

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 6 février 2012

Par Mathilde DELECOUR

**Problèmes posés par l'administration des
médicaments en cardiologie infantile**
- Exemple de la warfarine -

Membres du jury :

Président : Monsieur BONTE J-P, Professeur des Universités et praticien hospitalier, Université de Lille 2

Assesseur(s) : Madame SIEPMANN F, Maître de conférences, Université de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : BRICE Sylvie, Pharmacien hospitalier, CHRU de Lille

PIN-LEMIRE Sophie, Docteur en pharmacie

**Problèmes posés par
l'administration des
médicaments en
cardiologie infantile
Exemple de la warfarine**



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**Université Lille 2
Droit et Santé**

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Vice- présidents :

Professeur Christian SERGHERAERT
Professeur Véronique DEMARS
Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
Professeur Régis MATRAN
Professeur Salem KACET
Professeur Paul FRIMAT
Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Patrick PELAYO
Madame Claire DAVAL
Madame Irène LAUTIER
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Rémy PAMART
Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Secrétaire général :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Assesseurs :

Chef des services administratifs :

Professeur Luc DUBREUIL
Professeur Damien CUNY
Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie

M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Mon travail de thèse achevé, c'est avec plaisir que je souhaite remercier les personnes qui m'ont aidé tout au long de son élaboration.

Je remercie tout d'abord Monsieur BONTE pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour son soutien au cours de ces six années d'études.

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans les précieux conseils de Mlle BRICE, qui non seulement m'a orientée sur ce sujet de thèse, mais m'a également accompagnée avec confiance. Je la remercie pour la patience dont elle a fait preuve à mon égard, pour le temps qu'elle a accordé à l'accomplissement de ce travail et pour avoir accepté de juger cette thèse.

Je souhaite adresser à Mme SIEPMANN mes remerciements tout particuliers pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et de siéger dans le jury.

Je remercie Sophie pour l'attention qu'elle a consacrée à mon travail et pour avoir accepté d'être présente dans mon jury de thèse.

Mes remerciements vont également aux membres du service de cardiologie infantile du CHRU de Lille et aux membres du préparatoire de la pharmacie du CHRU de Lille pour leur accueil. Je remercie tout particulièrement Mr BERNERON (pharmacien hospitalier) et Sophie VERPLANCKE (technicienne à la pharmacie du CHRU) pour leur aide dans la réalisation des manipulations.

Enfin, comment ne pas offrir tous mes remerciements et toute ma gratitude à ma famille, à mon compagnon et à mes amis. C'est également grâce à eux que je peux aujourd'hui conclure cette thèse. Je remercie mes parents pour leur soutien et pour m'avoir donné la liberté nécessaire à mon épanouissement, et Louis qui a été tant présent pour me soutenir, me conseiller et me comprendre, que cette thèse témoigne de mon respect et de tout mon amour.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE	15
1.1 CONSTATS	15
1.1.1 Définition d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) ...	15
1.1.2 Définition d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	16
1.1.2.1 L'ATU de cohorte	16
1.1.2.2 L'ATU nominative.....	16
1.2 PLANS D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE (PIP)	17
1.2.1 Directive européenne.....	17
1.2.2 Le comité européen pédiatrique	18
1.2.3 Organisation à l'échelle nationale	19
1.2.4 Procédures d'autorisation de mise sur le marché et récompenses	19
1.2.4.1 Incitation financière.....	19
1.2.4.2 Exclusivité commerciale et extension de la protection	20
1.2.4.3 Meilleure information sur les médicaments pédiatriques.....	21
1.2.5 Les plans d'investigation pédiatriques	22
1.2.6 Réalisation des essais cliniques chez l'enfant (6)	22
1.2.6.1 Etudes cliniques en pédiatrie	22
1.2.6.2 Ethique chez l'enfant	23
1.2.6.3 Réseau européen pour les essais cliniques.....	24
1.2.6.4 Au niveau national.....	24
1.3 SOLUTIONS.....	25
1.3.1 AMM pédiatrique	25
1.4 BONNES PRATIQUES DE PREPARATION (10)	26
1.4.1 Quelques points concernant les préparations	26
1.4.2 Eléments relatifs aux matières premières.....	27
1.4.3 A propos du personnel.....	27
1.4.4 Concernant les locaux et le matériel.....	28

PARTIE 2 : L'UTILISATION DES ANTI VITAMINES K EN PEDIATRIE

29

2.1	LA POPULATION PEDIATRIQUE	29
2.1.1	Spécificités de la population pédiatrique	29
2.1.1.1	Classification de la population pédiatrique selon la FDA	29
2.1.1.2	Différences de pharmacocinétique (13)	30
2.1.1.3	Particularités pharmacodynamiques en pédiatrie	33
2.1.1.4	Conséquences sur la mise à disposition du médicament	33
2.1.2	Utilisation des anticoagulants oraux en pédiatrie	34
2.1.2.1	Les anticoagulants oraux utilisés en France	34
2.1.2.2	L'hémostase pendant l'enfance	35
2.1.2.3	Indications des anticoagulants oraux dans la population pédiatrique	37
2.2	EXEMPLE DE LA WARFARINE	39
2.2.1	Pharmacologie de la warfarine	39
2.2.1.1	Mécanisme d'action	39
2.2.1.2	Pharmacocinétique	39
2.2.1.3	Effets indésirables	40
2.2.1.4	Contre-indications et précautions d'emploi	40
2.2.1.5	Surveillance biologique	41
2.2.2	Interactions	43
2.2.2.1	Médicamenteuses	43
2.2.2.2	Alimentaires et métaboliques	45
2.2.2.3	Affections intercurrentes	45
2.2.2.4	Renforcer le contrôle de l'INR	45
2.2.2.5	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient sous AVK	46
2.2.3	Conduite à tenir en cas de surdosage en warfarine	46
2.2.3.1	Surdosage asymptomatique ou hémorragie non grave	46
2.2.3.2	Hémorragie grave	47
2.3	L'ADMINISTRATION DE LA WARFARINE AUX ENFANTS	47
2.3.1	Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant	47
2.3.1.1	Problèmes liés à la forme galénique	48

2.3.1.2	<i>Problèmes liés à la réalisation du mélange.....</i>	<i>50</i>
2.3.2	Cas de la warfarine	51
2.3.2.1	<i>Absence de dosage adapté.....</i>	<i>51</i>
2.3.2.2	<i>Administration par les infirmières.....</i>	<i>53</i>
PARTIE 3	: ETUDE PERSONNELLE SUR LA WARFARINE	56
3.1	OBSERVATIONS EN CARDIOLOGIE INFANTILE AU CHRU DE LILLE.....	56
3.1.1	Formes liquides	57
3.1.2	Dilutions pédiatriques	57
3.1.3	Comprimés pour lesquels il n'existe pas de dilutions pédiatriques	57
3.2	MATERIELS ET METHODE DE DOSAGE.....	58
3.2.1	Matières premières utilisées	58
3.2.2	Réalisation des mélanges conformément aux pratiques des infirmières	59
3.2.2.1	<i>A partir des gélules de warfarine</i>	<i>59</i>
3.2.2.2	<i>A partir des comprimés de warfarine.....</i>	<i>59</i>
3.2.3	Préparation des solutions à doser	61
3.2.3.1	<i>Solubilité de la warfarine</i>	<i>61</i>
3.2.3.2	<i>Validation des lots de gélules</i>	<i>61</i>
3.2.3.3	<i>Solutions de warfarine dans du G30</i>	<i>61</i>
3.2.4	Dosages par Chromatographie liquide haute performance (CLHP) 62	
3.2.4.1	<i>Rappels sur la CLHP</i>	<i>62</i>
3.2.4.2	<i>Réalisation d'une gamme étalon</i>	<i>63</i>
3.2.4.3	<i>Dosage de la warfarine.....</i>	<i>63</i>
3.3	RESULTATS ET INTERPRETATION	65
3.3.1	Jour 1 (mise en place de la méthode)	65
3.3.1.1	<i>Préparations réalisées pour obtenir un mélange dosé à un milligramme en warfarine</i>	<i>66</i>
3.3.1.2	<i>Préparations pour un mélange à trois milligrammes en warfarine</i>	<i>66</i>
3.3.2	Jour 2	67
3.3.2.1	<i>Solutions de warfarine dosées à un milligramme</i>	<i>67</i>
3.3.2.2	<i>Solutions de warfarine dosées à trois milligrammes.....</i>	<i>68</i>

3.3.3 Jour 3	69
3.3.3.1 Solutions de warfarine dosées à un milligramme	69
3.3.3.2 Solutions de warfarine dosées à trois milligrammes	70
3.3.4 Synthèse des trois jours de manipulations.....	71
3.4 DISCUSSION.....	72
3.4.1 Analyse des problèmes rencontrés	72
3.4.2 Solutions envisageables	74
CONCLUSION	77
ANNEXES.....	78
BIBLIOGRAPHIE.....	81

LISTE DES ABREVIATIONS LES PLUS FREQUENTES

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

EMA : Agence Européenne du Médicament (European Medicines Evaluation Agency)

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

PUMA : Autorisation de mise sur le marché en vue d'un Usage Pédiatrique

RIPPS : Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

AVK : Anti Vitamine K

INR : International Normalized Ratio

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

G 30 : Solution de glucose à 30%

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma de l'hémostase

Figure 2 : Chromatogramme de la warfarine matière première

Figure 3 : Chromatogramme d'un mélange dosé à 3 mg en warfarine, réalisé à partir d'un comprimé selon la méthode 2

Figure 4 : Jour 1 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons

Figure 5 : Jour 2 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons avec leurs écarts-types

Figure 6 : Jour 3 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons

Figure 7 : Teneurs moyennes en warfarine sur les trois jours

Tableau 1 : Classification de la population pédiatrique selon la FDA

Tableau 2 : Classification de la population pédiatrique selon le comité des médicaments à usage humain

Tableau 3 : Rythme des mesures d'INR

Tableau 4 : Doses de warfarine en mg/kg/j chez l'enfant en fonction de l'âge

Tableau 5 : Exemples de doses de warfarine en mg pour différents enfants

Tableau 6 : Nombre d'administrations de certains médicaments lors de son passage en cardiologie infantile

Tableau 7 : Synthèse des résultats

INTRODUCTION

Dans la pratique médicale il existe un domaine complexe et en grande partie inexploré, celui de l'adaptation de la médication et de la posologie au vécu particulier du malade, en fonction de son âge, de son poids, de son sexe, de son passé médical, de ses autres pathologies, de ses allergies, de sa sensibilité à telle ou telle molécule, de ses addictions.

Le praticien est amené à des solutions moyennes, avec des approximations et des réajustements. Le cas est plus net et plus général encore avec la médication de l'enfant, à cause de la rareté des médicaments adaptés à cet âge de la vie.

Cette étude est basée sur des observations faites au cours de mes stages de cinquième année d'étude de pharmacie. Durant ces stages au préparatoire de la pharmacie centrale du CHRU de Lille, j'ai eu l'opportunité de me rendre dans le service de cardiologie infantile du CHRU où j'ai pu observer personnellement les problèmes posés par cette situation. J'ai souhaité en développer certains aspects dans ce travail.

Nous serons donc amenés à examiner la réglementation pharmaceutique, en particulier dans le domaine de la pédiatrie. Pour illustrer cet état des lieux, nous approfondirons l'utilisation, chez l'enfant, des anti vitamines K, choisis en raison de leur marge thérapeutique très faible, et nous terminerons par une étude plus personnelle sur la warfarine.

PARTIE 1 : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

1.1 Constats

En l'absence de spécialités pharmaceutiques destinées à l'usage pédiatrique, les médecins prescrivent souvent des médicaments aux enfants hors des termes du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), dans des conditions non prévues par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1.1.1 Définition d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour pouvoir commercialiser un médicament, les industriels doivent préalablement déposer un dossier de demande d'AMM à l'autorité compétente : l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en cas de procédure nationale ; l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) en cas de procédure centralisée.

L'AMM est obtenue si elle répond à trois exigences : la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité** de la spécialité pharmaceutique. Cette évaluation se fait en quatre étapes : elle nécessite l'établissement d'un dossier pharmaceutique, d'un dossier toxicologique, d'un dossier pharmacologique, suivis de la réalisation d'essais cliniques.

Dans tous les pays où elle a été évaluée, la prescription hors AMM est très fréquente chez l'enfant et cela dans toutes les structures de soin : réanimation, néonatalogie, chirurgie, pédiatrie ambulatoire. Une étude, datée d'octobre 2008 réalisée sur l'utilisation des psychotropes en pédiatrie dans un hôpital universitaire, a révélé que sur 1629 prescriptions chez 462 patients, 68% des prescriptions étaient hors AMM (1).

Selon les données de l'AFSSAPS, plus de 40% des préparations hospitalières qui lui ont été déclarées concernaient un usage pédiatrique, ce qui illustre bien le manque de spécialités pharmaceutiques adaptées à l'enfant. L'AFSSAPS précise néanmoins que certaines de ces préparations pourraient être remplacées par des spécialités disponibles ayant une AMM ou au moyen d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (2).

1.1.2 Définition d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Il existe deux types d'Autorisation Temporaire d'Utilisation :

1.1.2.1 *L'ATU de cohorte*

Elle est accordée à la demande de l'exploitant du médicament lorsque l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées après l'étude des résultats des essais cliniques auxquels il a été procédé, en vue d'une AMM, ou lorsqu'une demande d'AMM va être déposée dans un délai déterminé.

Les ATU de cohorte se conçoivent essentiellement comme des anticipations d'AMM.

1.1.2.2 *L'ATU nominative*

C'est une autorisation délivrée à la demande du médecin traitant lorsque le médicament est destiné à des malades nommément désignés, dès lors que l'efficacité et la sécurité pharmaceutique sont présentes et qu'un bénéfice réel est escompté pour le malade.

Décidée par le prescripteur, la demande d'ATU nominative est transmise à l'AFSSAPS par le pharmacien gérant de la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur).

Une étude réalisée au niveau européen par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et publiée en décembre 2010 donne les résultats suivants pour la France :

En 2007, les enfants représentaient 24% du nombre total de patients traités avec des produits sous ATU. Les plus cités étant les anti-infectieux pour un usage systémique et les antiépileptiques.

Concernant les utilisations hors AMM, en 2007 et 2008, 44% et 48% des préparations extemporanées réalisées en milieu hospitalier étaient destinées à un usage pédiatrique. Les données récoltées sur la période de juillet à décembre 2008 montrent que sur un total de 60086 prescriptions chez 5106 enfants, 15466 étaient hors AMM, ce qui représente 25,7% des prescriptions (3).

On retrouve le même constat en médecine de ville.

1.2 Plans d'investigation pédiatrique (PIP)

1.2.1 Directive européenne

L'absence de médicaments spécifiquement conçus et mis au point pour répondre aux besoins thérapeutiques de la population pédiatrique est un problème de dimension mondiale.

Un peu d'histoire : aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a dans un premier temps incité les fabricants à rassembler des informations concernant l'utilisation pédiatrique sur des médicaments déjà commercialisés. En 1997 une loi a été adoptée (*Pediatric Rule*). Elle implique que tous les nouveaux médicaments doivent être étudiés dans la population pédiatrique. Cette loi a été suivie en Janvier 2002 par le *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) autorisant la FDA à demander la réalisation d'essais cliniques chez les enfants pour des médicaments déjà commercialisés. De plus, la demande d'enregistrement de tout nouveau médicament doit avoir fait l'objet d'études pédiatriques, à moins que le promoteur n'en ait été exonéré. En contrepartie, les firmes obtiennent certains avantages (exclusivité commerciale, exonération de redevance...). Ces mesures ont permis l'octroi d'une AMM pédiatrique à de nombreux médicaments.

L'Union européenne s'est inspirée du système mis en place aux Etats-Unis, après qu'une enquête réalisée en 1973 ait révélé que 78% des médicaments utilisés chez les enfants étaient contre-indiqués pour cet âge ou bien présentaient un manque d'information quant à leur usage en pédiatrie (4).

Le 12 décembre 2006, l'Union européenne a adopté un nouveau texte concernant la mise sur le marché des médicaments pédiatriques. Ce règlement a pour objectif d'inciter les industriels à développer des médicaments destinés à une catégorie de patients jusque là délaissée, la population pédiatrique. En Europe, les enfants de moins de 16 ans représentent 20% de la population (5), ce qui correspond à environ 75 millions de personnes, mais la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie ne sont pas adaptés à cet âge.

Ce nouveau règlement européen (N°1901/2006) en rapport avec les médicaments chez l'enfant est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Ses principaux buts sont :

- De faciliter le développement et l'accès aux médicaments destinés aux enfants
- D'assurer une recherche clinique de qualité
- D'améliorer la mise à disposition d'informations concernant leur utilisation chez l'enfant

Par cet arrêté, l'Union Européenne espère améliorer la santé et la qualité de vie des enfants en Europe, en garantissant que les nouveaux médicaments pédiatriques ainsi que ceux qui sont déjà commercialisés seront pleinement adaptés à leurs besoins spécifiques.

Les principales mesures de ce règlement sont les suivantes :

- Obligation d'établir un **Plan d'Investigation Pédiatrique** (PIP) pour tout nouveau médicament soumis au Comité Pédiatrique de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Une récompense financière sera accordée aux firmes pharmaceutiques qui s'engagent à développer des médicaments adaptés à cette population.
- Soutien au développement d'un réseau européen d'investigation clinique dans le domaine de la pédiatrie.
- Amélioration de l'accès du public à diverses informations concernant ces thérapeutiques.

1.2.2 Le comité européen pédiatrique

Un Comité européen pédiatrique a été créé au sein de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour contribuer à l'application de ce règlement. Il est chargé d'émettre des conseils sur les questions liées aux médicaments pédiatriques, de fournir des avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des spécialités destinées à l'usage pédiatrique, d'évaluer et d'approuver les plans d'investigation pédiatrique des entreprises ainsi que d'examiner les demandes de dérogation et de report y afférent. Le plan d'investigation pédiatrique est le document sur lequel doivent reposer le développement et l'autorisation de médicaments pédiatriques. Il doit contenir un calendrier détaillé et décrire les mesures proposées en vue de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique.

Le comité pédiatrique doit examiner les avantages thérapeutiques provenant des études sur des enfants et s'assurer que les études inutiles sont évitées. Il doit également veiller à ce que

la mise à disposition de médicaments destinés à d'autres populations ne soit pas retardée en raison des exigences appliquées aux études sur la population pédiatrique.

1.2.3 Organisation à l'échelle nationale

En France, l'AFSSAPS a mis en place une nouvelle organisation :

- Une cellule des médicaments pédiatriques
- Un comité d'orientation pédiatrique (qui contribue à assurer la sécurité d'utilisation des médicaments pédiatriques tout en améliorant la qualité des soins thérapeutiques)
- Un groupe de travail pédiatrique pluridisciplinaire (31 experts qui se réunissent chaque mois) pour évaluer les PIP.

Au niveau européen, plus de 300 dossiers par an ont été soumis au Comité Pédiatrique Européen (2). Un tiers a été approuvé ; un tiers a été retiré et un tiers des médicaments étudiés n'avaient pas d'utilité en pédiatrie. Très peu de dossiers ont obtenu une réponse négative.

La France, très impliquée dans l'évaluation des PIP a été rapporteur pour 234 dossiers de 2007 à 2010. Elle figure à ce jour au rang des trois premiers pays quant au nombre de dossiers étudiés.

1.2.4 Procédures d'autorisation de mise sur le marché et récompenses

Pour inciter les industriels à intensifier le développement des médicaments à usage pédiatrique, le règlement européen a garanti en contrepartie une incitation financière, la protection du marché, et une meilleure information sur ces médicaments. (4)

Le règlement concerne les médicaments en cours de développement mais non encore autorisés, ceux qui sont autorisés et protégés par un certificat complémentaire de protection ou par un brevet, ainsi que ceux qui sont autorisés mais non protégés.

1.2.4.1 Incitation financière

Dès 2003, afin de favoriser la mise sur le marché des médicaments pédiatriques, la France a adopté dans le cadre d'un accord entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les entreprises du médicament, deux mesures, anticipant ainsi la mise en place du

règlement européen alors en préparation. Il faut savoir que cette catégorie de médicaments échappe au système de régulation financière annuelle. En effet, tous les ans, le CEPS fixe un taux d'évolution des ventes de l'ensemble du marché des médicaments remboursables. Si l'évolution des ventes annuelles pour une classe de médicaments est supérieure aux taux fixés par le comité, les entreprises exploitant ce médicament doivent verser une remise.

La première mesure consiste à faire bénéficier d'une exonération de remise les médicaments pédiatriques appartenant à la liste des besoins établie par l'AFSSAPS.

La deuxième mesure porte sur la fixation des prix des médicaments pédiatriques remboursables. Les prix sont négociés par voie conventionnelle avec le CEPS.

Celui-ci prend en compte différents paramètres parmi lesquels se trouve l'amélioration en termes de service médical rendu, qu'apporte un médicament comparé aux autres médicaments disponibles sur le marché.

Cette amélioration est évaluée par la commission de transparence selon une échelle graduée de 1 à 5. Or, le CEPS s'engage à placer les médicaments pédiatriques à un niveau supérieur d'un rang par rapport à celui qui leur est accordé par la Commission de Transparence.

1.2.4.2 Exclusivité commerciale et extension de la protection

Lorsque toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique auront été réalisées, elles seront mentionnées dans l'AMM. La mise en œuvre de ces mesures servira de base à l'octroi de récompenses dont les entreprises pourront bénéficier en cas de conformité. Ces récompenses varieront en fonction de la catégorie du médicament concerné :

- *Médicaments n'étant plus couverts par un brevet* : ils pourront faire l'objet d'une nouvelle AMM en vue d'un usage pédiatrique et bénéficier d'une nouvelle exclusivité de 10 ans. On appelle ce type d'autorisation une « **autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique** » (PUMA).
- *Nouveaux médicaments et médicaments couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection (CCP)* : une prorogation de CCP de six mois sera accordée si toutes les mesures recommandées dans le PIP sont respectées.
- *Médicaments orphelins* : ils bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans, qui sera portée à douze ans si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage pédiatrique sont respectées.

1.2.4.3 Meilleure information sur les médicaments pédiatriques

Le règlement 1901/2006 vise à améliorer les informations disponibles concernant l'usage des médicaments au sein de la population pédiatrique aussi bien auprès des industriels et des professionnels de santé que des patients et de leur famille.

L'Agence européenne, en particulier le Comité Pédiatrique Européen, joue un rôle de conseiller auprès des promoteurs sur la conduite des essais précliniques et cliniques nécessaires, afin de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Cette aide au développement se traduit par une assistance scientifique et un soutien technique apportés aux industriels. Il appartient également à ce comité de dresser un inventaire des besoins thérapeutiques de la population pédiatrique pour déterminer les priorités de la recherche.

En France, au sein de l'AFSSAPS, un Comité d'Orientation Pédiatrique a été créé. Il a pour but de donner son avis sur toute question relative au développement et à l'utilisation des médicaments destinés aux enfants, d'en établir les priorités en matière de développement et de mise sur le marché.

Pour mieux informer les patients, le règlement prévoit une meilleure identification des produits et il insiste sur la nécessité de rendre publics les essais cliniques réalisés chez l'enfant.

Lors de l'octroi d'une AMM, lorsque la demande comprend une ou plusieurs indications pédiatriques sur la base d'études réalisées conformément au PIP, les résultats de ces études doivent être inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et si l'information est jugée pertinente pour le patient, sur la notice du médicament.

1.2.5 Les plans d'investigation pédiatriques

Le PIP « décrit toute mesure qui sera éventuellement prise en vue d'adapter la formulation du médicament de façon à rendre l'utilisation de celui-ci plus acceptable, plus facile, plus efficace ou plus sûre pour les enfants » (4).

C'est une nouvelle condition à l'obtention de l'AMM qui a pour but d'obliger les industriels à développer les médicaments pédiatriques. Cependant un certain nombre de dérogations sont prévues pour ne pas retarder la mise à disposition des médicaments à d'autres populations.

L'obligation de présenter des résultats d'études pédiatriques est étendue aux médicaments déjà autorisés dans l'Union Européenne.

Les dérogations et reports aux PIP sont les suivants :

- Garantie insuffisante
- Maladie n'existant que chez l'adulte
- Pas de bénéfices thérapeutiques importants

Certains médicaments sont exclus des PIP : les médicaments génériques, les médicaments homéopathiques, les médicaments à base de plantes et les médicaments d'usage médical bien établi.

1.2.6 Réalisation des essais cliniques chez l'enfant (6)

1.2.6.1 Etudes cliniques en pédiatrie

L'essai thérapeutique sert à démontrer scientifiquement l'efficacité du médicament pour une pathologie précise ainsi qu'à évaluer sa sécurité d'emploi.

Un argument important en faveur des essais cliniques chez l'enfant concerne le fait que des médicaments traitant des pathologies exclusivement pédiatriques ne peuvent être évalués que sur cette population.

Des études cliniques sont donc indispensables. L'enfant présente des caractéristiques pharmacocinétiques particulières en fonction de l'âge : on peut citer l'immaturation des fonctions d'élimination chez le nouveau-né ou l'accélération du métabolisme hépatique chez le nourrisson.

Les données sont encore moins claires sur le plan de la pharmacodynamique. La toxicité sur les os et les cartilages des quinolones, par exemple, illustre l'impact que le médicament peut avoir sur l'organisme de l'enfant. Quel retentissement peut-il avoir sur le cerveau ou la croissance ?

1.2.6.2 Ethique chez l'enfant

Les Accords de Nuremberg formulés en 1947 en réponse à l'expérimentation inhumaine perpétrée dans les camps nazis sont à la base, à l'échelle internationale, des directives éthiques de la recherche clinique impliquant l'être humain. Ainsi, le **consentement libre, éclairé et écrit** est requis avant tout essai clinique.

Pour que ce consentement soit libre, il faut que le sujet soit indépendant de l'investigateur. Pour que le consentement soit réel, il doit être donné par écrit et, pour qu'il soit éclairé, le sujet doit être averti des conditions de réalisation de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles ainsi que de son droit de refuser ou de se retirer à tout moment de l'étude.

La déclaration d'Helsinki, revue et mise à jour périodiquement, a été rédigée en juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales sur l'homme. Une série de recommandations définissent les devoirs et les obligations de l'expérimentateur face au sujet d'expérimentation. Parmi les principes fondamentaux figurent les recommandations concernant l'enfant. Ainsi, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal de l'enfant.

Cependant, lorsque ce dernier est apte à exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir l'accord de l'enfant en plus de celui de son représentant légal.

Pourtant, ce consentement est souvent difficile à donner : il est beaucoup plus simple de s'engager soi-même que d'engager autrui, surtout lorsqu'il s'agit de son propre enfant. Une étude australienne (7) a enquêté sur les motivations et les caractéristiques sociodémographiques des parents qui acceptaient ou refusaient que leur enfant participe à un essai clinique.

Les parents qui acceptaient (n=68) avaient souvent un niveau d'éducation ou de profession inférieur à ceux qui refusaient (n=42) et étaient socialement moins insérés. Les motifs invoqués étaient « de contribuer à la recherche clinique », « d'être utiles aux autres » mais ils y trouvaient également « une occasion pour rencontrer des gens », plus d'un tiers pensaient ainsi « obtenir un meilleur accès aux soins » et deux tiers acceptèrent « pour faire plaisir aux organisateurs de l'étude ».

Sur les 42 parents qui refusèrent, 40 le firent par crainte d'effets indésirables.

Cette étude révèle un problème éthique important car un certain nombre de manœuvres de séduction peuvent facilement « arracher » un consentement à des sujets en état de fragilité. Cette remarque est valable pour la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant comme chez l'adulte.

Les difficultés d'engagement des enfants dans un essai clinique pour des raisons éthiques ne sont donc certainement pas à négliger.

1.2.6.3 Réseau européen pour les essais cliniques

En raison du faible nombre d'enfants touchés par chaque pathologie, des difficultés éthiques et pratiques de réalisation des essais cliniques et de la non-rentabilité pour l'industrie, les produits évalués spécifiquement pour les enfants sont rares.

Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques, avec l'aide scientifique du comité pédiatrique de l'EMA, a mis en place un réseau européen pour les essais cliniques qui a pour objectifs de :

- coordonner les études
- réunir les compétences scientifiques et administratives nécessaires
- éviter les répétitions inutiles des études chez l'enfant.

1.2.6.4 Au niveau national

En France, le Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS) a été créé en 2005 sous l'égide de l'Inserm et de la Société Française de Pédiatrie, pour faciliter la réalisation et garantir la qualité d'essais cliniques en ville et/ou à l'hôpital.

Dans notre pays, 60% des prescriptions hospitalières sont hors AMM et atteignent 90% chez les nouveau-nés dans les unités de soins intensifs (6). Ce mésusage est aggravé par de nombreuses erreurs d'utilisation des médicaments par les parents, et le déconditionnement des formes pharmaceutiques destinées à l'adulte.

Les trois objectifs majeurs du réseau sont :

- Développer et appliquer des méthodes adaptées pour apporter la preuve des concepts thérapeutiques chez l'enfant
- Développer la recherche sur les similarités et différences entre adulte et enfant ;
- Développer des enseignements et formations spécifiques pour les investigateurs des essais cliniques.

1.3 Solutions

1.3.1 AMM pédiatrique

Les enfants ne peuvent pas être considérés comme des adultes en miniature, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des médicaments sont différentes suivant leur âge.

Il faut donc avoir réalisé des essais cliniques sur chaque tranche d'âge pour obtenir l'AMM Pédiatrique. Ces essais cliniques sur mineurs ne sont possibles que si l'on a recueilli le consentement éclairé des parents ou du représentant légal.

Les enfants présentent des caractéristiques physiologiques qui varient au cours de leur croissance. Les médicaments administrés à l'enfant présentent des spécificités en termes de pharmacologie, d'efficacité et d'effets indésirables. De plus il nécessite une présentation galénique adaptée qui puisse permettre une administration simple et sûre.

Les pathologies observées chez les enfants ne sont pas forcément les mêmes que celles des adultes. Par conséquent, les enfants doivent pouvoir bénéficier de traitements développés pour les pathologies qui leur sont spécifiques et évalués pour leur efficacité et sécurité comme ceux de la population adulte.

Dans ce contexte, un état des lieux des besoins en médicaments a été effectué au niveau européen par l'EMA (2005). Les substances actives présentant un intérêt en pédiatrie ont été identifiées, et les besoins détaillés (en terme d'études cliniques, de forme pharmaceutique adaptée et/ou d'informations complémentaires) (8).

Concernant la warfarine, qui est la molécule que nous allons étudier dans la suite de cet exposé, le constat fait par l'EMA est le suivant (9):

- Indication autorisée : prévention et traitement des thromboses
- Groupes d'âges autorisés : adultes et enfants (l'âge minimum n'est pas spécifié)
- Dose autorisée : < 12 mois : 0,32 mg/kg
12 mois à 10 ans : pas de données
11 à 18 ans : 0,09 mg/kg
- Formulation autorisée : comprimés sécables de 2 et 5 mg
- **Besoins** : données concernant tous les groupes d'âge
formulation appropriée à l'âge.

1.4 Bonnes pratiques de préparation (10)

En mai 2007, un nouveau projet ne différenciant plus officine et hôpital, intitulé Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), a été soumis à enquête publique par l'AFSSAPS. Ce document expose les principes des BPP qui s'appliquent à toutes les préparations réalisées dans les officines de ville et dans les établissements disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) bien que celles-ci restent soumises aux Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières (BPPH).

Le guide de Bonnes Pratiques de Préparation concerne les préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries et destinées à un ou plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Elles doivent donc être respectées lors de la réalisation de dilutions pédiatriques en l'absence de spécialité disponible.

Le pharmacien doit évaluer la recevabilité et la faisabilité de la préparation, il est responsable de la réalisation et de la délivrance de cette préparation. Cela implique de s'interroger sur la disponibilité du principe actif, le choix des excipients, la pertinence de la préparation et de son utilisation.

Toutes les étapes de la production doivent être détaillées dans des procédures écrites et faire l'objet d'une traçabilité : la réception des matières premières, l'étiquetage, les contrôles, la réalisation de la préparation, la dispensation...

Ainsi pour chaque préparation, la pharmacie doit disposer des documents de validation de la faisabilité, du mode opératoire, de la prescription, de la fiche de fabrication, des tickets de pesées, de l'étiquetage, des résultats des contrôles et de la validation pharmaceutique.

Le guide détaille toutes les bonnes pratiques concernant les matières premières, les excipients, les conditionnements, le matériel, le personnel, les locaux, l'hygiène...

Ces recommandations visent à l'obtention d'une bonne qualité et d'une traçabilité de la préparation réalisée, elles s'inscrivent dans un programme d'assurance qualité plus général.

1.4.1 Quelques points concernant les préparations

Les différentes formes pharmaceutiques doivent être préparées dans des zones séparées, afin d'éviter les contaminations croisées.

Elles sont réalisées conformément à un mode opératoire déterminé. Cela nécessite une fiche de fabrication où l'on retrouve les numéros de lots et les dates de péremption des matières premières utilisées, les calculs visant à déterminer les volumes et quantités à mettre en œuvre, les tickets de pesées, l'identification du manipulateur, les résultats des contrôles, la validation du lot par le pharmacien.

Toute préparation doit être contrôlée pour vérifier sa conformité aux spécifications. Une zone de quarantaine doit être prévue pour les préparations en attente de contrôle.

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées doit être conservé, sauf pour les préparations magistrales, réalisées pour un seul patient.

1.4.2 Eléments relatifs aux matières premières

Sauf à en assurer la responsabilité du contrôle, le pharmacien ne peut utiliser que des matières premières provenant d'un établissement certifié selon l'article L. 5138-3 du Code de la santé publique.

Un contrôle complet de conformité à la monographie de la pharmacopée européenne est indispensable.

S'il n'est pas possible de se procurer un principe actif, le pharmacien a exceptionnellement recours à des spécialités pharmaceutiques. Aucun contrôle n'est alors exigé, à condition que les conditionnements soient ouverts juste avant la préparation pour que la validation de la conservation soit assurée. L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique ne peut être envisagée qu'au vu d'une prescription médicale pour une préparation individuelle et dans les circonstances qui suivent :

- Ajustement thérapeutique s'il n'existe pas de spécialité au dosage souhaité
- Modification d'une forme galénique lorsque l'administration du médicament est impossible sous sa forme initiale. (11)

La décision d'acceptation d'un lot par le pharmacien est reportée sur le registre des matières premières et sur l'étiquetage une fois qu'il a été contrôlé.

1.4.3 A propos du personnel

Il doit avoir les qualifications et les compétences nécessaires. Pour réaliser les préparations il faut respecter certaines règles d'hygiène qui prévoient notamment une procédure de lavage

des mains, le port d'une tenue adaptée et définie en fonction du type de préparation, l'interdiction de manger dans le préparatoire, etc.

1.4.4 Concernant les locaux et le matériel

Les locaux utilisés doivent être adaptés et exclusivement réservés à la réalisation et au contrôle des préparations. Les surfaces sont conçues pour être facilement nettoyées et désinfectées. L'accès au préparatoire doit être limité aux personnes habilitées. (12)

Le matériel est maintenu propre et en bon état de fonctionnement. Des procédures précisent les modalités de nettoyage, d'entretien et de maintenance. Les appareils de mesures doivent faire l'objet de contrôles d'étalonnages attestant l'exactitude des valeurs lues.

PARTIE 2 : L'UTILISATION DES ANTI VITAMINES K EN PEDIATRIE

2.1 La population pédiatrique

2.1.1 Spécificités de la population pédiatrique

Fabriquer des médicaments ayant une formulation appropriée à l'âge du patient représente un challenge pour la recherche pharmaceutique.

Le corps humain subit divers changements de la naissance jusqu'à la mort. La maturation des organes est le facteur prédominant pour déterminer la thérapeutique pharmaceutique. La sous population pédiatrique montre des différences fondamentales qui doivent être prises en compte.

2.1.1.1 Classification de la population pédiatrique selon la FDA

Pendant leurs cinq premières années de vie, 95% des enfants se voient prescrire plusieurs médicaments. Peu de molécules utilisées chez ces jeunes patients possèdent une autorisation pour cette indication.

Dans son continuel effort pour améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments chez l'enfant, la FDA : U.S. Food and Drug Administration (équivalent de l'EMA aux Etats-Unis), a défini cinq sous-groupes qui sont basés sur l'âge. Chaque sous-groupe n'est pas homogène mais comporte des caractéristiques communes concernant la croissance.

Age du groupe	Classification de la FDA
intra-utérin	De la conception à la naissance
Nouveau-nés prématurés	
Nouveau-nés	De la naissance à 1mois
Nourrissons	De 1 mois à 2 ans
Enfants	De 2 ans au début de la puberté
Adolescents	De la puberté à l'âge adulte

Tableau 1 : Classification de la population pédiatrique selon la FDA

En France, il existe une classification similaire :

Le comité des médicaments à usage humain recommande une classification de la population pédiatrique comme suit :

Age du groupe	Classification française
Prématurés, nouveau-nés à terme	De la naissance à 27 jours
Nourrissons et bébés	De 28 jours à 23 mois
Enfants	De 2 ans à 11 ans
Adolescents	De 12 ans à 16 ans

Tableau 2 : Classification de la population pédiatrique selon le comité des médicaments à usage humain

Cette classification en fonction de l'âge n'est pas l'unique instrument qui permet de déterminer les posologies pédiatriques. Il faut bien sûr tenir compte des différences individuelles de développement, du poids de l'enfant, de l'avancée de la maladie, etc. Au regard des connaissances actuelles, les dosages les plus précis sont déterminés à partir de l'âge mais aussi du poids de l'enfant. Il arrive qu'on utilise la surface corporelle (calculée en fonction de la taille et du poids et exprimée en mètre carré), elle permet une meilleure corrélation avec beaucoup de phénomènes physiologiques. Cette pratique est réservée aux médicaments ayant une faible marge thérapeutique afin d'éviter le risque de surdosage.

2.1.1.2 Différences de pharmacocinétique (13)

Traditionnellement, les dosages à administrer aux nourrissons et aux enfants étaient obtenus en réduisant ceux de l'adulte en fonction de l'âge ou du poids de l'enfant. Grâce aux résultats de nombreuses recherches sur les changements qui se produisent au cours de la maturation du corps humain, il est aujourd'hui permis d'avoir une meilleure appréciation des différences de mise à disposition du médicament chez l'enfant quand elle est comparée à celle de l'adulte.

- **Absorption**

L'âge influence les fonctions physiologiques de tout le tractus gastro-intestinal (acidité gastrique, vidange gastrique, motilité intestinale, activité des enzymes gastro-intestinales, fonction biliaire, superficie et maturation de la muqueuse), ce qui peut affecter le taux d'absorption des médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de la forme pharmaceutique.

Le pH gastrique est compris entre 6 et 8 à la naissance. Il chute brutalement pendant les premières heures de vie puis redevient neutre. Cette achlorhydrie gastrique persiste pendant environ dix à quinze jours puis le pH gastrique va doucement diminuer pour atteindre la valeur de celui de l'adulte vers l'âge de 2 ans.

La nutrition entérale influence la sécrétion d'acide par l'estomac, les nouveau-nés qui ne reçoivent qu'une nutrition parentérale sont donc considérés comme achlorhydriques. Cette hypothèse est soutenue par l'observation d'une absorption plus importante des médicaments instables en milieu acide chez ces patients (14).

Le temps de vidange gastrique et celui du transit intestinal sont réduits et imprévisibles chez les nouveau-nés. L'âge gestationnel et postnatal ainsi que le type et la fréquence de l'alimentation influencent la vidange gastrique. La vitesse d'absorption des médicaments est en règle générale plus lente chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons et les valeurs adultes sont atteintes vers l'âge de six à huit mois.

L'activité des enzymes pancréatiques est très faible chez les prématurés.

Celle des lipases est multipliée par 10 durant les neuf premiers mois de la vie et celle des amylases est multipliée par deux cents. Etant donné que la concentration en sels biliaires des nouveau-nés et des nourrissons est également basse, l'absorption des vitamines et celle des médicaments liposolubles sont faibles durant la petite enfance.

L'effet de premier passage hépatique a été peu évalué chez les nourrissons et chez les enfants. Le taux de maturation des voies métaboliques serait directement lié à la biodisponibilité orale du médicament soumis à l'effet de premier passage hépatique. Les médicaments qui subissent une glucuronidation peuvent avoir une disponibilité systémique modifiée jusqu'à l'âge de trois ans environ en raison d'un déficit de maturation du système de conjugaison.

La colonisation et l'activité métabolique de la flore bactérienne intestinale atteignent celles de l'adulte vers l'âge de deux à quatre ans. L'absorption de la vitamine K dépend, dans une certaine mesure, du développement de la flore intestinale étant donné qu'elle synthétise une grande quantité de ménaquinone c'est-à-dire de vitamine K2.

L'absorption des médicaments est à la fois variable et aléatoire chez les nouveau-nés et les nourrissons. Par la suite, elle semble comparable à celle de l'adulte sauf dans le cas de maladies chroniques ou de procédures chirurgicales qui la modifient.

- **Distribution**

Les quantités d'eau, de graisse et de protéines changent considérablement entre la période néonatale et l'âge adulte. Le pourcentage d'eau totale et d'eau extracellulaire diminue rapidement dans la jeune enfance pour atteindre la valeur adulte vers 12 ans.

Avant cela, chez les nouveau-nés, les substances hydrosolubles ont un volume de distribution plus important qui nécessite une augmentation des doses. Inversement on peut s'attendre à une diminution du volume de distribution pour les produits liposolubles. On observe une modification des protéines de liaison dans le plasma : une baisse des protéines totales, de l'albumine et de l' α 1 glycoprotéine acide, ainsi que la présence d'albumine fœtale et de substances compétitives comme la bilirubine. Ceci entraîne des concentrations assez élevées de formes libres des médicaments dans le sang. Il faudra donc diminuer les dosages des médicaments ayant un fort pouvoir de liaison aux protéines plasmatiques pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

D'autre part, la barrière hémato-encéphalique étant moins bien formée, les médicaments passent plus facilement au niveau du système nerveux central.

- **Métabolisation**

Le foie est immature lors des premières semaines de vie. Il en résulte une augmentation considérable des demi-vies plasmatiques des médicaments métabolisés par le foie. Pour exemple, la demi-vie du diazépam est de 75 heures chez le prématuré, de 31 heures chez le nouveau-né alors qu'elle est de 17 heures chez l'enfant et l'adulte.

Les changements les plus importants ont lieu pendant la première année et au moment de la puberté.

Les réactions de phase 1 comme l'oxydation et la n-déméthylation sont matures à la naissance mais n'atteignent le niveau de l'adulte que vers six mois chez les nourrissons nés à terme. Les enzymes Cytochrome P450 sont les plus impliquées dans les réactions de phase 1. Il n'y a que le CYP3A4 qui soit présent chez le fœtus, les autres CYPs se développent après la naissance.

Les réactions de phase 2 (voies de conjugaison), comme la glucuronidation, n'atteignent les valeurs adultes que vers l'âge de trois ou quatre ans, mais il n'y a pas de modèle régulier d'expression de ces voies métaboliques.

Les nourrissons et les enfants de plus d'un an sont considérés comme des métaboliseurs rapides de certains médicaments. Ils pourraient donc avoir besoin soit de doses plus

importantes que celles calculées en fonction de leur poids par rapport aux doses adultes, soit d'intervalles plus courts entre les doses.

- **Élimination rénale**

L'élimination rénale des médicaments dépend du taux de filtration glomérulaire, de la sécrétion et de l'absorption tubulaire. Le taux de filtration glomérulaire est lié au flux sanguin rénal qui augmente avec l'âge pour atteindre celui de l'adulte vers l'âge de six mois. La sécrétion tubulaire arrive à maturité plus lentement : vers l'âge d'un an. Il existe une plus grande variabilité dans la maturation de la capacité de réabsorption tubulaire due à la fluctuation du pH urinaire chez l'enfant.

Ces différences physiologiques entre l'adulte et l'enfant conduisent à une plus longue demi-vie des médicaments éliminés par voie rénale chez les nouveau-nés, dès lors que sont éliminés au niveau du rein le principe actif du médicament ou ses métabolites actifs.

2.1.1.3 Particularités pharmacodynamiques en pédiatrie

La variabilité pharmacodynamique chez l'enfant est liée à une immaturité de l'organe cible retentissant sur la réponse pharmacologique liée :

- Soit à une variation du nombre de récepteurs ; ainsi, les sites de liaison de la digoxine, moins nombreux chez le nouveau-né impliquent une posologie proportionnellement plus élevée.
- Soit à une altération du couplage récepteur-effecteur ; par exemple, la réponse aux β adrénergiques est diminuée chez l'enfant en raison d'une diminution de production d'AMPC. La posologie de β_2 agonistes est donc proportionnellement plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Les phénomènes de maturation et de croissance impliquent également certains effets indésirables. Les enfants sont particulièrement sensibles au retard de croissance dû aux corticoïdes, à l'épaississement des os et à l'ossification des cartilages de conjugaison induit par les fluoroquinolones et rétinoïdes, à la dyschromie ou hypoplasie dentaire due aux tétracyclines (15).

2.1.1.4 Conséquences sur la mise à disposition du médicament

Comparée à celle de l'adulte, la résorption des médicaments administrés par voie orale chez le nouveau-né et le nourrisson, est souvent diminuée. Pour certains médicaments, le volume

de distribution rapporté au poids est plus important, ce qui explique que l'on administre pour ces médicaments, des doses unitaires souvent plus élevées que chez l'adulte.

Il existe des différences physiologiques et pathologiques chez l'enfant qui peuvent avoir un impact sur la pharmacodynamie des médicaments administrés.

Les effets les plus importants de la maturation sur la disponibilité des médicaments sont observés durant les six premiers mois de la vie. Cependant, les variations observées durant les trois premières années nécessitent une surveillance individuelle des pathologies des nouveau-nés, des nourrissons et des jeunes enfants.

Les formulations pédiatriques qui assurent une flexibilité de dosage faciliteraient considérablement l'adaptation des doses dans ce groupe d'âge.

2.1.2 Utilisation des anticoagulants oraux en pédiatrie

Les progrès réalisés en pédiatrie ont paradoxalement conduit à une augmentation rapide du nombre d'enfants sous anticoagulants.

Pour prévenir ou traiter les thromboses veineuses ou artérielles de l'adulte, les anticoagulants oraux sont largement utilisés. Les recommandations concernant l'utilisation de ces médicaments dans la population pédiatrique ont été extrapolées des essais cliniques réalisés chez l'adulte. Cependant, les différences d'hémostase entre l'adulte et l'enfant ont une influence sur la physiopathologie de la thrombose et sur la réponse à la thérapeutique anticoagulante.

2.1.2.1 Les anticoagulants oraux utilisés en France

- **Définition d'un anticoagulant**

Les anticoagulants sont utilisés pour diminuer la coagulation sanguine, donc le risque de thrombose. Ils peuvent être répartis en trois classes :

- Les antagonistes de la vitamine K (AVK) qui diminuent les facteurs de coagulation
- Les antithrombotiques antithrombine dépendants qui potentialisent l'antithrombine (anticoagulant naturel) : les héparines
- Les inhibiteurs directs de la thrombine qui s'opposent aux facteurs de la coagulation

Nous ne traiterons dans ce mémoire que des AVK et plus particulièrement de la warfarine car c'est cette molécule que j'ai choisi d'étudier et de doser dans les mélanges administrés aux enfants dans le service de cardiologie du CHRU de Lille.

Les AVK sont des anticoagulants oraux d'action retardée, largement utilisés en thérapeutique préventive et curative. Leur utilisation est associée à un risque hémorragique ou à des complications thrombotiques compte tenu de leur fenêtre thérapeutique étroite et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Des enquêtes ont permis d'identifier les AVK comme étant au premier rang des accidents iatrogènes en France (16). Ils sont très souvent prescrits pour des périodes longues et leur utilisation suppose une surveillance biologique régulière.

- **Médicaments disponibles**

Il existe deux types d'AVK :

- Les dérivés de la coumarine : l'acénocoumarol (Sintron®) et la warfarine (Coumadine®)
- Les dérivés de l'indanedione : la fluindione (Préviscan®)

A l'heure actuelle, le choix de l'anticoagulant oral est souvent influencé par l'expérience et les habitudes propres à chaque pays ou région.

La warfarine, majoritairement prescrite à travers le monde, présente l'avantage d'avoir fait l'objet d'études pédiatriques, et d'être disponible sous forme minidosée (comprimés dosés à 2 mg bi-sécables), ce qui n'est pas le cas des autres AVK adoptés en France. Pourtant, elle ne représente que 5% du marché français global, au profit de la fluindione (70%) et de l'acénocoumarol (20%) (17).

J'ai choisi de réaliser mon travail sur la warfarine car son utilisation chez l'enfant bénéficie des recommandations internationales.

2.1.2.2 L'hémostase pendant l'enfance

- **Rappels sur l'hémostase**

L'hémostase représente l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux. On distingue classiquement trois temps :

- L'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire),
- La coagulation qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- La fibrinolyse qui permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés dès qu'est déclenché le processus d'hémostase.

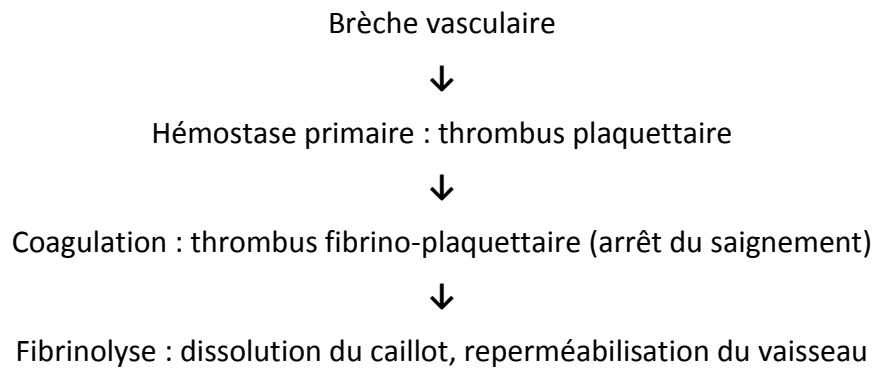


Figure 1 : Schéma de l'hémostase

- **Variations chez l'enfant**

Les enfants ont un risque significativement moins élevé de développer une complication thrombotique que les adultes. Leur système hémostatique leur procure une certaine protection. Le mécanisme physiologique qui les protège des complications thromboemboliques pourrait être lié à des taux plus bas de certains facteurs de coagulation et à des taux plus élevés d' $\alpha 2$ macroglobuline.

Si malgré cela, une complication survient, cela peut avoir de graves conséquences. Ce sont les enfants de moins d'un an et les adolescents qui ont le plus de risques de développer un problème thromboembolique. Les dispositifs médicaux d'accès veineux central représentent le facteur de risque le plus fréquent : élévation de 60% des accidents thromboemboliques veineux chez l'enfant, de 90% chez le nouveau-né.

Le système hémostatique des enfants est trop souvent considéré comme identique à celui des adultes. Cependant il n'est pas totalement mature avant l'âge de six mois.

Une étude réalisée sur 246 enfants âgés de 1 à 16 ans montre qu'il existe également des différences d'hémostase entre l'adulte et l'enfant de plus de six mois (18). Cette étude concerne les concentrations de 33 composants du système hémostatique et le temps de saignement.

Voici les résultats constatés :

- Onze composants de l'hémostase avaient des valeurs moyennes et des écarts-types similaires à ceux des adultes : fibrinogène, prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs VIII et XIII, antithrombine III, cofacteur II de l'héparine, $\alpha 1$ antitrypsine, protéine S, plasminogène, $\alpha 2$ antiplasmine.

- Les valeurs moyennes de sept facteurs de coagulation étaient significativement plus basses que les valeurs de l'adulte et variaient en fonction de l'âge : facteurs II, V, VII, IX, X, XI et XII.
- Les valeurs de trois inhibiteurs de la coagulation différaient de chez l'adulte : les taux d' α_2 macroglobuline et de protéine C1 inhibitrice étaient élevés tout au long de l'enfance alors que le taux de protéine C était bas, avec une limite inférieure à la normale de 0.40 UI/ml jusqu'à l'âge de 11 ans.
- La limite supérieure à la normale pour le temps de saignement était plus longue chez l'enfant pendant les dix premières années de vie, mais diminuait pendant l'adolescence pour atteindre la valeur de l'adulte.

Ces différences d'hémostase entre les deux populations, peuvent également influencer un traitement anticoagulant. Les AVK agissent en réduisant les concentrations plasmatiques des protéines vitamine K dépendantes. A la naissance, les taux de facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) représentent environ 50% des valeurs adultes. C'est pourquoi, en raison du risque de saignement, les traitements anticoagulants sont, dans la mesure du possible, à éviter chez l'enfant de moins de un mois.

La question se pose pour les enfants de plus d'un mois, en effet comme nous venons de le voir, les résultats de cette étude montrent que chez des enfants de 1 à 16 ans, certains facteurs de coagulations sont présents à des taux plus faibles que chez l'adulte et les inhibiteurs de la coagulation à des taux plus élevés. Il existe donc un risque de saignement plus important pour les enfants sous anticoagulants que pour les adultes.

2.1.2.3 Indications des anticoagulants oraux dans la population pédiatrique

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeurant limitée, l'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.

Les indications pour un tel traitement chez l'enfant sont en règle générale les mêmes que chez l'adulte, mais la fréquence des pathologies en cause diffère. Par exemple, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral sont deux des indications les plus courantes pour un traitement anticoagulant chez l'adulte et sont les plus rares chez l'enfant.

Les enfants ayant une prothèse cardiaque mécanique représentent la seule population pédiatrique dont le risque thromboembolique a été correctement estimé lors d'un traitement par warfarine (19).

- **Accident thromboembolique veineux**

La prise en charge d'un accident thromboembolique veineux chez l'enfant consiste dans un premier temps à administrer une héparine non fractionnée ou une héparine de bas poids moléculaire pour une période de cinq ou dix jours. Puis les anticoagulants oraux prennent le relais avec un INR cible entre 2.0 et 3.0, pendant environ trois mois (20).

- **Prothèse de valve cardiaque mécanique**

La thérapeutique par anticoagulants oraux a réduit l'incidence des accidents thromboemboliques veineux à moins de 5% par an chez les enfants porteurs de valves mécaniques. Ce résultat est le même que celui observé dans la population adulte. Chez ces patients, le traitement par anticoagulants oraux est un traitement à vie avec un INR cible entre 2.5 et 3.5 (20).

- **Opération de Fontan**

L'opération de Fontan est une opération du cœur qui traite des cardiopathies congénitales (malformation cardiaque qui survient au cours de sa formation) telles que l'atrésie tricuspide, le syndrome gauche hypoplastique du cœur, l'atrésie pulmonaire et le ventricule unique.

L'incidence des accidents thromboemboliques après une opération de Fontan diffère selon les études : de 3 à 20% (21,22). La date de survenue de cet accident varie elle aussi fortement : entre les premières 24 heures après l'opération, jusqu'à 16 ans plus tard (21,23).

- **Stents endovasculaires**

Le stent est un dispositif visant à maintenir le vaisseau dilaté en cas de rétrécissement du réseau vasculaire. Il existe des « stents actifs » (endoprothèses à libération de principe actif) et de « stents nus » (sans libération de principe actif) (24).

Ils sont de plus en plus utilisés dans les cardiopathies congénitales, les coarctations de l'aorte et en post-chirurgie des sténoses veineuses. Lors de l'insertion du stent, l'enfant reçoit des héparines pendant quelques jours et le relais se fait avec un anticoagulant oral en traitement de longue durée.

- **Cathéter veineux central**

Un traitement par anticoagulant oral peut être envisagé chez des patients ayant une nutrition parentérale totale à long terme, en préventif ou en curatif d'un événement thrombotique.

2.2 Exemple de la warfarine

2.2.1 Pharmacologie de la warfarine

La warfarine est un anti-thrombotique per os d'action retardée. Elle est toujours donnée en relais d'un traitement par héparines. C'est un médicament ayant une fenêtre thérapeutique très étroite, une surveillance biologique et clinique s'impose donc afin d'ajuster la posologie. D'autre part il est important d'éduquer le patient à son traitement car il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires qui peuvent en modifier les effets.

2.2.1.1 Mécanisme d'action

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (K1) ou synthétisée par la flore intestinale (K2).

La warfarine est un anticoagulant oral qui interfère avec le métabolisme de la vitamine K. Elle agit au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylation de l'acide glutamique en acide γ carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus γ carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques servant de support aux réactions de coagulation.

La warfarine, de par son analogie structurale avec la vitamine K, possède une activité antagoniste ; on obtient des cofacteurs hypo ou agammacarboxylés inactifs qui, ne pouvant se lier aux phospholipides anioniques membranaires, perdent leur activité biologique habituelle.

2.2.1.2 Pharmacocinétique

La warfarine est un mélange racémique d'énantiomères R et S. L'activité anticoagulante de la forme S est environ trois fois supérieure à celle de la forme R. La warfarine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau intestinal.

Le pic plasmatique est obtenu après moins de 90 minutes, sa demi-vie est de 36 à 42 heures. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques (99%) (seule la forme libre est active) et s'accumule dans le foie ; son inactivation se fait principalement par le Cytochrome P450 2C9 via un métabolisme d'oxydation (25).

La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteurs VII et protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X et II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte.

La cinétique d'action de la warfarine est longue, le traitement est équilibré au bout de 4 demi-vies soit environ six jours.

2.2.1.3 Effets indésirables

Les AVK font partie des traitements les plus dangereux et les plus difficiles à suivre : un surdosage entraîne un risque hémorragique parfois mortel, un sous-dosage fait apparaître un risque thrombotique.

La survenue d'hémorragies plus ou moins graves à la suite d'un traitement par AVK représente 13% des motifs d'hospitalisation pour accident iatrogène. Le point de départ de ces hémorragies touche n'importe quelle structure anatomique. On observe des hématomes intracérébraux, des hémorragies intra-abdominales ou complications moins graves : gingivites, épistaxis ou hématomes. Le risque, maximal au début du traitement est cumulatif avec la durée du traitement.

D'autres effets indésirables ont été rarement constatés chez quelques patients. Il s'agit de réactions immunoallergiques (éruption cutanée, vascularite), de problèmes digestifs ou encore quelques rares cas d'alopécie.

2.2.1.4 Contre-indications et précautions d'emploi

La warfarine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue ; d'insuffisance hépatique sévère et en association avec certains médicaments (se reporter à la partie interactions médicamenteuses). Elle est également contre-indiquée avec une plante : le millepertuis qui est parfois utilisée en automédication pour le traitement de la dépression. L'utilisation de la warfarine est déconseillée en cas de risque hémorragique, d'ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ou de varices œsophagiennes (25).

Avant d'instaurer un traitement par AVK, il faut porter attention aux fonctions cognitives du patient et au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

2.2.1.5 Surveillance biologique

Pour surveiller un traitement par AVK et adapter les doses, on utilise la mesure du temps de Quick exprimé en INR.

- **Définition de l'INR**

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick qui permet de réduire les causes de variabilité inter laboratoires afin d'obtenir une meilleure surveillance du traitement.

Le temps de Quick (ou taux de prothrombine) représente le temps de coagulation d'un plasma sanguin pauvre en plaquettes en présence de facteurs tissulaires, de phospholipides ajoutés en excès (thromboplastine) et de calcium.

Le temps de Quick permet d'explorer :

- Trois facteurs de la coagulation synthétisés au niveau du foie et vitamine K dépendants : facteurs II, VII et X. Le taux de prothrombine est insensible au facteur IX.
- Le facteur V de la coagulation
- Le fibrinogène

Ce temps peut être exprimé :

- en secondes par rapport au temps de coagulation d'un plasma témoin ;
- en pourcentage, c'est le taux de prothrombine ;
- en INR.

L'INR n'a pas d'unité, il permet une standardisation des résultats du temps de Quick. Il est calculé de la façon suivante :

$$\text{INR} = \left(TQ_{\frac{\text{malade}}{\text{témoin}}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI signifie : Index de Sensibilité International, c'est une caractéristique de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. Il représente l'indice de calibration de chaque thromboplastine par rapport à une thromboplastine de référence.

- **Fréquence des mesures**

L'INR est le test clé pour adapter les posologies d'un AVK. Selon l'indication thérapeutique, il existe des zones thérapeutiques d'INR spécifiques :

- Traitement de basse intensité : $2 < \text{INR} < 3$, c'est le cas des accidents thrombotiques veineux.
- Traitement de haute intensité : $2.5 < \text{INR} < 3.5$, destiné aux patients en échec thérapeutique sous traitement de basse intensité ou aux patients porteurs d'une valve mécanique.

La surveillance biologique est indispensable à la bonne conduite du traitement. Un contrôle de l'INR doit être effectué au moins une fois par mois chez un patient équilibré. Une surveillance plus rapprochée est nécessaire en début de traitement (lors du relais héparine-AVK), en cas de troubles digestifs, de prescription d'un nouveau médicament ou d'un changement de dose.

Lors de l'instauration du traitement, le premier contrôle doit être réalisé dans les 48 heures qui suivent la première prise du médicament, le deuxième s'effectue en fonction des résultats du premier INR (3 à 6 jours après la première prise) pour apprécier l'efficacité anticoagulante.

Ensuite des contrôles sont effectués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR puis espacés progressivement pour atteindre un intervalle de 1 mois maximum.

Cas particulier de l'enfant :

Chez l'enfant, la surveillance biologique de l'INR obéit aux mêmes principes que chez l'adulte, cependant, **une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre deux INR ne doit pas dépasser 15 jours**. On observe dans cette population des variations importantes de l'INR. D'autant qu'il peut y avoir chez l'enfant aussi, des modifications de l'INR dues aux interactions médicamenteuses, aux changements de régime alimentaire et aux infections intercurrentes.

Chez le jeune enfant il existe une variabilité de l'INR encore plus importante et des difficultés à utiliser la warfarine. En effet on est confronté à des problèmes de régurgitations, une fréquence des prélèvements sanguins contraignante, etc.

La littérature démontre que les enfants traités par warfarine nécessitent des contrôles d'INR plus fréquents que les adultes (26).

Les contrôles à domicile avec le Coaguchek®(27) sont en cours de développement. Après une formation adaptée, les parents peuvent contrôler l'INR de leur enfant grâce à un appareil portatif. Une goutte de sang est appliquée sur une bandelette test qui se situe à l'extérieur du lecteur. Le principe de fonctionnement du lecteur est une mesure électrochimique de la coagulation par le temps de Quick converti en INR (28).

Ce système de mesure est pris en charge pour les enfants de moins de 18 ans traités par anticoagulant au long cours.

Selon les recommandations de l'HAS (28), le rythme des tests doit se faire de la façon suivante :

Semaines	1-3	4-12	12-15	16-27	A partir de 28
INR laboratoire	1/semaine	1/mois			1/6 mois
INR automesure	1/jour	1/semaine		1/2 semaines	

Tableau 3 : Rythme des mesures d'INR

L'HAS classe l'amélioration du service attendu de niveau III (amélioration modérée) sur V pour le dispositif d'auto mesure Coaguchek. Sa commodité d'emploi a un retentissement sur la qualité de vie par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses médicales (28).

2.2.2 Interactions

2.2.2.1 Médicamenteuses

Elles constituent les principales causes de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK.

Lorsqu'un autre médicament doit être ajouté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR trois à quatre jours après chaque modification.

- **Potentialisation et donc majoration du risque hémorragique**

Contre-indication absolue (25):

- L'acide acétylsalicylique à des doses supérieures ou égales à 1 g par prise et/ou 3 g par jour car il majore le risque hémorragique.
- Le miconazole : Daktarin® qui provoque une réduction du métabolisme hépatique des AVK.
- Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) pyrazolés : la phénylbutazone entraîne une augmentation de la fraction libre du médicament.

Médicaments déconseillés (25):

- Acide acétylsalicylique à des doses plus faibles
- AINS
- 5-fluoro-uracile

- **Cas particulier des antibiotiques**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des AKV ont été rapportés chez des patients sous antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Il semble difficile de faire la part des choses entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue d'un déséquilibre de l'INR. Cependant certaines classes d'antibiotiques sont davantage incriminées : il s'agit des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, un renforcement de la surveillance de l'INR (29).

- **Réduction d'effet et risque de thrombose**

Contre-indication avec :

- Le millepertuis car c'est un inducteur enzymatique qui diminue les concentrations plasmatiques de la warfarine, ce qui peut avoir de sévères conséquences (évènement thrombotique).

Précaution d'emploi avec :

- Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne par exemple.

Il s'agit ici des contre-indications principales, cette liste n'est pas exhaustive et montre que l'utilisation de la warfarine réclame la plus grande vigilance ; les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont nombreux.

2.2.2.2 Alimentaires et métaboliques

- Le jeûne ou une carence alimentaire augmentent la sensibilité aux AVK.
- Un régime riche en vitamine K (le chou, les épinards, les navets, les brocolis et les avocats...) entraîne une résistance aux AVK.
- L'alcool : des variations de l'effet anticoagulant peuvent être observés. Celui-ci augmente en cas d'intoxication aiguë, il diminue en cas d'alcoolisme chronique.
- Le jus de pamplemousse : une étude publiée dans les annales françaises d'anesthésie et de réanimation (30) rapporte le cas d'une patiente chez qui l'absorption d'une grande quantité de jus de pamplemousse aurait été à l'origine d'un surdosage en AVK provoquant une grave hémorragie.
- Des problèmes de malabsorption lors de diarrhées ou d'obstruction biliaire entraînent une baisse d'absorption intestinale de la vitamine K et donc une sensibilité accrue aux AVK.
- De même une insuffisance hépatocellulaire augmente la sensibilité aux AVK.

2.2.2.3 Affections intercurrentes

De nombreuses pathologies peuvent influencer sur un traitement par anti-vitamines K et provoquer un risque de surdosage avec parfois de graves conséquences hémorragiques.

Les syndromes infectieux sont la principale cause de surdosages. D'autres pathologies comme une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou encore des symptômes de diarrhée peuvent être incriminés (31).

2.2.2.4 Renforcer le contrôle de l'INR

Selon les recommandations de l'AFSSAPS, lors d'une co-prescription de médicament à un AVK, il faut contrôler l'INR dans les 3 à 4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt d'un médicament associé.

2.2.2.5 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient sous AVK

Pour le bon suivi de son traitement, il est important d'éduquer le patient, de l'informer des risques liés à l'automédication, des perturbations que peuvent provoquer l'association des AVK avec nombre de médicaments.

Le pharmacien doit s'assurer de la bonne observance du traitement et de la régularité des contrôles de l'INR.

Il insiste sur la nécessité de prendre le traitement tous les jours à la même heure ; de préférence le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR ; et d'effectuer les contrôles dans le même laboratoire.

La remise au patient et l'utilisation du carnet de suivi prévu pour le traitement par AVK sont recommandés.

En cas d'oubli, la dose peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai il est préférable de ne pas prendre le comprimé et surtout de ne pas prendre une double dose pour compenser l'oubli, le suivant sera pris à l'heure habituelle. Le patient signalera cet oubli lors du contrôle de l'INR et il l'inscrira sur son carnet de suivi.

2.2.3 Conduite à tenir en cas de surdosage en warfarine

Quel que soit le cas, une enquête étiologique doit rechercher la cause de ce surdosage : erreur de prise, interaction médicamenteuse, pathologie intercurrente, etc.

2.2.3.1 Surdosage asymptomatique ou hémorragie non grave

Si l'INR est modérément supérieur à l'INR cible, il suffit de sauter une prise, un antidote n'est pas nécessaire.

En cas d'INR très supérieur à l'INR cible, le patient doit arrêter son traitement et on lui administre comme antidote 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable, forme pédiatrique).

Dans tous les cas, un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les mesures décrites précédemment doivent être maintenues jusqu'à normalisation. La cause de ce surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

A la suite d'un surdosage en AVK, la surveillance de l'INR sera la même que lors de l'instauration du traitement.

2.2.3.2 Hémorragie grave

Si une hémorragie grave survient, la restauration d'une hémostase normale doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.

L'AVK sera arrêté, il est recommandé d'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques (CCP) en association à de la vitamine K par voie orale ou intraveineuse. Le concentré de complexes prothrombiniques apporte les facteurs II, VII, IX et X de la coagulation. Ce sont des dérivés sanguins sécurisés par inactivation virale.

La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée puis renouvelée régulièrement jusqu'à normalisation des valeurs.

Après un traitement par fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des AVK, il faut dans ce cas envisager une période transitoire de traitement par héparine.

2.3 L'administration de la warfarine aux enfants

2.3.1 Problèmes posés par l'administration orale des médicaments à l'enfant

L'administration orale des médicaments est la voie d'administration la plus utilisée. Il existe un consensus général parmi les pédiatres et les parents d'enfants de moins de cinq ans. Les jeunes enfants ont beaucoup de difficultés voire sont incapables d'avaler un médicament sous forme orale solide. Les présentations liquides permettent une grande flexibilité de dosage pour une population pédiatrique hétérogène. C'est la forme galénique qui semble la mieux adaptée à l'usage pédiatrique, à condition que la dose prescrite puisse être administrée dans un volume de liquide qui tienne compte de l'âge.

De nombreux médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés dans cette perspective. Ils sont utilisés hors AMM et il n'existe donc pas de formulation adaptée.

Utiliser des médicaments sans AMM pédiatrique entraîne un risque de diminution de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité du traitement et d'augmentation des effets indésirables. De plus, la plupart de ces médicaments n'existent que sous forme solide. Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou de gélules, le fait de changer la

forme galénique d'un médicament est une source d'erreurs supplémentaires qui accroît encore les risques.

Nous sommes donc confrontés à deux problèmes majeurs lors de l'administration d'un médicament prescrit à un enfant : l'absence de dosage et l'absence de forme galénique adaptés. Ce qui peut justifier les pratiques observées dans les services pédiatriques concernant les modifications de formes galéniques et les dilutions réalisées par les infirmières.

2.3.1.1 Problèmes liés à la forme galénique

- **Formes liquides**

Les formes liquides permettent une meilleure adaptation du dosage pour la population pédiatrique, cependant, elles ne sont pas sans inconvénients. En effet elles sont souvent moins stables que les formes solides et leurs dates d'expiration sont plus courtes. Les mesures précises des doses dépendent du matériel utilisé qui, malheureusement, n'est pas toujours fourni par le fabricant ou qui n'est pas toujours adapté.

L'administration des doses prescrites peut également poser problème notamment chez le nourrisson. On considère que les enfants de moins de cinq ans ne peuvent pas recevoir de doses d'un volume supérieur à 5 mL et les enfants plus âgés, de volume supérieur à 10 mL. Si le médicament a une saveur désagréable, le volume à administrer devra être faible.

La formulation des liquides est difficile car elle nécessite une plus grande quantité et un nombre plus varié d'excipients, alors que leur choix et leur concentration sont limités concernant la population pédiatrique (32).

Certains cas de toxicité impliquant un excipient ont été décrits. Par exemple, le sorbitol utilisé dans des spécialités comme le Bactrim®sirop enfant, peut entraîner des problèmes de diarrhées et de malabsorption des nutriments (33).

L'éthanol, fréquemment utilisé dans les formes liquides orales pour solubiliser les principes actifs, a une toxicité chez le nourrisson et notamment chez le prématuré. Il peut entraîner une neurotoxicité (33).

Le propylène glycol, un excipient considéré comme non toxique, est présent dans de nombreux produits à usage médical ou cosmétique. Pourtant, un cas d'intoxication chez un nourrisson de 2 ans a été rapporté. Il a été hospitalisé pour coma après avoir sucé une lingette de toilette pour bébé contenant du propylène glycol (35). Il faut donc se poser la question de la toxicité de ce produit présent dans des spécialités comme Kaletra®sirop.

La toxicité des excipients est surtout importante lors de l'administration des médicaments par voie parentérale.

L'utilisation des comprimés dispersibles ou effervescentiels pourrait représenter une alternative à l'emploi de formes liquides. Ils permettent une meilleure stabilité du médicament mais ils ont d'autres inconvénients qui rendent leur utilisation difficile chez l'enfant : large volume de diluant ; ingestion de bicarbonates ; ils contiennent du sodium ou du potassium donc ne peuvent pas être administrés à certains patients comme les insuffisants rénaux ; chez les enfants en général, l'apport de ces ions perturbe l'équilibre électrolytique. De plus il est difficile de masquer leur goût.

- **Comprimés et gélules**

Les comprimés et les gélules sont les formes les plus utilisées chez l'adulte. Chez les enfants on se heurte au manque de flexibilité pour adapter les doses et à leur incapacité de les avaler. On contourne la difficulté en écrasant le comprimé ou en ouvrant la gélule, la poudre est mélangée avec de l'eau ou un peu de nourriture semi-liquide, sans aucune garantie de l'exactitude de la dose administrée, de la bioéquivalence ni de la pharmacocinétique (problème de la gastrorésistance ou autres galéniques particulières : pelliculage, enrobage). Dans certains cas, la poudre obtenue est ensuite additionnée à des excipients et mise en gélules pour une utilisation extemporanée (la stabilité du produit obtenu restant à étudier). Cette pratique n'est pas conforme aux Bonnes Pratiques de Préparation qui préconisent l'utilisation du principe actif pur.

- **Formes injectables**

Pour combler le manque de spécialités adaptées à l'enfant, des médicaments destinés à l'usage parentéral sont parfois utilisés par voie orale en raison de leur plus grande facilité de fractionnement. Cette pratique est d'ailleurs très répandue en France. Cependant, les informations sur le pH des solutions, sur la compatibilité des excipients avec la voie orale et sur la biodisponibilité orale du médicament injectable ne sont pas toujours disponibles auprès des prescripteurs et des pharmaciens.

- **Problèmes d'observance : régurgitation**

En cas de régurgitation ou de vomissement, la réadministration n'est pas conseillée avant l'âge d'un an. Après un an, elle peut être effectuée si le délai entre la prise initiale et la régurgitation est inférieur à une heure (25).

- **Solutions**

En 2001, un audit réalisé dans un des sept hôpitaux pédiatriques d'Angleterre (le Great Ormond Street Hospital de Londres) a révélé que les manipulations telles que couper, écraser des comprimés ou ouvrir des gélules étaient nécessaires pour administrer 26% des doses orales données aux patients (32). Or couper des comprimés conduit à des dosages approximatifs et les écraser peut jouer sur l'absorption et causer des échecs thérapeutiques.

L'utilisation de formes liquides spécifiques comparée à des préparations liquides extemporanées, réduit le risque d'erreurs et augmente la qualité du médicament administré dans la mesure où cette spécialité possède une AMM pédiatrique (c'est-à-dire qu'elle répond aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité chez l'enfant).

Malheureusement, à l'heure actuelle, la pédiatrie souffre d'un manque réel de spécialités sous forme liquide. Malgré les problèmes que peuvent poser les préparations extemporanées il semble que ce soit le moyen le plus sûr et le mieux adapté à l'administration orale des médicaments chez l'enfant.

Il existe des véhicules de suspension orale qui permettent d'adapter le dosage et la forme d'administration d'une spécialité à l'enfant. Il s'agit des produits ORA®. Cette gamme ORA® permet d'incorporer les médicaments en poudre dans une suspension liquide stable. Elle est utilisée dans certains hôpitaux pour réaliser des dilutions pédiatriques magistrales ou hospitalières.

2.3.1.2 Problèmes liés à la réalisation du mélange

Pour obtenir une forme administrable à l'enfant, les infirmières doivent parfois déconditionner des spécialités, couper et écraser des comprimés ou ouvrir des gélules. La poudre obtenue est mélangée avec de l'eau ou une alimentation semi-liquide.

- **Solubilité du médicament**

Les spécialités pharmaceutiques ainsi diluées ne sont pas toutes solubles dans l'eau. Si l'on n'utilise pas d'agent de suspension, cette méthode implique de grandes variations de dose, surtout si les volumes préparés sont faibles (32) et si on ne prélève qu'une seule partie de la préparation.

- **Interactions contenant-contenu**

Ces mélanges sont réalisés dans des pots en plastique, à l'aide de seringues également en plastique. Ce matériau n'est pas toujours inerte vis-à-vis des molécules pharmaceutiques.

Des phénomènes de migration entre le contenant et le contenu peuvent survenir dans les deux sens :

- La sorption : des molécules du médicament sont absorbées par la matière plastique (différents facteurs sont en cause comme le pH de la préparation pharmaceutique ; les solvants utilisés). Cela peut conduire à des doses plus faibles en principe actif et à un échec thérapeutique.
- La désorption : certains composants du matériau plastique sont relâchés dans le médicament. Ce qui modifie la formule pharmaceutique et peut être la cause d'une toxicité.

Les mélanges réalisés dans les services peuvent rester jusqu'à une heure dans la seringue avant d'être administrés à l'enfant. Aucune étude de stabilité n'ayant été réalisée, on ne peut pas être sûr de la quantité de principe actif administré ni de la composition de cette préparation.

2.3.2 Cas de la warfarine

2.3.2.1 Absence de dosage adapté

Les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), déconseillent autant que possible, l'utilisation de la warfarine chez les nourrissons de moins d'un mois. Chez l'enfant de moins de trois ans, notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre que chez l'enfant plus âgé.

Dans ce tableau sont reportées les doses initiales et moyennes à l'équilibre en mg/kg/j qui figurent dans le RCP de la warfarine :

	Entre 1 et 12 mois	12 mois - 10 ans	11 ans – 18 ans
Dose initiale	0.20 les deux premiers jours	0.20 les deux premiers jours	0.20 les deux premiers jours
Dose moyenne à l'équilibre	0.32		0.09

Tableau 4 : Doses de warfarine en mg/kg/j chez l'enfant en fonction de l'âge

La warfarine existe en comprimés de 2 et de 5 mg bisécables.

Prenons l'exemple de quatre enfants, âgés de un, deux, trois et quatre ans, ayant un poids moyen, c'est-à-dire respectivement, environ 9.7 kg ; 13.2 kg ; 15.2 kg et 16.7 kg. On obtient pour ces enfants des doses de warfarine en mg/j reportées dans le tableau ci-dessous :

	Dose initiale	Dose moyenne
1 an ; 9.7 kg	1.9	3.1
2 ans ; 13.2 kg	2.6	4.2
3 ans ; 15.2 kg	3.0	4.8
4 ans ; 16.7 kg	3.3	5.3

Tableau 5 : Exemples de doses de warfarine en mg pour différents enfants

Etant donné l'absence de spécialité pharmaceutique ayant une forme galénique adaptée à l'enfant (suspension buvable), il faut, dans de nombreux cas, préparer des dilutions en partant des comprimés pour obtenir le dosage souhaité.

- **Préparation des mélanges**

Elle se fait, le plus souvent, dans des conditions ne respectant pas les Bonnes Pratiques de Préparation : manque d'hygiène, de précision dans le mode opératoire.

Les infirmières sont confrontées à une incohérence entre la prescription du médecin et les spécialités disponibles. Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole à suivre pour réaliser ces mélanges qui consistent à écraser des comprimés ou à ouvrir des gélules pour en faire des formes liquides à administrer aux enfants. Face à cette lacune, ces mélanges sont bien souvent réalisés sur un coin de pailasse, d'une façon qui diffère selon le personnel et sans le moindre contrôle de la quantité administrée, ce qui ajoute un risque d'effets secondaires.

- **Risque de contamination**

Ce mode de préparation expose la population pédiatrique à des risques de contamination bactérienne. Les règles d'hygiène ne sont pas respectées. Les infirmières procèdent à un lavage simple des mains avant de manipuler, elles ne portent ni gants, ni masque, les paillasse ne sont pas désinfectées.

- **Risque de sous ou de sur dosage**

Ayant moi-même réalisé ces mélanges avec le matériel et le mode opératoire utilisés dans le service où j'ai fait mes observations, je me suis aperçu que la quantité de poudre obtenue était peu précise.

Dans le cas des gélules, une proportion plus ou moins importante de poudre reste dans la gélule. Concernant les comprimés, ils sont relativement durs à écraser et la plupart du temps de petits morceaux sont éjectés du récipient lors de la manipulation. Il n'est pas possible d'évaluer quelle quantité de substance active a été perdue mais on suppose que cela conduit à un sous dosage. La quantité de principe actif obtenue varie d'une fois à l'autre et en fonction du manipulateur qui a réalisé le mélange.

Quand, pour réaliser ces dilutions, on ne prélève qu'une partie du mélange réalisé, beaucoup de morceaux de comprimés sont aspirés dans la seringue. La quantité de principe actif est plus importante que lorsque l'on coupe le comprimé et que l'on prélève la totalité du mélange. La dose administrée varie en fonction de la technique de dilution utilisée.

- **Temps de pause avant administration**

Ces préparations sont toutes réalisées avant de faire le tour des chambres des patients. D'après mes observations elles restent dans les seringues sur les chariots entre 15 et 30 minutes.

Il n'existe pas d'études de stabilité de ces mélanges dans les seringues. Les données varient en fonction du principe actif, des conditions ambiantes (température, luminosité...) et du temps de pause.

- **Etude PEDIAD (35)**

Elle a été réalisée dans 14 hôpitaux disposant d'un important secteur pédiatrique.

Le but de cette étude était pour chaque forme médicamenteuse administrée par voie orale ou injectable, d'identifier, classer et quantifier les difficultés rencontrées par les infirmières pour administrer les médicaments à l'enfant.

Voici les conclusions tirées de cette étude concernant les formes orales gélules et comprimés :

Gélules

La plupart des gélules administrées ont été préparées par les pharmacies hospitalières (67%). Elles ont été ouvertes dans 90,5% des cas, et quasiment à chaque fois à mains nues ; lavées (58,2%) ou non (37,9%).

Dans 16,9% des cas, seule une fraction de la dose contenue dans la gélule a été administrée (fractionnement avec une seringue).

Comprimés

Près d'un comprimé sur deux était coupé avant d'être administré (46,7%). Il était coupé avec les mains (55,3%), un scalpel ou couteau (28,6%), des ciseaux (12,5%), ou avec un appareil spécifique (3,6% des cas seulement).

Pour être administrés, 74% des comprimés ont dû être broyés et le plus souvent dispersés dans un liquide (96,4%).

Dans 34,7% des cas, le comprimé était dilué dans un volume connu de liquide et seule une fraction était prélevée pour être administrée.

Cette étude a permis une comparaison d'une forme pharmaceutique à l'autre. Elle montre que les formes orales liquides sont les spécialités les plus souvent indiquées en pédiatrie, suivies des sachets, des formes injectables et, en dernier recours, des gélules et comprimés.

Les formes orales liquides demandent presque deux fois moins de temps pour leur mise en forme que les gélules ou les comprimés.

Les gélules sont les préparations pédiatriques les plus fréquemment réalisées dans les pharmacies hospitalières (36) car elles posent moins de problèmes de stabilité et de compatibilité que les formes orales liquides. Elles sont considérées comme le vecteur d'une poudre destinée à être diluée dans une boisson ou une alimentation semi-liquide. Les pharmacies qui pratiquent une dispensation nominative préparent plus de gélules que celles distribuant les médicaments globalement dans les armoires de service. La dispensation nominative prend mieux en compte l'inadéquation de la spécialité commerciale à l'enfant hospitalisé.

Le comprimé est la forme la moins adaptée au petit enfant, dans la majorité des cas, le RCP ne contient pas de mention pédiatrique. Les comprimés utilisés en pédiatrie contiennent des doses trop élevées en principe actif et sont la plupart du temps coupés. Malheureusement les dispositifs spécifiques pour cette opération sont très peu utilisés alors qu'ils permettent une précision acceptable (37).

Le personnel infirmier ne devrait pas être en situation de broyer ou fractionner un comprimé pour l'administrer. La fraction réellement absorbée par l'enfant est inconnue (lors de la dispersion dans le liquide, une fraction du principe actif risque de s'adsorber sur les parois du contenant, une autre reste en suspension alors qu'une troisième se dissout). L'erreur de dose est majorée lorsqu'une fraction seulement du liquide est prélevée.

PARTIE 3 : ETUDE PERSONNELLE SUR LA WARFARINE

Le but de cette étude était de comparer les doses de warfarine que l'on retrouve dans les mélanges obtenus à partir d'un comprimé et ceux préparés à partir d'une gélule fabriquée au préparatoire de la pharmacie.

Il s'agissait de mettre au point une méthode permettant d'apporter des réponses à la question suivante : « quelles sont les doses de warfarine reçues par l'enfant en fonction des différentes méthodes de préparation du mélange ».

3.1 Observations en cardiologie infantile au CHRU de Lille

Dans le cadre de ma cinquième année hospitalo-universitaire, j'ai eu la chance de me rendre dans le service de cardiologie infantile du CHRU. J'y ai principalement observé les infirmières lors de l'administration des médicaments aux enfants hospitalisés. Dans ce service spécialisé, les patients sont hospitalisés pour des durées relativement longues allant de plusieurs jours à plusieurs semaines.

Sur une période de six semaines allant du 19 avril au 31 mai 2010, j'ai observé 24 administrations de un ou plusieurs médicaments chez 17 patients différents. Sur ces 17 patients, 4 ont reçu un traitement par AVK, 2 patients étaient sous Mini-Sintrom® et 2 sous Coumadine®.

C'est en observant le mode d'administration de ces médicaments par les infirmières que j'ai constaté le réel problème auquel elles sont confrontées au quotidien.

Lors de mon passage dans le service, les patients hospitalisés avaient entre deux semaines et sept ans, et pour la quasi-totalité des médicaments à leur administrer, il n'existait pas de forme adaptée.

Voici ci-dessous un tableau représentant le nombre d'administration des principaux médicaments utilisés lors de mon passage, chaque médicament pouvant être administré à un même patient à des jours différents :

Médicament	Uvestérol®	Aldactone®	Aspirine®	Lasilix®	Lopril®	Coumadine®	Mini-Sintrom®
Nb d'administ.	14	9	8	6	5	3	2

Tableau 6 : Nombre d'administrations de certains médicaments lors de mon passage en cardiologie infantile

3.1.1 Formes liquides

Pour l'Uvestérol® et le Lasilix®, il n'y a pas de problème pour les administrer, ce sont des formes liquides. Par contre le problème se pose pour les 6 autres médicaments qui ne possèdent pas de formes adaptées aux enfants ne pouvant pas avaler, ni de dosage adaptés à ces patients.

3.1.2 Dilutions pédiatriques

Des dilutions pédiatriques sont réalisées à partir de matières premières au préparatoire de la pharmacie centrale, c'est le cas pour l'Aspirine®, l'Aldactone® et le Lopril®. Il s'agit de préparations à délivrance nominative. Ces gélules sont réalisées pour un patient donné, à un dosage déterminé par une prescription médicale (préparation magistrale) ou en série après déclaration de la formule à l'Afssaps (préparation hospitalière). L'infirmière ouvre la gélule, mélange la poudre obtenue avec une solution de glucose à 30% (G 30) et administre ce mélange à l'enfant à l'aide d'une seringue en plastique.

Cette préparation se fait dans un petit pot en plastique dur et le mélange est fait directement avec l'embout de la seringue. Puis l'infirmière prélève la totalité du mélange avec cette même seringue et l'administration à l'enfant se fait en moyenne vingt minutes après.

3.1.3 Comprimés pour lesquels il n'existe pas de dilutions pédiatriques

Pour les médicaments pour lesquels les dilutions pédiatriques ne sont possibles qu'à partir des spécialités, le problème rencontré par les infirmières est bien plus important. C'est le cas du Mini-Sintrom® (acénocoumarol) et de la Coumadine® (warfarine) mais aussi de nombreux autres médicaments qui n'ont pas été cités ci-dessus. Ces médicaments sont commercialisés sous forme de comprimés sécables ou non. Pour les administrer aux enfants en bas âges, les infirmières sont souvent contraintes de les écraser, de les diluer et de fractionner la quantité de liquide obtenue pour administrer la dose correspondant à la prescription pédiatrique.

Le médicament qui nous intéresse ici est la Coumadine®, du fait de son index thérapeutique étroit et d'une récente mise à disposition de la matière première.

Il existe deux dosages de comprimés : 5 mg sécables et 2 mg sécables. Lors de mon passage dans le service, les infirmières ont eu à administrer des doses de 1 mg, 2,5 mg et 3 mg. Pour

ce faire, elles ont chacune leur mode de préparation. Il en ressort deux techniques différentes pour les dosages à 1 mg et 2,5 mg :

Soit elles coupent un comprimé, elles en écrasent la moitié, elles la diluent dans une petite quantité de G 30 et elles administrent la totalité du mélange à l'enfant.

Soit elles écrasent le comprimé entier, le mélangent au G 30 et prélèvent la moitié du mélange pour l'administrer à l'enfant.

De même pour les préparations dosées à 3 mg, une partie des infirmières utilise un comprimé de 2 mg et un demi comprimé de 2 mg, le tout est écrasé, dilué et administré à l'enfant. D'autres partent d'un comprimé dosé à 5 mg, elles le diluent dans 5 mL de G 30, et prélèvent les 3/5 pour l'administrer à l'enfant.

Dans tous les cas les comprimés sont coupés à la main, les infirmières n'utilisent pas de dispositif spécifique alors qu'il permettrait une meilleure précision.

3.2 Matériels et méthode de dosage

Afin de comparer l'utilisation des comprimés et des gélules de warfarine (spécialité commercialisée versus dilution pédiatrique réalisée par la pharmacie) en pédiatrie, j'ai reproduit dans les mêmes conditions que celles du service de cardiologie, différents mélanges que j'ai laissé pauser dans des seringues pendant 20 minutes avant d'y doser la warfarine.

Pour cette étude j'ai utilisé des mélanges dosés à 1 mg et à 3 mg de warfarine.

3.2.1 Matières premières utilisées

Les gélules de warfarine ont été préparées à partir de la matière première, comme recommandé dans les Bonnes Pratiques de Préparations. Avant toute chose, la matière première de qualité pharmaceutique doit être contrôlée et validée par le laboratoire de contrôle de la pharmacie.

Chaque série de gélules à 1 et 3 mg a été préparée par un préparateur du CHRU de Lille en respectant le protocole conforme aux dilutions pédiatriques. Les lots ont été contrôlés et validés ; nous avons vérifié :

- L'uniformité de masse : chaque gélule est pesée séparément, on calcule la masse moyenne ; au maximum deux unités peuvent avoir une masse supérieure à plus ou

moins 10% de cette masse moyenne (la pharmacopée européenne recommande de prélever 20 unités au hasard, l'écart limite en pourcentage de la masse moyenne doit être de plus ou moins 10%).

- Le dosage en warfarine de ces gélules : on dose deux gélules par CLHP/UV, un écart de maximum 10% de la valeur souhaitée en warfarine est accepté.

Comme comprimés nous avons utilisé les spécialités : Coumadine® 2 mg cp sécable et Coumadine® 5 mg cp sécable.

Les poudres obtenues à partir des comprimés et des gélules ont été mélangées à une solution de glucose à 30% (**G 30**). Solution provenant d'une poche à perfusion et extraite à l'aide d'une aiguille et d'une seringue.

3.2.2 Réalisation des mélanges conformément aux pratiques des infirmières

Les différents mélanges ont été réalisés en respectant les modes de préparation observés dans le service de cardiologie.

3.2.2.1 A partir des gélules de warfarine

Les mélanges sont réalisés à partir de gélules préparées par le préparatoire à un dosage déterminé : on ouvre la gélule, on récupère le maximum du contenu dans un pot, sans rincer la gélule mais en la tapant sur les bords du pot. La poudre obtenue est mélangée à 2 mL de G 30 avec l'embout d'une seringue. Cette même seringue sert à prélever la solution préparée et à l'administrer à l'enfant.

3.2.2.2 A partir des comprimés de warfarine

Si besoin, les comprimés sont coupés à la main ; ils sont écrasés et mélangés à du G30 selon deux méthodes différentes en fonction de l'infirmière :

Méthode 1 (**M1**) : partir du comprimé entier et ne prélever qu'une partie du mélange obtenu pour l'administrer à l'enfant.

Méthode 2 (**M2**) : partir d'un demi-comprimé et prélever l'intégralité du mélange obtenu.

Les comprimés sont écrasés directement avec l'embout de la seringue, ce qui est assez difficile car ils sont durs. Il faut obtenir une poudre fine et la plus homogène possible, la mélanger avec du G 30 et prélever la solution avec la même seringue.

Solutions à 1 mg :

- M1 : mettre un comprimé de 2 mg dans 2 mL de G30, prélever 1 mL de la solution obtenue.
- M2 : mettre un demi-comprimé de 2 mg dans 2 mL de G30, prélever la totalité de la solution.

Solutions à 3 mg :

- M1 : mettre un comprimé de 5 mg dans 5 mL de G30, prélever 3 mL de la solution.
- M2 : mettre un comprimé de 2 mg et un demi-comprimé de 2 mg dans 3 mL de G30, prélever le tout.

Les solutions obtenues ont toujours pausé pendant 20 minutes dans les seringues. C'est la durée moyenne qui a été observée dans le service entre la préparation du médicament et son administration à l'enfant.

Pour la réalisation de ces préparations, le même matériel que celui des infirmières en cardiologie a été utilisé : un petit pot en plastique dur et des seringues BD® de 2 et 5mL. J'ai été la seule à manipuler pour cette partie.

Pour les dosages nous étions deux, la technicienne du service qui a l'habitude de manipuler l'appareil de CLHP et moi-même.

Remarques lors de la préparation des mélanges :

Les comprimés sont durs et difficiles à écraser, beaucoup de petits morceaux sont éjectés hors du pot et il faut les récupérer (manque de précision et d'hygiène).

Concernant les gélules : l'amidon utilisé comme excipient colle aux gélules donc une partie du produit reste à l'intérieur de la gélule, il est difficile de tout récupérer. Il serait peut-être intéressant de rincer les gélules avec le glucose pour obtenir de meilleures concentrations.

En partant des comprimés, la solution obtenue n'est pas du tout homogène, le comprimé se dissout mal dans le glucose.

Quand on ne prélève qu'une partie du mélange obtenu, les morceaux de comprimés sont majoritairement aspirés dans la seringue, peu restent dans le liquide non prélevé.

3.2.3 Préparation des solutions à doser

3.2.3.1 Solubilité de la warfarine

La warfarine sodique présente dans les comprimés de Coumadine® ainsi que dans les gélules réalisées au préparatoire est très soluble dans l'eau (pharmacopée).

La phase mobile utilisée pour le dosage étant constituée en grande partie d'eau, la totalité de la warfarine présente dans les mélanges est solubilisée et ne sont retenus sur le filtre que les excipients.

3.2.3.2 Validation des lots de gélules

Deux gélules du lot à 1 mg et deux du lot à 3 mg ont été ouvertes et rincées avec de la phase mobile afin de récupérer un maximum de poudre. Cette solution est diluée dans un volume déterminé de phase mobile, puis passée dans la cuve à ultrasons et filtrée dans un erlenmeyer. Le filtrat est à nouveau dilué avec de la phase mobile pour obtenir de faibles concentrations en warfarine que l'on pourra doser.

Conformément aux pratiques du préparatoire du CHRU de Lille, le lot de gélules est validé si les teneurs en warfarine de ces deux gélules sont comprises entre plus et moins dix pour cent de la valeur cible (la pharmacopée européenne recommande de prélever 20 unités au hasard, l'écart limite en pourcentage de la teneur moyenne doit être de plus ou moins 5%).

3.2.3.3 Solutions de warfarine dans du G30

Les solutions contenues dans les seringues, sont mélangées à un volume déterminé de phase mobile : pour le 1 mg, dans une fiole jaugée de 25 mL et pour le 3 mg de 50 mL.

Les fioles jaugées sont passées dans une cuve à ultrasons pendant 5 minutes pour dissoudre la totalité de la poudre et obtenir une solution homogène.

Cette solution est filtrée dans un erlenmeyer de 50 mL à l'aide d'un entonnoir en verre et de papier à filtrer. A partir du filtrat on fait les dilutions (avec une pipette automatique) nécessaires pour obtenir des concentrations dosables par CLHP et incluses dans la courbe d'étalonnage.

Dilutions :

- 1 mg dans 25 mL : prélever 50 μ L et ajouter 950 μ L de phase mobile. On obtient ainsi une concentration de 2 μ g/mL.
- 3 mg dans 50 mL : prélever 50 μ L et ajouter 950 μ L de phase mobile. La concentration finale est de 3 μ g/mL.

Ces dilutions ont été réalisées dans des « petits tubes à essai » passés au Vortex pour obtenir un mélange homogène.

3.2.4 Dosages par Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

3.2.4.1 Rappels sur la CLHP

C'est une technique de séparation des constituants d'un mélange. La warfarine dissoute dans un liquide appelé phase mobile passe dans une colonne chromatographique remplie d'une phase stationnaire. Les différents composés en solution se séparent en fonction de leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

Cette technique de séparation est couplée à un système de détection adapté, ainsi en sortie de colonne les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble de ces pics s'appelle un chromatogramme.

Une fois le pic de la warfarine identifié, on peut déterminer sa concentration dans le mélange grâce à une courbe d'étalonnage et en utilisant la hauteur du pic.

Pour réaliser une courbe d'étalonnage on prépare une série de solutions standards de warfarine et on injecte dans le chromatographe des volumes identiques de ces solutions. Puis on trace le graphique de la hauteur des pics des standards en fonction de leurs concentrations. On obtient une courbe d'étalonnage de la warfarine en traçant la droite la plus probable qui relie les différents points.

On injecte ensuite le même volume de la solution inconnue. La concentration en warfarine dans ce mélange est déterminée soit par méthode graphique soit en utilisant l'équation de la droite d'étalonnage.

Détection par un détecteur UV-visible : il mesure l'absorption de la lumière par le soluté à la sortie de la colonne. La warfarine absorbe la lumière à la longueur d'onde de 280 nm.

3.2.4.2 Réalisation d'une gamme étalon

Nous avons réalisé des solutions de warfarine (matière première) mélangée à de la phase mobile pour obtenir des concentrations comprises entre 0,9 et 5 µg/ml. Ces solutions sont dosées par CLHP et en fonction des pics obtenus nous avons pu tracer une courbe d'étalonnage de la warfarine.

Préparation d'une solution mère ayant une concentration de 10 µg de warfarine/mL. A partir de cette solution nous avons fait cinq dilutions pour obtenir notre gamme :

- 100 µL de solution mère + 900 µL de phase mobile = 1 µg/mL
- 200 µL de solution mère + 800 µL de phase mobile = 2 µg/mL
- 300 µL de solution mère + 700 µL de phase mobile = 3 µg/mL
- 400 µL de solution mère + 600 µL de phase mobile = 4 µg/mL
- 500 µL de solution mère + 500 µL de phase mobile = 5 µg/mL

Le blanc a été fait avec du G 30 : mettre 2 mL de G 30 dans une fiole jaugée de 25 mL, diluer avec de la phase mobile ; prélever 50 µL de la solution obtenue et ajouter 950 µL de phase mobile.

3.2.4.3 Dosage de la warfarine

La détermination des concentrations en warfarine a été faite par chromatographie liquide haute performance (Shimadzu LC20AD) couplée à une détection UV (Perkin Elmer Series 200UV/vis detector).

La méthode utilisée est décrite et validée dans l'article *Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio* (38).

Les différents constituants du mélange ont été séparés sur une colonne en phase inverse (Waters Symmetry Shield, RP8, 5 µm, 3,9*150 mm) ; et détectés par un détecteur UV. Le pic d'absorption de la warfarine sort à 280nm.

La phase mobile (pH 7) contenait : 1,459g de KH₂PO₄ + 2,382g de Na₂KPO₄ qsp 1100ml d'eau + 900 ml de méthanol (qualité pour CLHP). Le débit est fixé à 1 mL/min ; nous avons travaillé en mode isocratique.

Les échantillons ont été dilués avec de la phase mobile (comme décrit au 3.2.3.3) puis 20 µL ont été injectés dans le système de CLHP.

Entre chaque échantillon, le système d'injection est rincé trois fois (10 μ L) avec de la phase mobile.

Ci-dessous deux exemples de chromatogrammes obtenus lors des dosages par CLHP. Le premier correspond à un échantillon de la gamme étalon, réalisée à partir de la warfarine matière première, le deuxième à un mélange dosé à 3 mg en warfarine, réalisé à partir d'un comprimé selon la méthode 2.

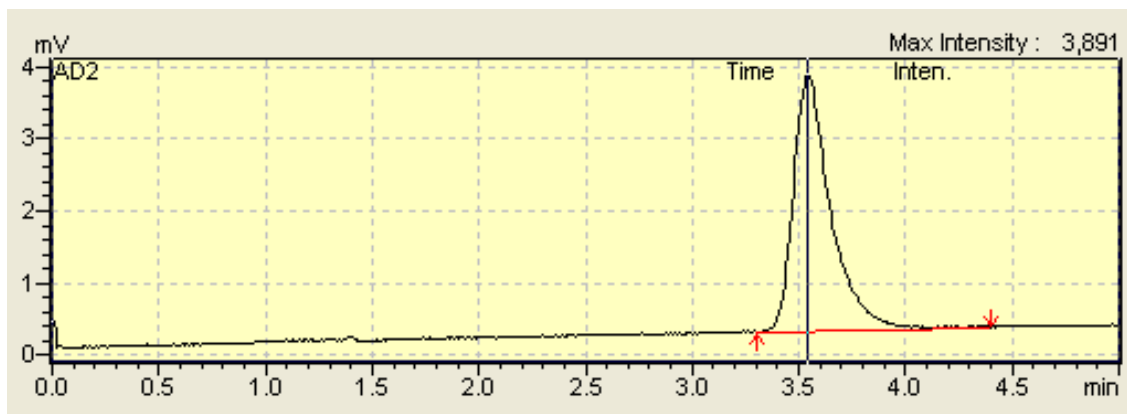


Figure 2 : Chromatogramme de la warfarine matière première

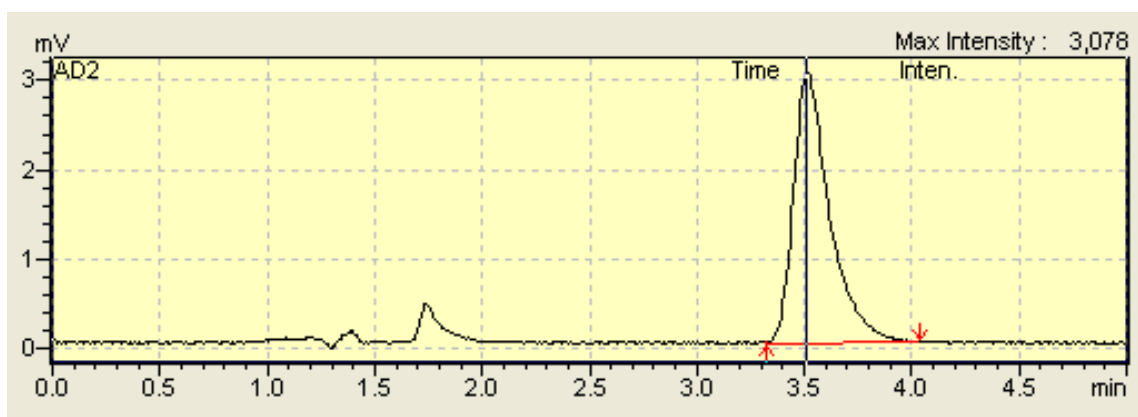


Figure 3 : Chromatogramme d'un mélange dosé à 3 mg en warfarine, réalisé à partir d'un comprimé selon la méthode 2

3.3 Résultats et interprétation

Nous avons réalisé trois séries de mesures sur trois journées différentes, en respectant le même mode opératoire.

Les résultats de ces trois séries de dosages figurent en annexe avec les hauteurs des pics obtenus et les concentrations en warfarine correspondantes.

Les manipulations réalisées consistaient en :

- La validation des gélules de matière première réalisées à la pharmacie : Gel 1 – 3 mg mp (=matière première) ; (selon la méthode décrite au 3.2.3.2)
- Le dosage de la solution obtenue après mélange du contenu de ces gélules avec du G 30 : Gél 1 – 3 mg G30 (3.2.2.1)
- Le dosage des solutions obtenues après mélange des comprimés coupés ou entiers avec du G 30 (3.2.2.2) : cp M1 - cp M2, 1 et 3 mg.

Une valeur arbitraire de 10% a été fixée pour juger de l'acceptabilité des concentrations en warfarine mesurées dans les mélanges. Cette valeur n'a pour but que de permettre une interprétation plus homogène des résultats. Elle n'a pas d'explication clinique quand à l'efficacité de ces mélanges.

3.3.1 Jour 1 (mise en place de la méthode)

Au cours de cette première journée de manipulations, le passage de deux échantillons de chaque préparation a permis de vérifier que la méthode de dosage était efficace et de m'apprendre à manipuler.

L'analyse des gélules de matière première a permis de constater que celle-ci n'était dosée qu'à 91% en warfarine. Ces valeurs de dosage ainsi que celles de la gamme étalon (également faite à partir de la matière première) ont donc du être corrigées pour éviter que les résultats ne soient faussés.

La linéarité était très bonne ($R^2=0.9988$).

Pour les journées suivantes nous avons travaillé à partir de gélules dosées à 110%.

3.3.1.1 Préparations réalisées pour obtenir un mélange dosé à un milligramme en warfarine

- gél 1 mg mp : ce lot de gélule n'aurait pas été validé puisqu'une des gélules a une teneur en warfarine inférieure à la valeur attendue de plus de 10% (0.892 mg pour une valeur cible de 1 mg).
- gél 1 mg G30 : avaient des concentrations en warfarine de 0.843 mg et 0.905 mg.
- cp 1 mg M1 et M2 : avaient des concentrations respectives de 0.917 mg - 0.934 mg et 0.847 - 0.823 mg.

Les meilleurs résultats sont obtenus en partant des comprimés entiers dilués et en ne prélevant qu'une fraction du mélange.

Ensuite les dosages se rapprochant le plus de la valeur cible (1 mg de warfarine) sont ceux réalisés à partir des gélules.

On observe les teneurs en warfarine les plus basses en n'écrasant qu'une fraction de comprimé.

Les seules concentrations en warfarine acceptables sont obtenues pour les mélanges réalisés avec des comprimés selon la méthode 1.

3.3.1.2 Préparations pour un mélange à trois milligrammes en warfarine

- gél 3mg mp : le lot des gélules dosées à 3 mg aurait été validé car nous avons obtenu des concentrations de 3.045 mg et 2.964 mg de warfarine.
- gél 3mg G30 : pour les gélules mélangées au G 30, les concentrations étaient de 2.594 mg et 0.941 mg (valeur aberrante non interprétable, certainement due à une erreur de manipulation), il n'est donc pas possible de conclure quant à l'acceptabilité de cette méthode de préparation.
- cp 3 mg M1-M2 : pour les mélanges à partir des comprimés nous obtenons avec la méthode 1, 2.890 et 2.810 mg de warfarine (concentrations acceptables) et avec la méthode 2, 2.594 et 2.648 mg (non acceptable).
-

Pour cette série de dosages, la première méthode partant des comprimés donne à nouveau les meilleurs résultats.

Etant donné une erreur de manipulation pour les mélanges à partir des gélules, on ne peut malheureusement pas conclure concernant leurs concentrations en warfarine.

Les dosages des solutions réalisées avec les comprimés selon la deuxième méthode donnent des résultats plus bas qu’avec la première méthode.

Les seules concentrations acceptables sont obtenues pour les mélanges réalisés à partir des comprimés selon la méthode 1.

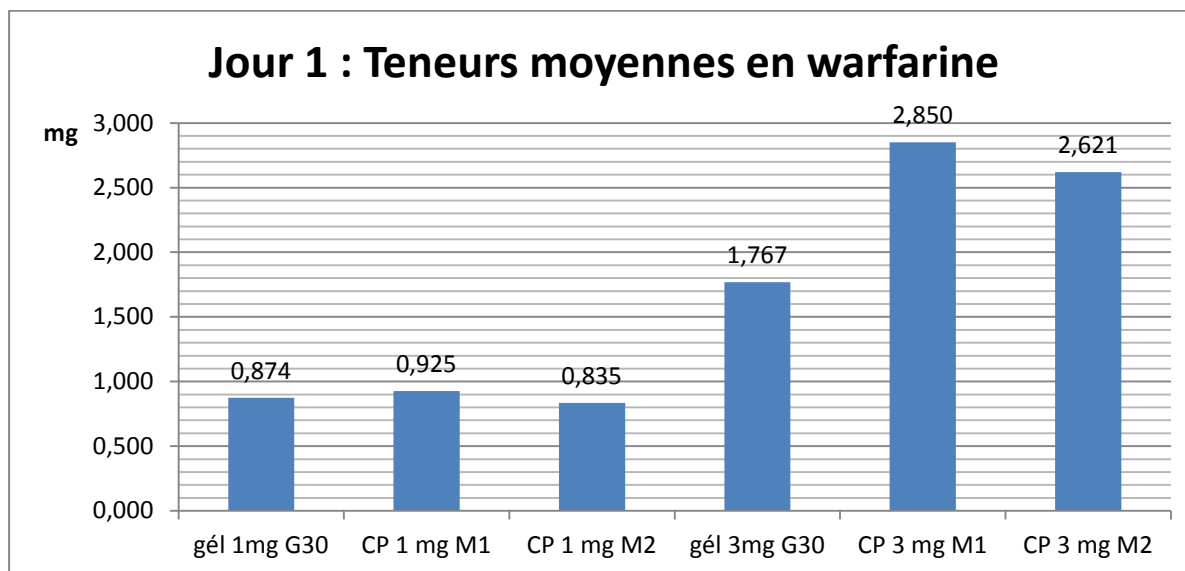


Figure 2 : Jour 1 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons

3.3.2 Jour 2

Lors de cette deuxième journée nous avons dosé cinq échantillons de chaque méthode pour estimer la répétabilité de ces différents modes de préparation des solutions de warfarine.

La linéarité de la droite d'étalonnage était excellente, le coefficient de détermination de cette droite étant très proche de 1 ($R^2=0.9998$).

3.3.2.1 Solutions de warfarine dosées à un milligramme

- gél 1mg mp : Pour valider le lot de gélules à 1 mg nous avons dosé cinq gélules (0.911, 0.885, 0.861, 0.984 et 1.019 mg). S'il était réellement destiné à être administré à un enfant, ce lot n'aurait pas été validé.
- gél 1mg G30 : les mélanges préparés à partir des gélules étaient dosés à 0.772, 0.736, 0.770, 0.840 et 0.762 mg de warfarine.
- cp 1 mg M1-M2 : les résultats obtenus pour les mélanges à partir des comprimés sont, selon la méthode utilisée : 0.966, 0.775, 0.883, 0.833 et 0.825 mg avec la méthode 1 et 0.646, 0.707, 0.764, 0.792 et 0.839 mg avec la méthode 2.

Aucune des méthodes utilisées ne donne de résultats acceptables.

Au cours de cette journée nous avons constaté que les mélanges réalisés à partir des comprimés entiers et en ne prélevant qu'une fraction de la solution (méthode 1) avaient les concentrations les plus élevées avec une moyenne de 0.856 mg de warfarine et un écart type de 0.072mg.

Ensuite on a les mélanges partant des gélules (0.776 mg en moyenne et un écart type de 0.038 mg) et pour finir les mélanges avec les comprimés préparés selon la deuxième méthode (0.750 mg de warfarine en moyenne et 0.075 mg d'écart type).

Les variations de concentrations sont plus importantes avec la méthode 2 des échantillons à base de comprimés.

Les solutions ayant la meilleure répétabilité sont celles réalisées à partir des gélules.

3.3.2.2 Solutions de warfarine dosées à trois milligrammes

- gél 3mg mp : les deux gélules dosées pour valider le lot étaient comprises entre plus et moins 10% de 3 mg (2.931 et 2.864 mg) ; lot accepté.
- gél 3mg G30 : pour les mélanges à partir des gélules les concentrations en warfarine étaient : 2.356, 2.521, 2.388, 2.464 et 2.355 mg ; ce ne sont pas des valeurs acceptables.
- cp 3mg M1-M2 : ceux à partir des comprimés étaient dosés à 2.302, 2.103, 2.602, 2.264 et 2.502 mg avec la méthode 1 et 2.403, 2.449, 2.461, 2.267 et 2.593 mg en utilisant la deuxième méthode ; quelle que soit la méthode, les valeurs ne sont pas acceptables.

Aucune des méthodes ne donne de résultats acceptables.

Contrairement à ce qui a été observé jusqu'à présent, les meilleures concentrations en warfarine n'ont pas été obtenues avec les mélanges comprimés méthode 1 (2.354 mg de moyenne) mais avec les mélanges réalisés selon la deuxième méthode (2.435 mg en moyenne). En partant des gélules, la moyenne des concentrations des mélanges était de 2.417 mg de warfarine.

Concernant les écarts-types, il est à nouveau le plus faible pour les solutions réalisées à partir des gélules (0.073 mg) et plus élevé pour les solutions réalisées avec les comprimés (0.198 mg pour la méthode 1 et 0.117 mg pour la méthode 2).

Etant donné le faible nombre de valeurs, on ne peut pas conclure avec certitude, cependant on peut imaginer une plus grande variation des doses administrées à l'enfant lorsque l'on utilise les comprimés.

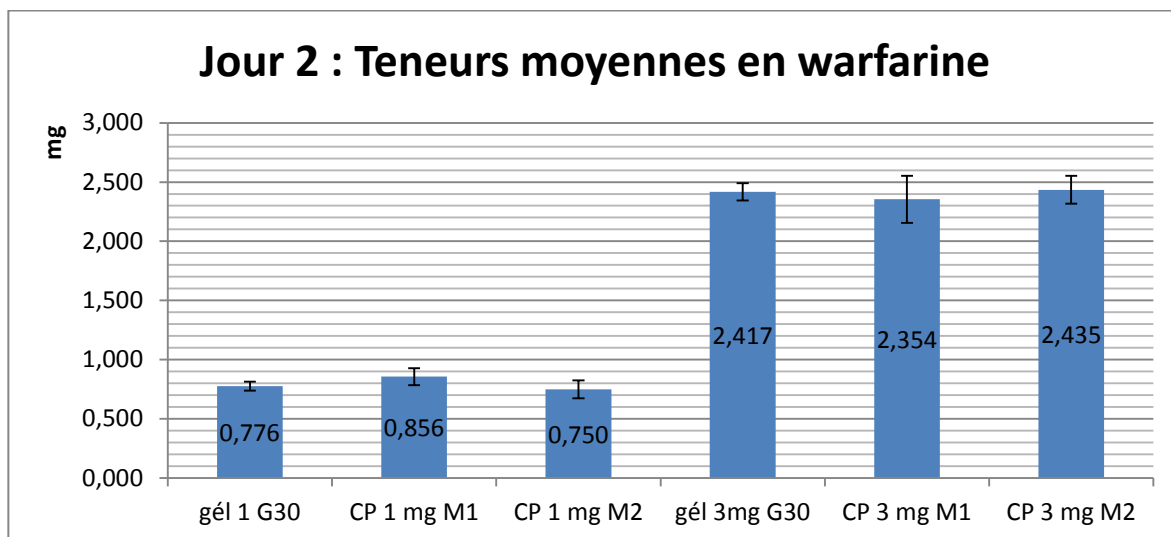


Figure 3 : Jour 2 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons avec leurs écarts-types

3.3.3 Jour 3

Faute de temps nous n'avons passé que trois échantillons de chaque.

Le coefficient de détermination de la droite était excellent ($R^2=1$).

3.3.3.1 Solutions de warfarine dosées à un milligramme

- gél 1mg mp : ce lot de gélules était valide (0.974 et 0.970 mg de warfarine).
- gél 1mg G30 : les mélanges à partir des gélules ont donné les résultats suivants : 0.732, 0.786 et 0.802 mg ; concentrations non acceptées.
- cp 1mg M1-M2 : concernant ceux réalisés avec les comprimés, nous avons eu de meilleurs résultats avec la méthode 1 (0.931, 0.920, 0.869 mg) qu'avec la méthode 2 (0.781, 0.802, 0.863 mg).

Aucune des méthodes ne donne de résultats acceptables.

Les solutions réalisées avec les comprimés entiers de Coumadine® en ne prélevant qu'une partie du mélange donnaient cette fois encore les meilleures concentrations en warfarine avec une moyenne de 0.907 mg. Celles réalisées avec la méthode 2 avaient une concentration moyenne de 0.815 mg et celles faites à partir des gélules avaient la plus faible concentration : 0.773 mg.

3.3.3.2 Solutions de warfarine dosées à trois milligrammes

- gél 3mg mp : le lot de gélules dosées à 3 mg n'était pas bon (2.741 et 2.661 mg).
- gél 3mg G30 : pour les mélanges préparés en utilisant les gélules nous avons obtenu des dosages à 2.630, 2.618 et 2.408 mg.
- cp 3mg M1-M2 : les valeurs étaient proches pour ceux où l'on a utilisé les comprimés (2.492, 2.624 et 2.266 mg pour la méthode 1 et 2.306, 2.508 et 2.454 mg avec la méthode 2).

Aucune des méthodes ne donne de résultats acceptables.

Pour ces solutions censées contenir 3 mg de warfarine, celles réalisées à partir des comprimés, que ce soit avec la méthode 1 ou la méthode 2, avaient des concentrations assez proches avec des moyennes respectives de 2.461 mg et 2.423 mg.

Les solutions faites avec les gélules avaient de meilleures concentrations (contrairement aux résultats précédents) avec une moyenne de 2.552 mg.

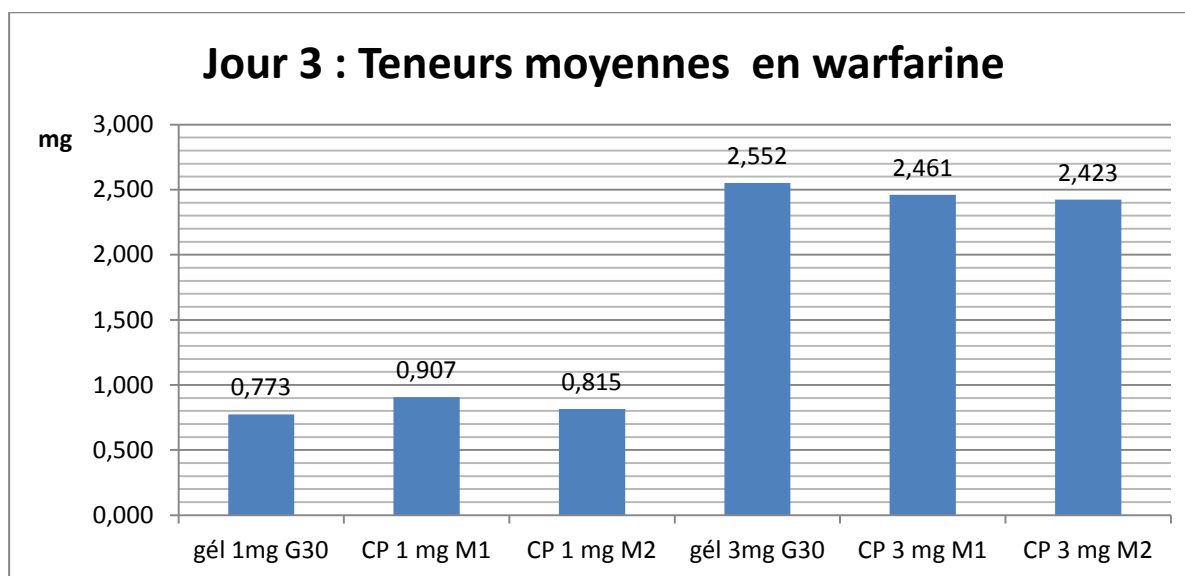


Figure 4 : Jour 3 - Teneurs moyennes en warfarine des échantillons

3.3.4 Synthèse des trois jours de manipulations

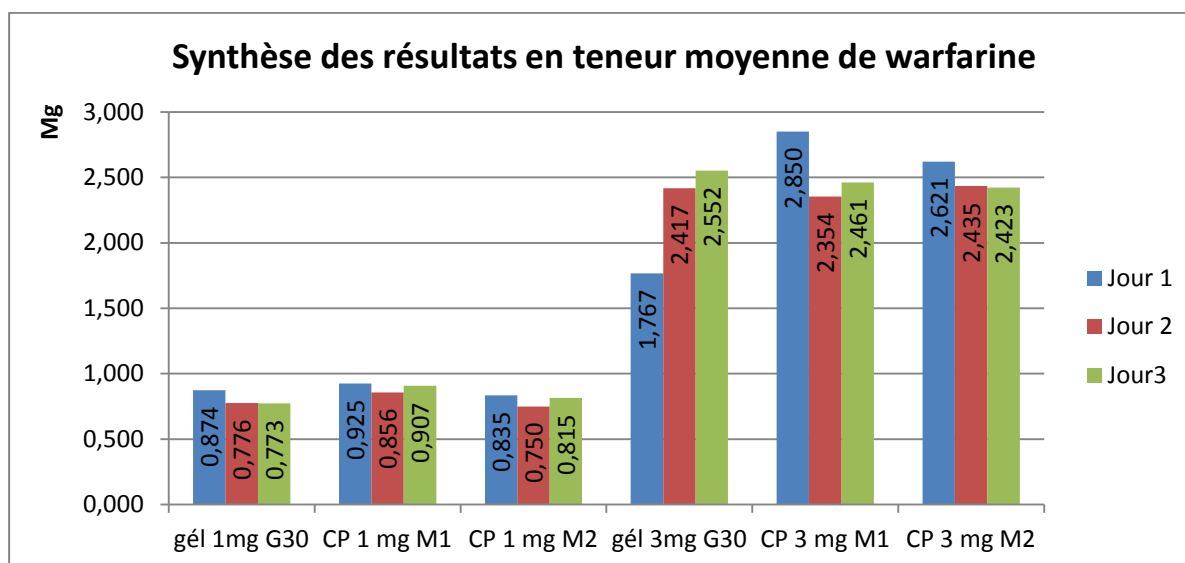


Figure 5 : Teneurs moyennes en warfarine sur les trois jours

			échantillon	J1	J2	J3
Validation des lots de gélules	lot 1mg		Non	Non	Oui	
	lot 3mg		Oui	Oui	Non	
Classement des méthodes en fonction des teneurs en warfarine obtenues	1mg	1	CP M1	CP M1	CP M1	
		2	Gél	Gél	CP M2	
		3	CP M2	CP M2	Gél	
	3 mg	1	CP M1	CP M2	Gél	
		2	CP M2	Gél	CP M1	
		3	Gél	CP M1	CP M2	
Répétabilité	1 mg		/	Gél	/	
	3 mg			Gél		

Tableau 7 : Synthèse des résultats

3.4 Discussion

Ce travail avait pour but de vérifier que les méthodes utilisées pour préparer les mélanges permettent d'obtenir les doses prescrites par le médecin. Il est intéressant de réfléchir sur les résultats obtenus à partir des méthodes de préparations décrites.

3.4.1 Analyse des problèmes rencontrés

Les résultats obtenus pour ces manipulations posent des problèmes d'interprétation pour les raisons suivantes :

- *Plusieurs lots de gélules utilisés pour ces expériences n'étaient pas suffisamment dosés en warfarine. Ils auraient été refusés par le laboratoire de contrôle et n'auraient pas été dispensés.*

Le sous-dosage des gélules de warfarine peut peut-être s'expliquer par le fait que les lots ont été préparés par des préparateurs différents. Aucun colorant n'a été utilisé pour vérifier l'homogénéité du mélange, un seul type d'excipient a été testé (l'amidon), un seul type de gélule.

Ces dosages avaient également pour but de contrôler la méthode de fabrication de cette nouvelle préparation : il s'agissait de lots tests (premières fabrications de gélules de warfarine). J'ai dû travailler avec les gélules mises à ma disposition, ce qui explique le manque d'interprétabilité des résultats obtenus à partir des gélules de warfarine.

- *Le petit nombre d'échantillons dosés ne permet pas d'interpréter avec exactitude ces résultats.*

Le laboratoire ne m'ayant accordé que trois jours pour faire mes analyses et l'appareil de CLHP sur lequel j'ai travaillé ayant un système d'injection manuel, à partir duquel on ne peut injecter qu'un échantillon à la fois, je n'ai pu doser qu'un nombre limité d'échantillons.

- *Une des valeurs obtenues le premier jour (gél 3mg G30) est aberrante, on ne peut pas conclure concernant ce lot d'échantillons.*

A cause de mon manque d'expérience pour manipuler l'appareil de CLHP, il y a dans les résultats du jour 1, une valeur aberrante, certainement due à une erreur de manipulation.

Cette valeur pose un problème d'interprétabilité des résultats des lots de gél 3mg G30. Etant donné le nombre faible d'échantillons, je n'ai pas pu l'exclure de mes données.

- *Selon les critères choisis, il n'y a que deux lots d'échantillons qui donnent des résultats acceptables, c'est-à-dire compris dans les plus ou moins 10% de la valeur cible : CP 1mg M1 et CP 3mg M1 du jour 1.*

Le seuil des 10% utilisé pour juger de l'acceptabilité des résultats des dosages a été choisi de façon arbitraire. Il n'y a pas d'information sur le retentissement clinique que peuvent avoir ces sous dosages. A l'heure actuelle il n'est pas possible de quantifier dans quelles proportions un sous dosage en warfarine influe sur l'INR de l'enfant traité (ce qui donnerait un seuil plus légitime pour accepter les concentrations des mélanges), ce n'était pas le but de ce travail mais ce serait un point intéressant à approfondir par la suite.

- *Il n'est pas possible de conclure sur la reproductibilité de cette méthode à partir des résultats obtenus lors de ce mémoire.*

Par manque de temps nous n'avons fait que trois séries de mesures. Au cours de ces trois jours, les conditions opératoires n'ont pas changé, nous n'avons fait varier ni les opérateurs ni les concentrations en warfarine. Il n'est donc pas possible de juger de la reproductibilité de cette méthode.

Le deuxième jour uniquement nous avons pu passer cinq échantillons de chaque lot et calculer l'écart type (mesure de la dispersion des concentrations autour de la moyenne). Nous ne pouvons donc pas non plus conclure sur la variabilité de cette méthode.

- *Il n'existe pas de différence significative concernant les teneurs en warfarine dans les différents mélanges testés.*

Bien que nous n'ayons pas observé d'importantes différences de concentration selon la méthode utilisée, les techniques de préparations des mélanges sont à améliorer. Concernant les comprimés, il est difficile de les couper de façon précise. Quand on les écrase avec la seringue, des morceaux sont éjectés hors du pot, la poudre obtenue n'est pas du tout homogène donc elle se dissout mal dans le G30.

Lorsque l'on utilise les gélules, la poudre obtenue est plus homogène et se dissout beaucoup plus facilement dans le G30 mais elle colle aux parois des gélules donc on n'en récupère jamais la totalité.

- *Il n'y a pas d'homogénéité dans le classement établi pour les trois méthodes utilisées sur les trois jours de manipulations.*

Le classement des méthodes n'est pas possible car les trois journées ne sont pas comparables. Nous n'avons pas dosé le même nombre d'échantillons, le premier jour avait pour but de mettre en place la méthode, je manquais d'expérience. De plus il est arrivé que certains lots de gélules soient validés et d'autres pas.

3.4.2 Solutions envisageables

Pour pouvoir conclure il faudrait refaire des manipulations en insistant sur différents points :

- La mise en place d'une technique de préparation des gélules de warfarine qui tienne compte des résultats obtenus, avec éventuellement un changement d'excipient, l'ajout d'un colorant...
- La nécessité de doser un nombre plus important d'échantillons pour réaliser une analyse statistique valable des résultats.
- Il serait également intéressant de faire intervenir différents manipulateurs et de varier les concentrations des mélanges afin de juger de la reproductibilité de ces techniques de préparation pédiatriques.
- L'évaluation d'un seuil d'acceptabilité des concentrations en warfarine des mélanges réalisés, basé sur le retentissement clinique que peuvent avoir un sous ou un sur dosage. Pour déterminer cette variation de l'INR en fonction des concentrations en warfarine des mélanges on pourrait utiliser le Coaguchek®.
- L'amélioration des techniques d'administration des médicaments aux enfants :

On pourrait envisager l'utilisation d'un coupe-comprimés (boitier équipé d'une lame permettant de couper les comprimés en 2 ou en 4 avec un compartiment pour les stocker ensuite) pour plus de précision quand il ne faut utiliser qu'une fraction du comprimé.

Un écrase comprimé permettrait d'obtenir une poudre bien plus fine et homogène que lorsqu'on utilise une seringue pour broyer le comprimé et avec moins de pertes.

En dispersant la poudre dans une solution commerciale prête à l'emploi (exemple ORA®), la stabilité de la suspension serait meilleure.

Il existe un dispositif médical, PillDrink®, dans lequel on peut pulvériser les comprimés et les mettre directement en suspension. L'utilisation d'un dispositif unique limite les pertes et la contamination environnementale pour le personnel soignant. Elle permettrait une préparation plus rapide, plus simple et plus sûre du mélange et une posologie plus précise (39).

Concernant l'administration des gélules, il faudrait éventuellement les rincer avec la solution de glucose à 30% pour récupérer la totalité de la poudre et ainsi obtenir une meilleure concentration en warfarine du mélange.

Un nombre important de variables intervient dans l'interprétation des résultats obtenus. Il n'est pas possible de dresser une liste exhaustive des explications aux problèmes rencontrés lors de ces manipulations.

Néanmoins, les expériences réalisées, dans les conditions dans lesquelles elles ont été réalisées, indiquent que les méthodes utilisées pour préparer les mélanges destinés aux enfants ne permettent pas d'obtenir les doses prescrites. Nous avons vu ici que ces mélanges sont en moyenne sous dosés de 15% par rapport à la valeur cible ce qui peut exposer à un risque de thrombose.

Les manipulations réalisées permettent de conclure que quelle que soit la méthode utilisée, ces mélanges sont toujours sous-dosés en warfarine. Mais elles ne permettent pas d'identifier une méthode de préparation plus fiable qu'une autre.

Bien que des expériences supplémentaires soient nécessaires, ce travail a permis de dresser un état des lieux des problèmes rencontrés lors de l'administration de médicaments aux enfants en bas âge. Il en ressort les points suivants :

Pour de nombreuses spécialités n'existant pas sous formes liquides, les infirmières doivent ouvrir des gélules, couper et écraser des comprimés. Ces manipulations sont contraignantes et sont une perte de temps non négligeable pour le personnel soignant (surtout en ce qui concerne les préparations à partir des comprimés).

Elles exposent à un manque de précision des dosages, une contamination bactérienne et environnementale, des problèmes de stabilité des solutions/suspensions préparées. Elles augmentent le risque d'erreurs d'administration des médicaments.

Pour les molécules comme la warfarine ayant une faible marge thérapeutique, les conséquences pour l'enfant peuvent être graves. C'est pourquoi il est recommandé qu'un intervalle entre deux INR ne dépasse pas 15 jours chez ces patients. Chez l'enfant de moins de trois ans il faut en plus tenir compte d'une plus grande variabilité de l'INR en raison des difficultés d'observance : régurgitations, acceptabilité...(17).

CONCLUSION

Nous avons donc pu constater que le manque de spécialités pédiatriques, les difficultés pour adapter les médicaments pour adultes à un usage infantile entraînent, pour certains médicaments, outre des difficultés de préparation pour le personnel soignant, un réel risque thérapeutique dû au surdosage, au sous-dosage et aux contaminations possibles.

Comme il s'agit souvent de traitement au long cours, le risque s'accroît encore avec le retour à la maison, les parents ne disposant pas de la formation et de la pratique du personnel soignant. Il faut espérer qu'à l'avenir, grâce aux avancées législatives concernant les médicaments pédiatriques, se développent autant que possible des formes liquides rendant plus facile l'administration des substances actives avec un dosage plus précis.

Les expériences réalisées pour cette thèse ont permis d'étudier les modes d'administration des médicaments aux enfants et de révéler des problèmes de précision des doses. Il serait intéressant dans un deuxième temps d'élargir ces travaux pour améliorer les techniques de préparation des mélanges et éventuellement établir un lien entre ces techniques et le retentissement clinique chez l'enfant.

ANNEXES

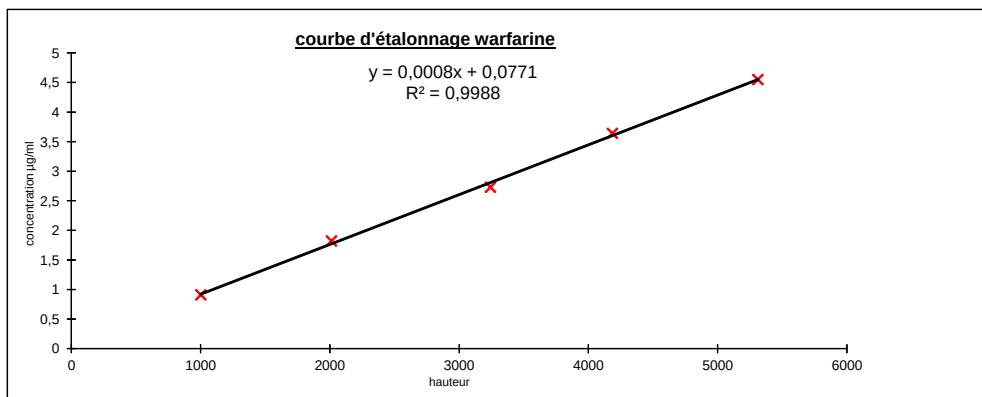
Annexe 1 : résultats jour 1

JOUR 1

Gamme d'étalonnage de la warfarine

concentration µg/ml	hauteur warfarine
0,91	1001
1,82	2012
2,73	3242
3,64	4185
4,55	5311

coefficients :	
a	0,0008
b	0,0771



Résultats Teneurs en warfarine des échantillons

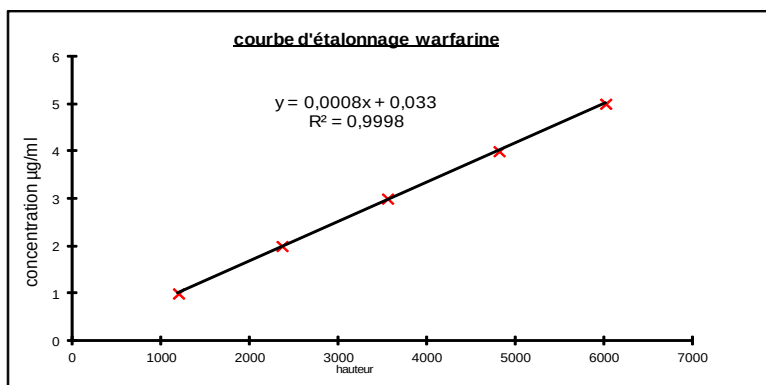
Echantillon	hauteur	C µg/ml	%	Teneur en mg	% corrigé	Teneur en mg corrigé	Moyenne des teneurs en mg
gél 1 mg mp	1980	1,661	83,06	0,831	91,27	0,913	0,902
gél 1 mg mp	1933	1,624	81,18	0,812	89,20	0,892	
gél 1mg G30	1822	1,535	76,74	0,767	84,32	0,843	0,874
gél 1mg G30	1963	1,648	82,38	0,824	90,52	0,905	
CP 1 mg M1	2195	1,833	91,66	0,917			0,925
CP 1 mg M1	2238	1,868	93,38	0,934			
CP 1 mg M2	2022	1,695	84,74	0,847			0,835
CP 1 mg M2	1960	1,645	82,26	0,823			
gél 3 mg mp	3367	2,771	92,36	2,771	101,49	3,045	3,004
gél 3 mg mp	3275	2,697	89,90	2,697	98,79	2,964	
gél 3mg G30	2854	2,360	78,68	2,360	86,46	2,594	1,767
gél 3mg G30	974	0,856	28,54	0,856	31,37	0,941	
CP 3 mg M1	3516	2,890	96,33	2,890			2,850
CP 3 mg M1	3416	2,810	93,66	2,810			
CP 3 mg M2	3146	2,594	86,46	2,594			2,621
CP 3 mg M2	3214	2,648	88,28	2,648			

JOUR 2

Gamme d'étalonnage de la warfarine

concentration µg/ml	hauteur warfarine
1	1196
2	2365
3	3557
4	4817
5	6021

coefficients :	
a	0,0008
b	0,033



Résultats Teneurs en warfarine des échantillons

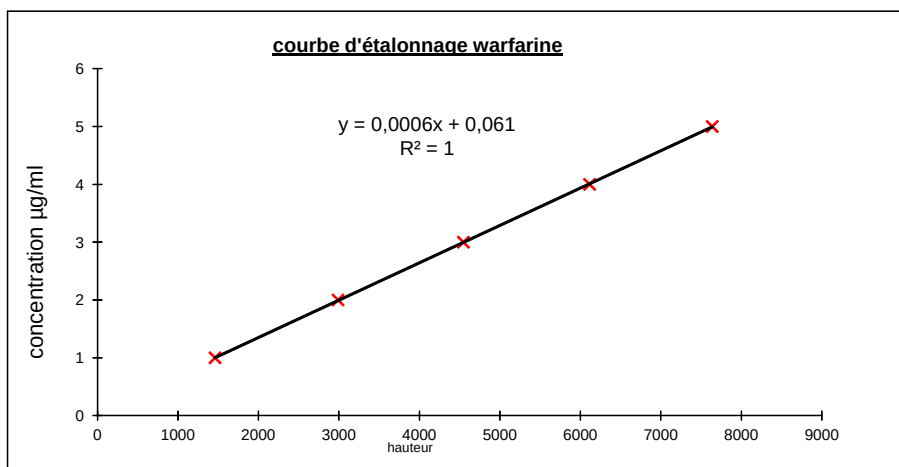
Echantillon	hauteur	C µg/ml	%	Teneur en m	Teneur Moyenne en mg	ecart type mg
gél 1 mg mp	2235	1,821	91,05	0,911		
gél 1 mg mp	2170	1,769	88,45	0,885		
gél 1 mg mp	2112	1,723	86,13	0,861	0,932	0,067
gél 1 mg mp	2419	1,968	98,41	0,984		
gél 1 mg mp	2507	2,039	101,93	1,019		
gél 1 G30	1888	1,543	77,17	0,772		
gél 1 G30	1799	1,472	73,61	0,736		
gél 1 G30	1884	1,540	77,01	0,770	0,776	0,039
gél 1 G30	2059	1,680	84,01	0,840		
gél 1 G30	1864	1,524	76,21	0,762		
CP 1 mg M1	2373	1,931	96,57	0,966		
CP 1 mg M1	1897	1,551	77,53	0,775		
CP 1 mg M1	2165	1,765	88,25	0,883	0,856	0,072
CP 1 mg M1	2042	1,667	83,33	0,833		
CP 1 mg M1	2021	1,650	82,49	0,825		
CP 1 mg M2	1574	1,292	64,61	0,646		
CP 1 mg M2	1727	1,415	70,73	0,707		
CP 1 mg M2	1869	1,528	76,41	0,764	0,750	0,075
CP 1 mg M2	1938	1,583	79,17	0,792		
CP 1 mg M2	2056	1,678	83,89	0,839		
gél 3 mg mp	3622	2,931	97,69	2,931	2,897	0,047
gél 3 mg mp	3539	2,864	95,47	2,864		
gél 3mg G30	2904	2,356	78,54	2,356		
gél 3mg G30	3110	2,521	84,03	2,521	2,417	0,073
gél 3mg G30	2944	2,388	79,61	2,388		
gél 3mg G30	3039	2,464	82,14	2,464		
gél 3mg G30	2903	2,355	78,51	2,355		
CP 3 mg M1	2836	2,302	76,73	2,302		
CP 3 mg M1	2587	2,103	70,09	2,103		
CP 3 mg M1	3211	2,602	86,73	2,602	2,354	0,198
CP 3 mg M1	2789	2,264	75,47	2,264		
CP 3 mg M1	3086	2,502	83,39	2,502		
CP 3 mg M2	2963	2,403	80,11	2,403		
CP 3 mg M2	3020	2,449	81,63	2,449	2,435	0,117
CP 3 mg M2	3035	2,461	82,03	2,461		
CP 3 mg M2	2793	2,267	75,58	2,267		
CP 3 mg M2	3200	2,593	86,43	2,593		

JOUR 3

Gamme d'étalonnage de la warfarine

concentration µg/ml	hauteur warfarine
1	1461
2	2989
3	4547
4	6115
5	7639

coefficients :	
a	0,0006
b	0,0610



Résultats Teneurs en warfarine des échantillons

Echantillons	hauteur	C µg/ml	%	Teneur en mg	Teneur Moyenne en mg	ecart type mg
gél 1 mg mp	3144	1,947	97,37	0,974	0,972	0,003
gél 1 mg mp	3132	1,940	97,01	0,970		
gél 1mg G30	2338	1,464	73,19	0,732	0,7734	0,037
gél 1mg G30	2518	1,572	78,59	0,786		
gél 1mg G30	2573	1,605	80,24	0,802		
CP 1 mg M1	3002	1,862	93,11	0,931	0,907	0,033
CP 1 mg M1	2965	1,840	92,00	0,920		
CP 1 mg M1	2795	1,738	86,90	0,869		
CP 1 mg M2	2500	1,561	78,05	0,781	0,815	0,043
CP 1 mg M2	2570	1,603	80,15	0,802		
CP 1 mg M2	2775	1,726	86,30	0,863		
gél 3 mg mp	4467	2,741	91,37	2,741	2,701	0,057
gél 3 mg mp	4333	2,661	88,69	2,661		
gél 3mg G30	4282	2,630	87,67	2,630	2,5522	0,125
gél 3mg G30	4262	2,618	87,27	2,618		
gél 3mg G30	3912	2,408	80,27	2,408		
CP 3 mg M1	4051	2,492	83,05	2,492	2,4606	0,181
CP 3 mg M1	4272	2,624	87,47	2,624		
CP 3 mg M1	3675	2,266	75,53	2,266		
CP 3 mg M2	3742	2,306	76,87	2,306	2,4228	0,104
CP 3 mg M2	4078	2,508	83,59	2,508		
CP 3 mg M2	3989	2,454	81,81	2,454		

BIBLIOGRAPHIE

1. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, et al. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Archives de Pédiatrie*, septembre 2009, n°16, p.1252-1260.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé. *Missions de santé publique : les actions en pédiatrie de l'Afssaps*. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/>>.
3. European Medicines Agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. *Human medicines Development and Evaluation*, 10 décembre 2010, 37p.
4. Aulois-Griot M. La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. *Médecine & Droit*, juillet-août 2008, n°2008, p.114-120.
5. Afssaps. *Le règlement pédiatrique européen – Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie »*, ateliers de Giens, octobre 2006, 36 p.
6. Kassaï B , Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, et al. Réseau d'investigation pédiatrique des produits de santé (RIPS). *Archives de Pédiatrie*, juin 2006, n°13, p.631-634.
7. Harth S, et al. Sociodemographic And Motivational Characteristics Of Parents Who Volunteer Their Children For Clinical Research : A Controlled Study. *Br Med J* 1990; 300: 1372-75.
8. European Medicines Agency. *Paediatric needs*. [en ligne] disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WCOB01ac05800260a1&jsenabled=true>

9. European Medicines agency. Assessment of the paediatric needs cardiovascular products. *Evaluation of Medicines for Human Use*, octobre 2006, EMEA/439649.
10. Afssaps. *Bonnes Pratiques de Préparation*, 30 novembre 2007, 79p.
11. Adrapharm. Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine, mai 2003, 19p.
12. Roulet L, Maillard N, Dupuis A. Bonnes pratiques de préparations : le projet de l'Afssaps. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, septembre 2007, n°3, p. 39-43.
13. Breitkreutz J, Tuleu C. Pediatric and Geriatric Pharmaceutics and Formulation. *Modern Pharmaceutics*, 2009, 5e édition, p.221-257.
14. Assael BM. Pharmacokinetics and drug distribution during postnatal development. *Pharmacology and Therapeutics*, 1982, n°18, p.159-197.
15. Loichot C, Grima M. Médicaments chez l'enfant. Module de pharmacologie générale, Faculté de Médecine de Strasbourg, 2005/2006.
16. Haute autorité de santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008 ; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf.
17. Piquet P, Losay J, Doublin S. Acénocoumarol (Sintrom®) et fluindione (Previscan®) en pédiatrie après intervention de chirurgie cardiaque. *Archives de pédiatrie*, novembre 2002, n°9, p.1137-1144.
18. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*, 1992, n°80, p.1998-2005.

19. Piquet P. Utilisation des HBPM et des AVK en pédiatrie. Etat actuel des connaissances, aspects réglementaires et expérience française après chirurgie cardiaque. GEHT Genève 2001, p1-5.
20. Mariana M. Bonduel. Oral anticoagulation therapy in children. *Thrombosis Research*, 2006, n°118, p.85-94.
21. Jahangiri M, Ross DB, Redington AN, et al. Thromboembolism after Fontan procedure and its modifications. *The Annals of Thoracic Surgery*, novembre 1994, n°58, p.1409-1413.
22. Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, et al. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extra cardiac Fontan operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, mars 1998, n°115, p.499-505.
23. Rosenthal D, Friedman A, Kleinman S, et al. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation*, 1995, n°92, p.287-293.
24. Haute Autorité de Santé. Stents coronaires actifs : les conclusions de la Haute Autorité de Santé. Communiqué de presse, octobre 2009, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_869552/stents-coronaires-actifs-les-conclusions-de-la-haute-autorite-de-sante.
25. Dictionnaire Vidal. 86e éd. Ed du Vidal, 2010, 2474 et 319 p.
26. Newall F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the Coaguchek S point-of-care monitor and a robust education program. *Thrombosis research*, 2006, n°118, p.587-593.
27. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatric Cardiol*, 2000, n°21, p.347-352.
28. Haute Autorité de Santé. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis de la commission 18 Avril 2007, p.1-24.

29. Afssaps. Mise au point sur le bon usage des médicaments anti-vitamines K, avril 2009. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr> (consulté le 20/05/2011).
30. Desmard M, Hellmann R, Plantefève G, et al. Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, octobre 2009, n°28, p.897-899.
31. Thomas Léa. *Etude rétrospective sur les surdosages en antivitamine K des patients se présentant spontanément au service de porte de l'Hôpital d'instruction des armées du Val de Grâce du 01/01/2004 au 01/01/2008*. Thèse pour le doctorat en médecine : Paris Descartes, 2010, 88p.
32. Joseph F. Standing, Catherine Tuleu. Paediatric formulations-Getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics*, août 2005, n°300, p.56-66.
33. Hôpitaux Universitaires de Genève. Toxicité des excipients en pédiatrie. Informations sur les médicaments – recommandations d'utilisation, mars 2011. Disponible sur <http://pharmacie.hug-ge.ch/> (consulté le 09/09/2011).
34. Guillot M, Bocquet G, Eckart P, et al. Environnement domestique et intoxication aiguë au propylène glycol chez un nourrisson de deux ans. A propos d'une observation inhabituelle. *Archives de Pédiatrie*, avril 2002, n°9, p. 382-384.
35. Fontan J.E, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Archives de Pédiatrie*, octobre 2004, n°11, p. 1173-1184.
36. Sedrati M, Arnaud P, Fontan JE, et al. Splitting tablets in half. *Am J Hosp Pharm* 1994;52 : 548-550.
37. Fontan JE, Combeau D, Brion F, et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Archives de pédiatrie*, 2000, n°7, p.825-832.
38. Lombardi R, Chantarangkul V, Cattaneo M, et al. Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio. *Thrombosis research*, 2003, n°111, p. 281-284.

39. Salmon D, Bouvat-Martin C, Diouf E, et al. Nouveau dispositif médical pour l'administration sécurisée et optimisée de formes orales solides par sondes de nutrition entérale. *Poster n°98 hopipharm 2011*. Service pharmaceutique INRESA.



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Delecaux Kathilde

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/6 / 10/12 / 12 à 18 h. 30 Amphithéâtre ou salle :

jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : SIEPMANN

Prénom : Florence

☒ favorable

☐ défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/12/11

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

☒ favorable

☐ défavorable

Le Doyen,

Le Doyen

L. DUBREUIL
C. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : DELECOUR

Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : Problèmes posés par l'administration des médicaments en cardiologie infantile – Exemple de la warfarine –

Mots-clés : warfarine ; CLHP ; pédiatrie ; préparation ; cardiologie

Résumé : Le manque de spécialités destinées aux enfants crée des problèmes de prescription pour les médecins, suivi de difficultés diverses d'administration des médicaments, tant pour le personnel soignant que pour les parents.

Le règlement européen de 2006 incite à développer la recherche sur des médicaments spécifiques à cet âge et permettra, espérons le, d'augmenter le nombre d'AMM pédiatrique.

Pour illustrer ces difficultés, nous avons pris l'exemple des AVK qui ont une faible marge thérapeutique. Une étude personnelle sur la warfarine a permis de faire un état des lieux des problèmes rencontrés lors de l'administration des médicaments aux enfants en bas âge.

Nous avons réalisé différents mélanges de warfarine dans une solution de glucose, en respectant le mode opératoire des infirmières du service de cardiologie infantile du CHRU de Lille. Ces préparations ont ensuite été dosées par CLHP pour déterminer la quantité de warfarine qu'elles contenaient.

Les résultats obtenus ont permis d'ébaucher une réflexion sur ces techniques de préparation et d'une manière plus générale sur l'utilisation des médicaments destinés aux adultes en pédiatrie.

Membres du jury :

Président : Monsieur BONTE J-P, Professeur des Universités et praticien hospitalier, Université de Lille 2

Assesseur(s) : Madame SIEPMANN F, Maître de conférences, Université de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : BRICE Sylvie, Pharmacien hospitalier, CHRU de Lille
PIN-LEMIRE Sophie, Docteur en pharmacie