilline-acide clavulanique (AAC) dont le goût de la molécule est difficile à masquer. En revanche, cette disparité n'a pas été retrouvée pour l'amoxicilline dont le goût de la substance active est probablement meilleur. Le score de palatabilité du cefpodoxime proxetil était lui inférieur à celui de l'AAC¹⁹.

En 2006, une autre étude observationnelle a été réalisée dans les conditions habituelles de l'exercice de la médecine, chez des enfants de moins de six ans. L'enquête a été proposée à 50 pédiatres et 50 médecins généralistes d'exercice libéral. Ont été inclus des enfants de moins de six ans auxquels le médecin avait prescrit une antibiothérapie en sirop, suspension ou solution buvable pour otite moyenne aiguë (OMA) ou sinusite aiguë conformément aux recommandations françaises de l'époque, c'est-à-dire amoxicilline-acide clavulanique, cefpodoxime ou céfuroxime¹⁸.

Cette étude confirme que le goût est un facteur majeur pour la compliance aux antibiotiques chez l'enfant. En effet, une disparité considérable d'acceptabilité et de compliance au sein des génériques a été retrouvée. Ainsi le mauvais score en termes d'acceptabilité et de compliance à

trois génériques de l'AUGMENTIN® : EG, Ratiopharm et Teva et les bons résultats de trois autres : Merck, Biogaran et Sandoz ont été confirmés¹⁸.

Cela souligne qu'il ne s'agit pas d'un problème princeps *versus* génériques mais que cela dépend de la formulation proposée par le fabricant.

Des études évaluant l'acceptabilité des antibiotiques pédiatriques avant leur mise sur le marché apparaissent donc plus qu'utiles.

Or, ce n'est que pour les médicaments génériques pédiatriques mis sur le marché depuis 2010 qu'il est obligatoire de fournir une étude d'acceptabilité du médicament par l'enfant. Pour les médicaments génériques mis sur le marché avant cette date, le problème reste entier.

Presque tous les antibiotiques ont aujourd'hui leurs génériques. Ce sont des spécialités théoriquement bioéquivalentes au produit référent et dont le coût est moindre. C'est pour cette raison économique que, depuis quelques années, l'État incite les pharmaciens à les substituer le plus possible aux princeps en fixant des objectifs de taux de délivrance qui sont révisés régulièrement.

Si un médecin peut prescrire spécifiquement un générique par rapport à un autre, c'est le pharmacien, responsable de la délivrance du produit, qui proposera le générique qu'il a en stock. Ce générique pourra être celui prescrit spécifiquement par le médecin ou un autre.

En réalité, les pharmaciens d'officine travaillent souvent avec un seul laboratoire de générique pour des raisons économiques. S'il y en a plusieurs, c'est celui qui a la meilleure remise sur facture qui est souvent choisi. La palatabilité du médicament générique n'est donc pas le premier critère de choix de la marque du générique, ce qui peut induire une mauvaise observance du traitement.

Malgré le faible coût des médicaments génériques par rapport aux princeps, la différence de palatabilité entre les génériques eux-mêmes et l'absence d'obligations assurant une uniformité de l'acceptabilité du médicament par l'enfant apparaissent donc comme une limite à la substitution des antibiotiques pédiatriques.

Les infectiologues, qui élaborent les recommandations concernant le bon usage des antibiotiques, ont pris la mesure de l'importance de la palatabilité de ces médicaments afin d'optimiser l'observance du traitement :

Ainsi dans l'étude de 2006 décrite précédemment, le ZINNAT[®], à base de céfuroxime, obtient le plus mauvais score en goût et en compliance. Son goût tutti-fruti ne semble ni convenir aux enfants, ni masquer le mauvais goût du céfuroxime¹⁸.

A cause de son mauvais goût, le ZINNAT[®] n'est depuis 2011 plus recommandé pour traiter les infections ORL chez l'enfant (otites moyennes aiguës, sinusites aiguës et angines à TDR+), et c'est désormais le cefpodoxime proxétel (ORELOX[®]) dont le goût « banane » est plus apprécié, qui doit être la céphalosporine utilisée en 2^e intention dans le traitement de ces infections¹⁸.

En revanche, dans l'étude de 2006, si le score de goût du cefpodoxime proxétel est supérieur à celui du céfuroxime mais inférieur à celui de l'amoxicilline – acide clavulanique, il est, dans tous les cas, significativement supérieur en termes de compliance¹⁸ : Ceci suggère que d'autres facteurs que le goût influencent l'observance du traitement.

I.3.3 Rythme et durée d'administration

Une bonne compliance est essentielle pour assurer le succès quand le traitement antibiotique est nécessaire.

Que la prescription d'antibiotiques soit justifiée ou non, une bonne compliance est susceptible de limiter l'émergence de la résistance aux antibiotiques.

Le nombre de prises quotidiennes et la durée du traitement sont des éléments importants influants sur la compliance¹⁸.

En 2006, une étude observationnelle a été réalisée dans les conditions habituelles de l'exercice de la médecine, chez des enfants de moins de six ans. L'enquête a été proposée à 50 pédiatres et 50 médecins généralistes d'exercice libéral. Ont été inclus des enfants de moins de six ans à qui le médecin prescrit une antibiothérapie en sirop, suspension ou solution buvable pour OMA ou sinusite aiguë conformément aux recommandations françaises de l'époque, c'est-à-dire amoxicilline-acide clavulanique, cefpodoxime ou céfuroxime¹⁸.

Cette étude confirme que la compliance aux antibiotiques chez l'enfant dépend principalement de deux facteurs que sont le goût et le nombre de prises quotidiennes.

En effet, la meilleure compliance au cefpodoxime-proxétil qu'à l'association amoxicilline-acide clavulanique constatée en dépit de son score de goût inférieur, s'explique probablement par le nombre de prises (deux par jour au lieu de trois pour l'association amox-acide clav). Mais cela ne s'applique pas au céfuroxime, aussi prescrit en deux prises par jour, qui obtient le plus mauvais score de goût et de compliance¹⁸.

Ainsi on peut émettre l'hypothèse qu'il existe un seuil d'acceptabilité en dessous duquel le nombre de prises quotidiennes a peu d'influence.

Un des apports majeurs de cette étude est de décrire le rythme d'administration des antibiotiques tel qu'il est effectivement donné aux jeunes enfants par les parents¹⁸:

Si, pour les antibiotiques prescrits en deux prises par jours, les deux administrations sont à peu près équidistantes, il n'en est pas de même pour ceux prescrits en trois fois par jour.

En effet, alors que les doses par prises sont identiques, seulement 4 heures séparent la prise du matin de celle de la mi-journée et plus de 12 heures séparent la prise du soir de celle du matin suivant¹⁸.

Ce mode d'administration est très éloigné du schéma d'administration recommandé, une prise toutes les huit heures.

En effet, les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps- dépendants pour lesquels le critère prédictif d'efficacité est le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI). L'administration en trois prises par jour est généralement proposée pour des molécules à demi-vie courte afin d'allonger au maximum le $T > CMI$ ¹⁸.

Cela n'est absolument pas le cas dans la pratique, comme le montre cette étude où la dernière prise du soir et celle du matin sont espacées de plus de 12 heures. Il paraît donc important de considérer une adaptation de la posologie de l'AAC pour un passage en deux prises quotidiennes, comme cela se pratique aux Etats-Unis, à condition que la dose en mg/kg/par prise soit augmentée.

Par ailleurs, la difficulté de la prise du milieu de journée pour un enfant gardé en crèche et de son impossibilité en milieu scolaire est un solide argument en faveur des deux prises par jour.

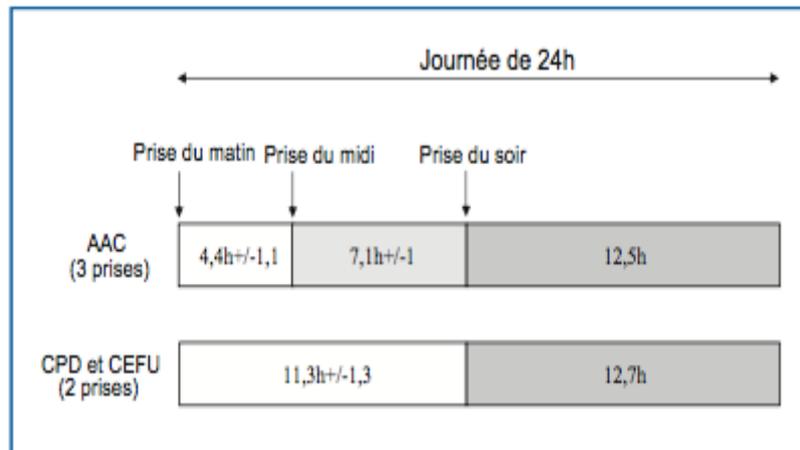


Figure 20: Schéma descriptif des prises quotidiennes¹⁸

Une autre étude réalisée au sein du CHU de Lille en 2014/2015 confirme qu'il existe une tendance à une adhésion moins bonne quand le nombre de prises quotidiennes est supérieur à 2¹⁷.

Tableau 6: Erreurs liées à la fréquence des prises quotidiennes¹⁷

Variables	Observant à 100%				OR	IC95%	p
	OUI		NON				
	n/N	%	n/N	%			
> 2 prises/jour	40/104	38,5	25/43	58,1	0,5	0,2-0,9	0,04

D'autres études réalisés en 1999²⁰ et 2012²¹ sur les principales infections bactériennes des voies respiratoires hautes et basses chez les enfants ont montré que l'adhésion a été meilleure pour des courtes durées de traitement et notamment pour une durée inférieure ou égale à 7 jours²¹.

Une simplification thérapeutique a aussi été proposée dans une étude analysant l'adhésion dans le traitement par pénicilline des angines à streptocoque et des otites moyennes aiguës : 81 % des patients étaient adhérents pour une durée de traitement de 5 jours contre 56 % pour une

durée de 10 jours.

Les macrolides, en particulier l'azithromycine, sont fréquemment associés significativement à une meilleure adhésion grâce à leurs courtes durées de traitement, comme le montrent les études réalisées en 2003, 2004 et 2005 pour le traitement de l'otite moyenne aigue chez les enfants²²⁻²⁵. Toutefois des résistances acquises au fur et à mesure des années rendent cette famille moins efficace contre les infections bactériennes les plus courantes chez l'enfant. C'est pourquoi les macrolides ne font plus partie des traitements de première intention dans la plupart de ces infections, et ce malgré leurs adhésions significativement supérieures aux autres familles d'antibiotiques.

D'une manière générale, toutes ces études ont prouvé que, pour **augmenter l'adhésion ou la compliance** au traitement antibiotique, et ainsi **améliorer l'observance**, il est recommandé de **minimiser le nombre de prises** quotidienne et de **diminuer le nombre de jours** d'administration.

Il convient néanmoins de respecter les recommandations en vigueur afin de permettre une guérison optimale des infections bactériennes, tout en limitant l'émergence des résistances vis à vis de ces dernières.

I.3.4 Méconnaissance du moment optimal d'administration

Conformément à ce qui est décrit dans le RCP, chaque antibiotique a un moment optimal d'administration. Celui ci dépend principalement de 2 critères : la biodisponibilité de la molécule active ainsi que la tolérance du médicament².

En cas de non respect du moment optimal d'administration, la biodisponibilité et la tolérance au médicament peuvent être altérées. Diminuer la tolérance d'un médicament peut provoquer une mauvaise observance du traitement.

Une étude au sein du CHU de Lille réalisé en 2014/2015, ayant choisi arbitrairement comme seuil d'adhésion acceptable le taux de 80%, a montré que ce dernier pouvait être diminué par les effets indésirables liés au médicament¹⁷.

Tableau 7: Causes de non-administration ¹⁷

Variables	Observant à 80%			
	OUI		NON	
	n/N	%	n/N	%
Causes de non administration				
- Effet(s) secondaire(s)	7/29	24,1	3/10	30

Il apparaît donc indispensable de minimiser les effets indésirables des antibiotiques en respectant leurs moments optimaux d'administration et ainsi diminuer les risques de mauvaise observance du traitement.

I.3.5 Difficultés de compréhension du traitement par les parents

Les traitements antibiotiques dispensés en ambulatoire aux enfants de moins de 6 ans seront administrés à ces derniers par des adultes, le plus souvent par leurs parents ¹.

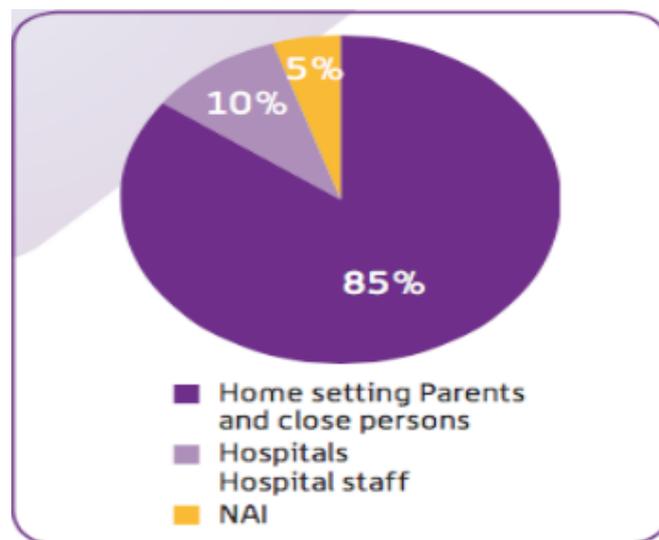


Figure 21: Personnes administrant le traitement ¹

Dans une étude précédemment évoquée en 2013, il a été démontré que la plupart des erreurs faites par les parents lors de l'administration d'un antibiotique à un enfant concernent le dispositif mesureur ¹:

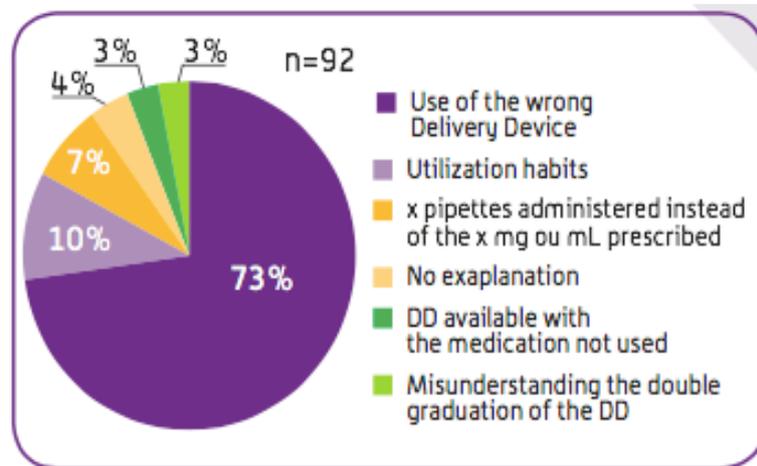


Figure 22: Types d'erreurs réalisées ¹

La littérature confirme l'importance du conseil des professionnels de santé concernant l'utilisation des dispositifs mesureur aux personnes administrant les médicaments :

Une étude réalisée en 2012 montre que la cuillère calibrée était la plus précise, produisant un volume moyen de 5 ml, tandis que la seringue pour administration orale présentait la plus petite variance. la variabilité accrue des cuillères en métal étalonnées ou métalliques peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage. L'éducation parentale pourrait améliorer la précision de mesure

26

I.4 Conséquences d'une administration inadaptée

L'ensemble des risques d'erreurs de dosages des antibiotiques oraux (liés aux dispositifs mesureurs, à la reconstitution et la conservation des formes buvables, aux erreurs de prescriptions) ainsi que les facteurs de risques pouvant altérer l'observance du traitement (liés au manque de palatabilité, au rythme et à la durée d'administration, à la méconnaissance du moment optimal

d'administration ou encore à des difficultés de compréhension du traitement par les parents) ont pour conséquences d'exposer le malade à un risque d'échec du traitement en cas de sous-dosage, mais aussi à la survenue d'effets indésirables en cas de sur-dosage et de favoriser l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Phénomène naturel et inéluctable jusqu'alors relativement limité, la résistance bactérienne aux antibiotiques est aujourd'hui un danger avéré pour l'ensemble de l'humanité. En effet, l'acquisition par les bactéries de mécanismes de défense contre les antibiotiques remet en question la capacité des systèmes de santé à soigner les infections, même les plus répandues. Depuis quelques années, l'antibiorésistance progresse de manière inquiétante dans le monde entier et dans le même temps, aucun antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action n'a été développé depuis vingt ans. Cette double réalité place désormais les sociétés modernes dans une situation de grande fragilité.

La résistance des bactéries aux antibiotiques a d'ores et déjà un impact considérable en santé publique. En France, selon l'étude Burden menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2015, 12 500 décès liés à une bactérie multi-résistante surviennent chaque année, pour 158 000 infections. Sans réaction de la communauté internationale, plus de dix millions de personnes pourraient mourir chaque année à cause de l'antibiorésistance en 2050 dans le monde ²⁷.

II Rôle de conseil du pharmacien d'officine pour optimiser l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants et nourrissons de moins de 6 ans en ambulatoire

II.1 Opinion pharmaceutique relative à la prescription

Face aux problèmes posés par l'administration des antibiotiques oraux en ambulatoire chez les enfants de moins de 6 ans, le rôle du pharmacien d'officine apparaît alors essentiel afin

d'optimiser le traitement.

Il convient tout d'abord de s'assurer de la qualité de la prescription en prenant connaissance de la pathologie traitée. En fonction de cette dernière, d'éventuelles allergies aux antibiotiques, et de l'état physiopathologique du malade, il faut vérifier la pertinence du choix de l'antibiotique par le médecin, et le contacter en cas d'incohérences afin d'adapter le traitement.

Ensuite, il convient de s'assurer de la cohérence de la posologie et de la durée du traitement vis à vis de la pathologie traitée, de l'âge et du poids de l'enfant. Attention, certains antibiotiques comme l'azithromycine ont une dose maximale à ne pas dépasser quel que soit le poids de l'enfant. Ainsi, elle est fixée à 500 mg par prise, ce qui correspond bien à 25 doses-poids de 20 mg d'azithromycine en une seule prise par jour.

Enfin, le pharmacien informera les parents sur le moment optimal d'administration du traitement en insistant sur l'importance de la régularité du rythme de prise.

Les erreurs de prescription peuvent concerner des posologies erronées provoquant ainsi une erreur de dosage :

CABINET MÉDICAL Docteurs N

Médecine générale - Médecine du sport

Tél. : 02 35

Dr F

Consultations tous les jours
sauf jeudi
19 h - 12 h et 18 h - 19 h 30
Rendez-vous

Dr I

Consultations
Lundi - Mercredi - Vendredi
Rendez-vous

K 13/3/17 Enfant

contexte : otite (enfant 3ans, 17kg) D
dose non conforme mais durée conforme -
appel médecin. passage à dossier
500 mg 3x1 fois pendant 5 jours.

3ans
17kg.

AMOXICILINE 250
1 cuill. mes 3 fois
5.
NIFURIC 250
1 par jour

01402281



N° RPPS 100



N° AM 761



N° RPPS 10X



N° AM 761041177

Membre d'une AUL, le règlement par chèque est accepté

Figure 23: Ordonnance 1

Sur cette ordonnance, le médecin généraliste a prescrit de l'amoxicilline 250 mg/5ml à la posologie de 1 cuillère mesure 3 fois par jour pendant 5 jours.

Nous sommes dans le contexte d'une otite chez un enfant de plus de 2 ans, les recommandations préconisent donc l'administration d'amoxicilline à la posologie de 80 à 90 mg/kg/jour pendant 5 jours.

Compte tenu du poids de l'enfant, il s'agit là d'un sous-dosage risquant d'entraîner un échec du traitement antibiotique et favorisant l'émergence de résistances.

Pour atteindre la posologie recommandée, il aurait fallu prescrire de l'amoxicilline 500 mg/5ml.

Les erreurs de prescription peuvent également concerner le dispositif mesureur :

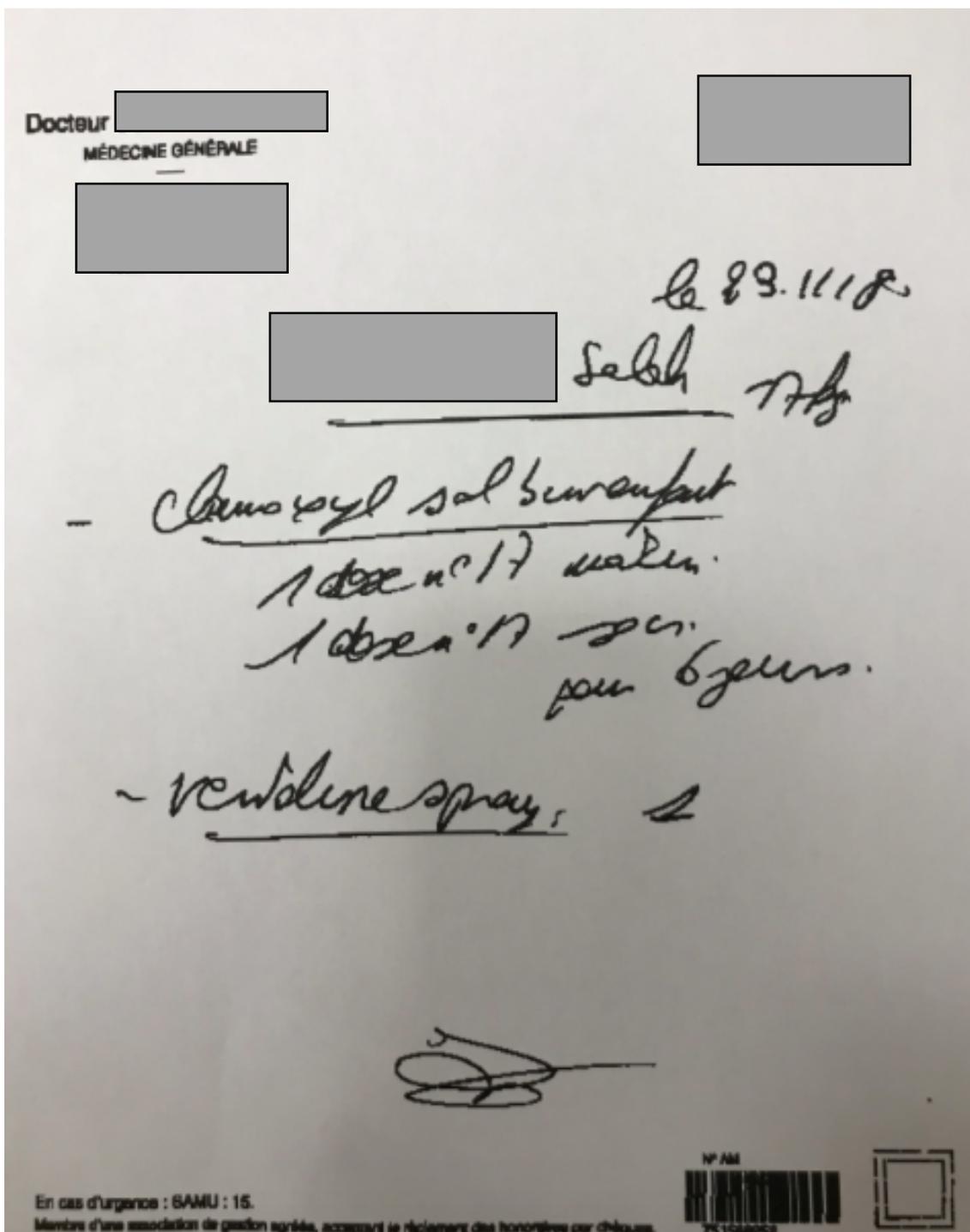


Figure 24: Ordonnance 2

Sur cette ordonnance, le médecin mentionne l'usage d'une pipette doseuse à utiliser en fonction du poids de l'enfant.

Or, le dispositif mesureur présent dans la boîte d'amoxicilline est une cuillère doseuse et non une pipette.

Il convient de préciser aux parents de l'enfant qu'il faut bien utiliser cette cuillère doseuse afin

d'administrer 5 ml de l'antibiotique prescrit, et non une pipette doseuse, conformément aux recommandations en vigueur.

Les erreurs de prescriptions peuvent aussi être dues à une absence de précision concernant l'utilisation du médicament :

Sur cette ordonnance, l'association amoxicilline/acide clavulanique a été prescrite à la posologie de 400 mg 3 fois par jour.

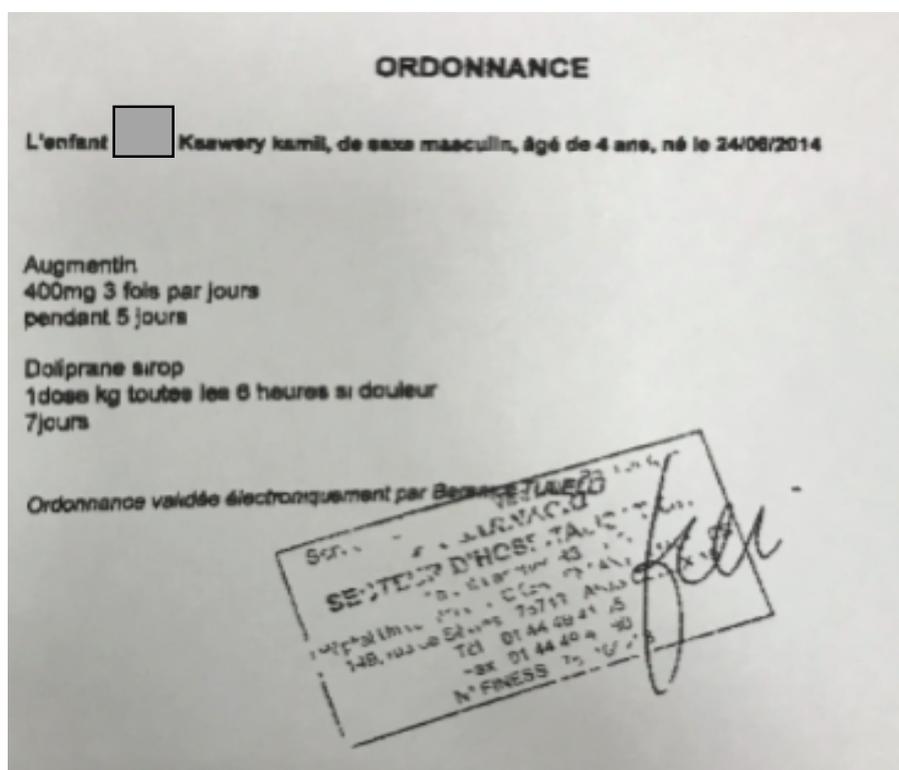


Figure 25: Ordonnance 3

Or, l'utilisation de ce médicament se fait avec l'utilisation d'une pipette dosée en fonction du poids de l'enfant, qui ne figure même pas sur l'ordonnance.

Face à cette situation, le pharmacien devra donc contacter le prescripteur afin qu'il précise le poids de l'enfant, permettant ainsi d'adapter la posologie pour permettre l'administration du médicament.

Enfin, il conviendra d'expliquer aux parents et aux administrateurs du traitement de l'enfant la manière d'utiliser le médicament afin qu'ils puissent lui administrer le traitement à la bonne posologie.

II.2 Conseils relatifs au mode d'emploi du médicament

II.2.1 Présentation du dispositif mesureur

Dans une étude réalisée en 2011, il a été établi qu'environ 1 participant sur 10 a mesuré des doses de médicament liquide présentant une erreur de volume supérieure à 10%. Or, les pharmaciens ont la possibilité de conseiller les patients ou des soignants concernant l'utilisation appropriée des instruments de mesure des médicaments liquide ²⁸.

Ainsi, face au nombre d'erreurs de dosage liés à une mauvaise utilisation du dispositif mesureur, l'ANSM rappelle que les professionnels de santé ont un rôle déterminant de conseil : Ils doivent notamment s'assurer de la bonne compréhension de la posologie et du mode d'administration des médicaments par le patient ou ses proches ¹⁵.

Il apparaît donc essentiel que, à chaque délivrance d'antibiotiques pédiatriques, le pharmacien d'officine explique aux administrateurs du traitement qu'à un médicament donné correspond un dispositif d'administration : les dispositifs ne sont pas universels et sont spécifiques du médicament avec lesquels ils ont été délivrés, et qu'il est nécessaire de toujours conserver le dispositif d'administration avec le médicament correspondant pour éviter toute confusion.

Il est recommandé à cette fin, et dans la mesure du possible, de regarder le dispositif d'administration avec le patient ou ses proches et de s'assurer de la bonne compréhension de ces derniers concernant son utilisation afin d'administrer la dose de médicament appropriée.

Dans certains pays, notamment dans la province du Québec au Canada, l'une des missions officielles du pharmacien d'officine est d'administrer un médicament par voie orale, topique sous-cutanée, intradermique ou intra-musculaire, ou par inhalation afin d'en démontrer l'usage approprié ²⁹.

Ainsi, pour les antibiotiques pédiatriques, cela permet au pharmacien d'officine de montrer aux

parents comment reconstituer le médicament et comment utiliser le dispositif mesureur afin d'éviter toute erreur.

En France, même si l'ANSM incite les pharmaciens sous forme de recommandations concernant les antibiotiques pédiatriques, à réaliser la même chose que ce qui est fait au Québec, le rôle du pharmacien concernant ces missions n'est pas aussi clairement établi. Cela pourrait constituer une piste d'évolution vers une approche plus clinique du métier, et ainsi éviter de nombreuses erreurs de dosage des médicaments en pédiatrie.

II.2.2 Modalités de la reconstitution et informations sur la conservation

De nombreux médicaments buvables se présentent sous la forme d'une poudre, à laquelle il faut ajouter de l'eau pour obtenir une solution ou une suspension. Ces traitements sont destinés surtout aux nourrissons et aux enfants.

Afin d'éviter toute erreur, il est essentiel que le pharmacien d'officine explique aux administrateurs du traitement les bons gestes pour reconstituer le médicament.

Ainsi, pour une bonne reconstitution du produit, il convient de procéder selon les étapes suivantes³⁰ :

- 1) Conserver toujours le médicament dans son emballage d'origine même après ouverture (la stabilité peut être modifiée par l'exposition à l'air, l'humidité, la lumière). Ne déconditionner le médicament qu'au dernier moment avant administration.
- 2) Vérifier la date d'expiration/ péremption avant toute utilisation
- 3) Si applicable, agiter le flacon avant utilisation (indispensable pour les suspensions)
- 4) Lors de la première utilisation :
 - Agiter et tapoter doucement le flacon, afin de libérer la poudre tassée dans le fond.



Figure 26: Image explicative pour la reconstitution 1

- Déboucher le flacon.
- Préparer à proximité de l'**eau non gazeuse, à température ambiante**. Celle du robinet convient très bien. Toutefois, il convient de la laisser couler quelques secondes avant utilisation. Ce geste évite d'employer de l'eau qui a stagné dans les tuyaux.
- Ajouter à la poudre le volume d'eau nécessaire. La méthode à employer varie selon les produits :

- Si le flacon porte un repère :

Dans ce cas, le niveau de l'eau à verser est indiqué par une flèche sur l'étiquette ou un trait sur la bouteille. Il faut alors ajouter de l'eau jusqu'aux deux tiers du niveau mentionné, et refermer bien le flacon, puis agiter immédiatement pendant une minute, en le retournant régulièrement pour obtenir un liquide homogène. Il convient ensuite de le laisser reposer une minute en position verticale puis d'ouvrir la bouteille avec précaution, et compléter le contenu avec de l'eau jusqu'au repère. Pour finir, il faut refermer le flacon et le secouer de nouveau durant une minute, en le retournant plusieurs fois.

- Si un gobelet doseur est fourni avec le médicament :

Il convient de remplir le gobelet d'eau jusqu'au trait de graduation puis de déboucher le flacon et y verser les deux tiers de l'eau. Il faut alors refermer la bouteille et l'agiter durant une minute, en la retournant régulièrement puis laisser reposer le mélange pendant une minute, en position verticale. Ensuite, il convient de déboucher le flacon avec précaution et compléter le contenu

avec l'eau restante puis de refermer le flacon et le secouer de nouveau pendant une minute, en le retournant plusieurs fois. Enfin, il est possible de se débarrasser du gobelet doseur.

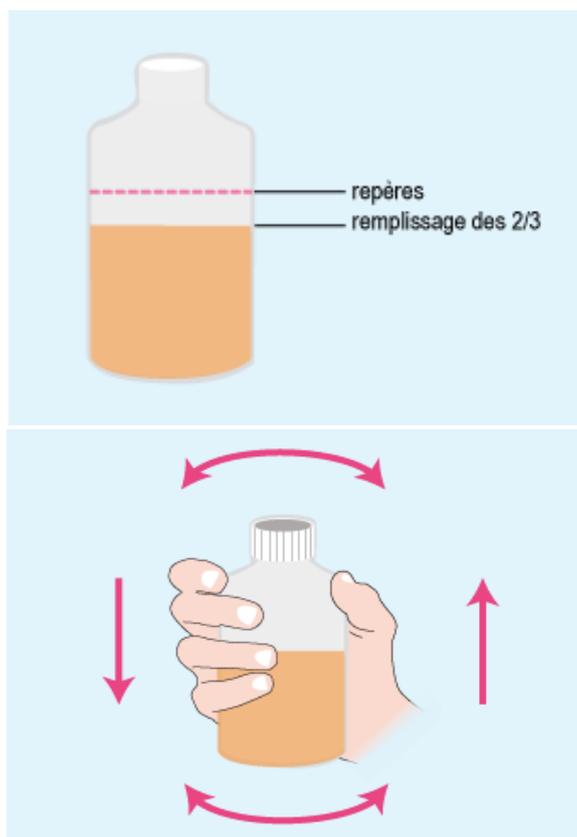


Figure 27: Images descriptives de la reconstitution 2

- 5) Consulter la notice pour connaître **la durée et la température de conservation** du médicament reconstitué. Dans tous les cas, le produit restant doit être jeté à la fin du traitement : ne le gardez pas pour une utilisation ultérieure.

Il convient de suivre les manipulations recommandées dans le RCP afin de reconstituer correctement les formes buvables et assurer ensuite leur bonne conservation.

Ainsi, à chaque délivrance d'antibiotiques pédiatriques, le pharmacien d'officine précisera aux patients ou aux administrateurs du médicament les conditions de conservation du médicament pour assurer sa stabilité.

Les durées de conservation mentionnées ci-après sont applicables uniquement pour les solutions, suspensions, sirops prêts à l'emploi ou reconstitués conservés dans leur emballage d'origine,

sous les conditions précisées et en respectant les bonnes pratiques de manipulation, incluant une consommation avant la date de péremption indiquée sur le médicament.

Une dilution supplémentaire implique une utilisation immédiate.

Il est à noter que les recommandations de durée de conservation peuvent être différentes entre génériques et médicament original mais également entre génériques de firmes différentes.

Ci dessous, l'exemple des antibiotiques les plus couramment prescrits ³¹ :

Tableau 8: Conditions de conservation des principaux antibiotiques

Médicaments	Conditions de stockage et conservation AVANT ouverture	Conditions et durée de conservation APRES ouverture et/ou reconstitution
Amoxicilline EG 250mg / 5ml 500 mg / 5ml	Température ambiante (15-25 °C)	7 jours Température maximale: 25 °C
Amoxicilline Sandoz 250mg / 5ml 500 mg / 5ml	Température ambiante (15-25 °C)	14 jours Température comprise entre 2 et 8 °C
Amoxicilline/ Acide clavulanique 100mg/12,5mg par ml Sandoz Nourrissons 30 ml Enfants 60 ml	Température ambiante (15-25 °C)	7 jours Température comprise entre 2 et 8 °C
ZITHROMAX® (Azithromycine) 40mg/ml 35,6 g ou 29,3 g de poudre pour suspension	Température inférieure à 30 °C	5 jours Température maximale: 25 °C
Clarithromycine 25 mg/ml Glé susp buv Fl/100ml Sandoz Clarithromycine 50 mg/ml Glé susp buv Fl/60ml Sandoz	Température entre 15 et 30 °C	14 jours Température maximale: 25 °C
Cefpodoxime Sandoz 40 mg/5 ml flacon de 50ml	Température inférieure à 25 °C	14 jours Température comprise entre 2 et 8 °C
FLAGYL® 4% (Métronidazole) 120 ml	Température inférieure à 30 °C	8 jours Température maximale: 30 °C
ORELOX® 40 mg/5 ml flacon de 50 ml	Température inférieure à 25 °C	14 jours Température comprise entre 2 et 8 °C
BACTRIM® (Cotrimoxazole) Susp buv nourrissons et enfants Flacon 100 ml	36 mois	RAS
JOSACINE®(Josamycine) 125 ou 250 ou 500 mg / 5 ml	RAS	7 jours

II.2.3 Conseils destinés à faciliter l'administration

Afin d'éviter toutes erreurs de dosages, il est important que le pharmacien conseille aux parents la manière la plus facile d'utiliser le médicament permettant une administration optimale.

Concernant les solutions ou suspensions buvables, il convient de suivre la procédure suivante³⁰.

- 1) Agiter bien le flacon.
- 2) Mesurer la dose à prendre. Pour cela, deux objets peuvent être fournis avec le médicament :

- **Une cuillère mesure**

La remplir jusqu'au bord et administrez le nombre de cuillerées correspondant à la prescription. Par exemple, s'il faut administrer 500 mg de médicament trois fois par jour, donnez deux cuillères-mesures de 250 mg à chaque prise. Par ailleurs, lavez la cuillère après chaque utilisation.



Figure 28: Utilisation d'une cuillère mesure

- **Une seringue doseuse graduée (pour les enfants)**

Elle sert à prélever la bonne quantité de médicament, soit directement dans le flacon, soit à travers un adaptateur à placer sur le goulot. Le plus souvent, les graduations correspondent au poids de l'enfant en kilogrammes.

Chacune d'elle indique alors la dose par prise, pour un enfant en fonction de son poids. Pour aspirer la dose requise, il convient de lever doucement le piston, sans laisser d'air à l'intérieur de la seringue. Puis placer l'extrémité de la seringue dans la bouche de l'enfant, à l'intérieur d'une joue. Ensuite, appuyer lentement sur le piston, pour que votre enfant ait le

temps d'avaler le produit, afin d'éviter tout risque de fausse route. Après chaque utilisation, rincez la seringue. Il est à noter enfin qu'elle ne doit pas être utilisée pour donner un autre médicament. En effet, sa graduation est spécifique au produit qu'elle accompagne.

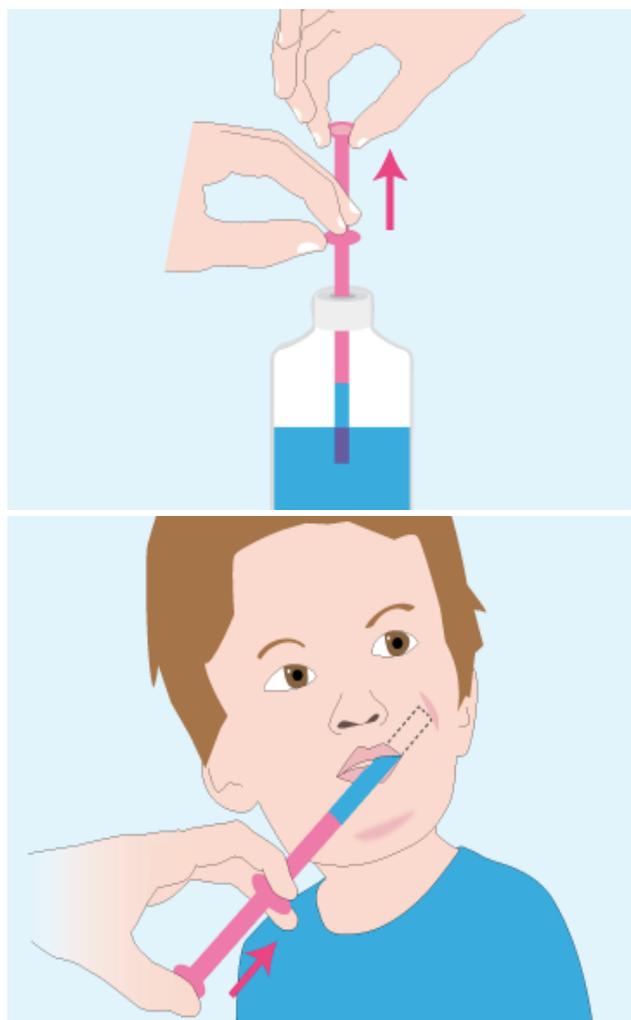


Figure 29: Utilisation d'une pipette doseuse

Concernant le RULID[®] à base de roxithromycine, comprimé pour suspension buvable, il est conseillé de mettre le demi-comprimé ou le comprimé dans la cuillère contenue dans l'étui, remplie d'eau et d'attendre 30 à 40 secondes que le comprimé se désagrège³¹.

Administrer la suspension à l'enfant et lui faire boire ensuite un peu d'eau.

Il est déconseillé de faire fondre le comprimé directement dans un verre d'eau ou un biberon afin d'éviter la perte de médicament contre les parois du récipient utilisé.

II.3 Conseils relatifs à l'observance

II.3.1 Informations relatives au moment optimal d'administration et à la durée du traitement

Conformément à ce qui est décrit dans le RCP, chaque antibiotique a un moment optimal d'administration. Celui-ci dépend principalement de 2 critères : la biodisponibilité de la molécule active ainsi que la tolérance du médicament².

Pour la plupart des antibiotiques, ce moment correspond à une prise pendant un repas.

Ces conditions de prise permettent de limiter les troubles digestifs liés à l'antibiothérapie et pour certains antibiotiques de majorer leur biodisponibilité.

C'est le cas de formes estérifiées de céphalosporines telles que le cefpodoxime proxétil. Il s'agit d'un bioprécusor à biodisponibilité augmentée, hydrolysé au contact des estérases intestinales en cefpodoxime qui est la forme active. La prise du cefpodoxime proxétil au cours des repas augmente le temps de contact avec les estérases intestinales et la biodisponibilité du cefpodoxime.

En revanche, certains antibiotiques ont une biodisponibilité qui se trouve diminuée par la prise au cours d'un repas.

Ainsi, il est recommandé la prise de la roxithromycine non pas au cours du repas mais 15 minutes avant de manger. La roxithromycine ayant une durée d'absorption très rapide inférieure à 15 minutes, toute interaction pouvant modifier sa biodisponibilité sera évitée en respectant son moment optimal d'administration³¹.

Quant à l'association amoxicilline/acide clavulanique, une prise en début de repas est préférable à une prise en cours de repas ; En effet : l'efficacité de l'acide clavulanique est meilleure lorsqu'elle est administrée à ce moment précis³¹.

Afin d'optimiser la tolérance et la biodisponibilité de l'antibiotique par voie orale, il apparaît donc essentiel que le pharmacien précise aux administrateurs du traitement le moment optimal de prise de ce dernier.

Celui-ci devra également s'assurer que le traitement soit pris en intégralité, en insistant sur l'importance de respecter la posologie prescrite (rythme de prise et durée d'administration), afin d'éviter l'échec thérapeutique et l'émergence de résistances bactériennes.

II.3.2 Vérification de l'adhésion des parents au traitement

Les traitements antibiotiques dispensés en ambulatoire aux enfants de moins de 6 ans seront administrés à ces derniers par des adultes, le plus souvent par leurs parents.

Les recommandations des professionnels de santé concernant les bonnes pratiques d'utilisation du médicament s'adressent donc aux parents, et il apparaît alors essentiel de s'assurer de la bonne compréhension du traitement par ces derniers afin d'éviter une mauvaise observance du traitement.

Ainsi, l'ANSM rappelle également que les professionnels de santé ont un rôle déterminant de conseil ¹⁵ :

Le pharmacien doit notamment s'assurer de la bonne compréhension de la posologie et du mode d'administration des médicaments par le patient ou ses proches.

CONCLUSION

Les problèmes posés par l'administration des antibiotiques oraux chez les enfants de moins de 6 ans en ambulatoire sont nombreux.

Les risques d'erreurs de dosages des antibiotiques oraux peuvent être liés aux dispositifs mesureurs non standardisés, à la reconstitution et la conservation des formes buvables, ainsi qu'aux erreurs de prescriptions.

Les facteurs de risque pouvant altérer l'observance du traitement sont le manque de palatabilité, le rythme et la durée d'administration, la méconnaissance du moment optimal d'administration et les difficultés de compréhension du traitement par les parents.

Ces risques peuvent avoir pour conséquences l'échec thérapeutique de l'antibiothérapie utilisée, la majoration des effets indésirables, et l'émergence de résistances bactériennes vis à vis des antibiotiques.

Face à ces dangers, le rôle de conseil du pharmacien d'officine apparaît alors essentiel pour optimiser l'administration de ces traitements dans la population pédiatrique.

Essentiel tout d'abord pour vérifier la prescription et déceler d'éventuelles erreurs relatives notamment à la posologie.

Essentiel ensuite pour fournir les informations relatives au mode d'emploi du médicament avec une présentation du dispositif mesureur, des modalités de la reconstitution, d'administration et de conservation.

Essentiel enfin pour optimiser l'observance en apportant des conseils relatifs au moment optimal d'administration, à la durée du traitement et vérifier l'adhésion des parents au traitement.

Même si les autorités ont conscience de ces problèmes et des risques engendrés par ces derniers les évolutions sont minimales.

Inciter les laboratoires pharmaceutiques à standardiser les dispositifs mesureurs afin de simplifier l'utilisation des antibiotiques pédiatriques et favoriser une approche plus clinique du métier de pharmacien d'officine, en lui permettant de modifier la forme, la dose, la quantité ou la posologie d'un antibiotique constitueraient deux axes d'évolution intéressants pour optimiser l'utilisation des antibiotiques par voie orale dans la population pédiatrique en ambulatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dahani, M., Durand, D., Cardona, F., Maison, P. & Falip, E. Management of Medication Errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs – The French Drug Agency. 1 (2013).
2. *Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie*. **23**, (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), 2016).
3. VIDAL. PANFUREX - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté* (2019). Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-opanfu01-PANFUREX.html>.
4. European Medicines Agency. Formulations of choice for the paediatric population. *European Medicines Agency* (2006). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population>.
5. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. in *Note for guidance on clinical of Medicinal products in the paediatric population* (ed. Eckstein, S.) 420–428 (Cambridge University Press, 2001). doi:10.1017/CBO9780511550089.060
6. Autret-Leca, E., Bensouda-Grimaldi, L., Guellec, C. L. & Jonville-Béra, A. P. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie.(2006).
7. *Development of Paediatric Medicines: Points to consider in formulation*.

- (2008).
8. *Pharmacopée européenne*. (EDQM / Conseil de l'Europe, 2013).
 9. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. (2011).
 10. Graham, S. & Turner, M. European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE). *Infant* 7, (2011).
 11. European Medicines Agency. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). *Comm. Hum. Med. Prod.* 14 (2014).
 12. Marek, E. & Kraft, W. K. Ethanol Pharmacokinetics in Neonates and Infants. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 76, 90–97 (2014).
 13. AFSSAPS. Liste des Excipients à Effet Notoire. (2009).
 14. AFSSAPS. *Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant*. 13 (2006).
 15. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de la santé, A. Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d'Information. (2013). Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information>.
 16. Berthe-Aucejo, A. *et al.* Evaluation of frequency of paediatric oral liquid

- medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch. Dis. Child.* **101**, 359–364 (2016).
17. Paluch-Leroy, A. Observance des antibiotiques dans les infections ORL et respiratoires de l'enfant : Etude OBSTINEZ. (Lille 2 Droit et Santé, 2016).
18. Wollner, A. *et al.* Acceptabilité, compliance et rythme d'administration des antibiotiques oraux chez l'enfant, en ambulatoire. *Arch. Pédiatrie* **18**, 611–616 (2011).
19. Cohen, R. *et al.* Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur. J. Pediatr.* **168**, 851–857 (2009).
20. Hoppe, J. E., Blumenstock, G., Grotz, W. & Selbmann, H. K. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18**, 1085–1091 (1999).
21. Altamimi, S. *et al.* Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004872 (2012). doi:10.1002/14651858.CD004872.pub3
22. Arrieta, A. *et al.* High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 3179–3186 (2003).
23. Cifaldi, M. A., Paris, M. M., Devcich, K. J. & Bukofzer, S. Parent-reported outcomes for treatment of acute otitis media with cefdinir or amoxicillin/clavulanate oral suspensions. *Paediatr. Drugs* **6**, 387–393 (2004).

24. Block, S. L. *et al.* Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **64**, 30–42 (2003).
25. Arguedas, A. *et al.* A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **24**, 153–161 (2005).
26. Beckett, V. L., Tyson, L. D., Carroll, D., Gooding, N. M. & Kelsall, A. W. Accurately administering oral medication to children isn't child's play. *Arch. Dis. Child.* **97**, 838–841 (2012).
27. *The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents.* (ECDC, 2009).
28. Ryu, G. S. & Lee, Y. J. Analysis of Liquid Medication Dose Errors Made by Patients and Caregivers Using Alternative Measuring Devices. *J. Manag. Care Pharm.* **18**, 439–445 (2012).
29. Duran, C. Le métier de pharmacien d'officine : comparaison entre la France et la province de Québec. (2019).
30. Assurance Maladie. Reconstituer un médicament buvable. *Ameli.fr* (2019). Available at: <https://www.ameli.fr/assure/sante/utiliser-medicaments/reconstituer-medicament-buvable>.

31. VIDAL. Comprendre les médicaments : l'information VIDAL pour tous.

EurekaSanté (2019). Available at:

<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments.html>.

ANNEXES

Annexe 1:

Recommandations relatives aux dispositifs doseur / d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses (hors produits homéopathiques)

Dans la suite de ce document, le terme "dispositif" sera utilisé et désignera à la fois les termes "dispositif doseur" et "dispositif d'administration".

- 1) **Principales recommandations à visée des laboratoires pharmaceutiques :**
- 2) **Un dispositif doit être fourni** pour chaque présentation de médicament sous forme buvable en conditionnement multidoses (**hors produits homéopathiques**).
- 3) Si plusieurs dispositifs d'administrations sont nécessaires au vu de la population cible ou d'une variabilité de la posologie, plusieurs présentations doivent être fournies afin d'éviter la présence dans un même conditionnement de dispositifs d'administrations différents. Le cas échéant, des éléments permettant la distinction entre les différentes présentations d'une même spécialité doivent être proposés.
- 4) **La dénomination de la spécialité** doit être apposée sur le dispositif d'administration (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique). Des dérogations pourront être accordées : lorsque la taille du dispositif ne permet pas l'inscription de l'ensemble des mentions, ou lorsqu'un médicament porte un nom de fantaisie, le nom du laboratoire pourra être supprimé, en revanche ce dernier est nécessaire lorsque le nom du médicament est composé de la DCI et du nom du laboratoire, la forme pharmaceutique pourra être supprimée lorsqu'une seule forme pharmaceutique liquide buvable en conditionnement multidoses est commercialisée. Il est à la charge du laboratoire d'ajouter sur le dispositif la forme pharmaceutique en cas de commercialisation d'une nouvelle forme pharmaceutique.
- 5) Le dispositif d'administration fourni doit être gradué dans **la même unité** que celle de la posologie recommandée dans le RCP et la notice du médicament et le conditionnement le cas échéant.
- 6) Le dispositif d'administration **doit permettre de prélever :**
- 7) La plus petite dose en fonction de la posologie du RCP
- 8) La plus grande dose en fonction de la posologie du RCP avec des graduations intermédiaires les plus précises possibles. Si la mesure de la dose maximale nécessite

d'utiliser plus de 2 fois le dispositif, un autre dispositif d'administration devra être proposé.

- 9) **Les graduations sur** le dispositif d'administration doivent être les plus précises possibles (particulièrement en cas d'index thérapeutique faible), clairement lisibles, visibles et non masquées lorsque le liquide est prélevé. La graduation peut être en relief sur le dispositif d'administration, ou imprimée sur celui-ci. Il est nécessaire que l'interprétation de l'échelle de graduation soit aisée : lisibilité des chiffres et des traits de graduation, distinction des intervalles de l'échelle. Il n'est pas recommandé d'utiliser de fraction pour l'échelle de graduation. Une seule unité de graduation doit être apposée sur le DA, les double ou triple unités de graduation sont à proscrire.
- 10) L'utilisation du médicament nécessitant une administration répétée, des instructions de nettoyage du dispositif d'administration doivent être incluses dans le RCP et la notice. La phrase type suivante peut être utilisée : « Après utilisation, refermer le [zone à compléter avec le nom du conditionnement primaire] bien rincer avec [eau ou autres modalités : à préciser] et sécher le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur]. Puis ranger immédiatement le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur] au sein de sa boîte dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur] des autres éléments de conditionnement du médicament (boîte, notice).
- 11) **Si une unité de mesure est abrégée** sur le dispositif d'administration, seules les abréviations correspondant aux normes internationales doivent être utilisées, explicitées et mentionnées dans les instructions d'utilisation.
- 12) **Les décimales mentionnées sur** le ou les dispositif(s) d'administration doivent être les plus claires possibles : apposer un zéro avant la virgule (« 0,4 » et non ",4") et éviter l'utilisation de zéros après («4» et non «4,0»)
- 13) Seuls les marquages nécessaires doivent être apposés sur le dispositif d'administration. Exemple : les graduations au delà de la posologie maximale recommandée dans le RCP en une prise sont considérées comme des marquages non nécessaires.
- 14) La présence du dispositif d'administration doit être signalée par un dessin / une illustration en représentant sa nature, apposé sur la face principale des conditionnements extérieur et primaire lorsque cela est possible. La dénomination du dispositif d'administration doit également être indiquée en utilisant des termes compréhensibles du grand public en évitant les termes imprécis comme « mesurette »

ou source d'erreurs médicamenteuses comme le terme « seringue » au lieu de « seringue orale ».

- 15) **Ajouter un ou des schéma(s) explicatif(s) sur le RCP, la notice et si possible le conditionnement extérieur pour favoriser la bonne compréhension et l'utilisation du dispositif d'administration.** Quand il existe deux dispositifs, l'un pour la reconstitution et l'autre pour l'administration ou la mesure de la dose, il est nécessaire de faire 2 schémas distincts. Ces instructions doivent tenir compte des différents scénarii d'administration. De plus, un schéma précis illustrant la position du liquide au regard de la graduation pour la dose à administrer doit être ajouté (ex : dessin du piston au regard de la graduation pour les seringues orales).
- 16) **Le dispositif d'administration ne doit s'employer qu'avec le médicament avec lequel il est inclus.** Un moyen d'y parvenir est de prévoir si possible un mécanisme pour fixer le dispositif d'administration au contenant du médicament ou un dispositif d'administration intégré. Dans tous les cas, une mention dans le RCP, la notice et si possible sur le conditionnement primaire ou secondaire, doit être incluse. Cette dernière doit indiquer que seul le dispositif administration fourni doit être utilisé avec le médicament particulier avec lequel il est inclus.
- 17) Ajouter une mention dans la notice et le RCP précisant que le dispositif d'administration doit être éliminé en même temps que le contenant du médicament en complément de la phrase réglementaire suivante : RCP: «<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>
- 18) Notice : <Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout <ou avec les ordures ménagères>. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.> Les phrases types suivantes peuvent être utilisées :
- 19) s'il existe un dispositif pour la reconstitution : « Jeter [zone à compléter avec le nom du dispositif de reconstitution] après la reconstitution ».
- 20) pour le dispositif d'administration : « Une fois votre traitement terminé, rappez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées y compris le [zone à compléter avec le nom du dispositif d'administration] ainsi que le flacon pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament. »
- 21) Les dispositifs d'administration des spécialités appartenant à un groupe générique (princeps – médicaments génériques) doivent posséder des unités de mesure

identiques.

22) De façon générale, il est recommandé de ne pas utiliser de flacon compte-gouttes.

Lorsque la posologie minimale en une seule prise est toujours supérieure à 10 gouttes conformément aux données de l'AMM, l'utilisation du flacon compte-gouttes est à proscrire.

23) Les dispositifs d'administration orale ne doivent pas permettre l'adaptation d'une aiguille.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

Louis FAURE

Spécificités des modalités d'administration des antibiotiques destinés aux enfants de moins de 6 ans par voie orale en ambulatoire -Rôle du Pharmacien d'officine lors de leur délivrance.

Th. D. Pharm., Rouen 2019, 104 p.

RESUME :

Dans la littérature, il a été mis en évidence une augmentation des erreurs médicamenteuses ces dernières années. Ces erreurs concernent majoritairement les enfants et sont souvent liées à un mésusage du médicament. Les antibiotiques font partie des médicaments les plus fréquemment utilisés dans la population pédiatrique. Face à l'augmentation inquiétante du phénomène de résistance bactérienne aux traitements antibiotiques, il apparaît essentiel de diminuer les erreurs médicamenteuses en antibiothérapie pédiatrique. Les risques d'erreurs de dosages des antibiotiques oraux peuvent être liés aux dispositifs mesureurs non standardisés, à la reconstitution et la conservation des formes buvables, ainsi qu'aux erreurs de prescriptions. Les facteurs de risque pouvant altérer l'observance du traitement sont le manque de palatabilité, le rythme et la durée d'administration, la méconnaissance du moment optimal d'administration et les difficultés de compréhension du traitement par les parents. Dans ce contexte, nous avons choisi d'expliquer le rôle essentiel du Pharmacien d'officine lors de la délivrance des antibiotiques oraux pour les enfants de moins de 6 ans pour optimiser l'utilisation de ces derniers.

MOTS CLES : Pharmacie d'officine - Antibiotiques pédiatriques - Infectiologie pédiatrique - Iatrogénie pédiatrique - Galénique pédiatrique - Dispositifs mesureurs

JURY :

Président : Mme SKIBA Malika, Maitre de Conférences

Membres : Mme THARASSE Christine, Maitre de Conférences

Mme L'HEGARET Anne Solène, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 19/11/2019