

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

**Soutenue publiquement le Vendredi 17 Janvier 2020
Par Monsieur Soulimane TASSI**

**Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des
médicaments pédiatriques**

Membres du jury :

Président : Monsieur Karrouit Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Karrouit Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur Gervois Philippe, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Rebiai, Malik, Docteur en Pharmacie, Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Odent Guillaume, Docteur en Pharmacie, Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

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

REMERCIEMENTS

En premier lieu, il me tient à cœur de remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation et au succès de ce travail. Pour cela, je tiens à remercier les membres du jury. En ces quelques mots, veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect.

À Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférences,

Vous avez accepté de m'accompagner tout au long de cette thèse, et vous me faites l'honneur de la présider. Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour cette riche collaboration.

À Monsieur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences,

Je tiens à vous remercier pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et pour le temps passé à examiner mon travail.

À Monsieur Malik REBIAI, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Titulaire

Depuis mes premiers pas à la pharmacie jusqu'à la concrétisation de ce travail, j'ai retrouvé en toi les conseils avisés d'un ami, d'un grand frère. Je te remercie chaleureusement pour la grande patience, l'encouragement et la confiance témoignée dont tu as fait preuve à la relecture de mon manuscrit. Quel bonheur de te voir aujourd'hui pharmacien titulaire !

À Monsieur Guillaume ODEnt, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Titulaire

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour l'ambiance de travail très agréable que tu as su m'apporter durant notre collaboration. J'ai apprécié travailler avec toi depuis ton installation et te souhaite le meilleur pour l'avenir !

Ensuite, à titre plus personnel, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon épanouissement tant sur le plan personnel que professionnel.

À mes parents, mes frères,

Papa, Maman, je vous aime tant ! Je ne saurais vous remercier assez pour votre amour, votre dévouement et vos sacrifices qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui, Docteur en Pharmacie. À Anouar, notre Directeur Commercial, notre aîné et notre modèle. À Outman, notre premier Docteur (en Chirurgie-Dentaire) de la famille. À Sofian, notre courageux Masseur-Kinésithérapeute. À Zouhair, notre précieux Expert-Comptable. À Mohamed, notre cher Notaire. Et à Nouaman, notre futur et dernier Docteur (en pharmacie) de la famille !

Mes chers frères, je suis fier de ce que nous sommes devenus, nous formons une si belle famille !

À ma chère et tendre Nada,

Qui n'a eu de cesse de m'épauler et me soutenir au cours de cette thèse, saches que je saurais faire de même pour ton futur doctorat en pharmacie. ¡ HALA MADRID Y NADA MÁS !

À ma famille, à mes belles sœurs,

Merci pour tous ces moments précieux passés à vos côtés, je veux vous remercier à travers cette thèse. Mention spéciale pour toi Hossna qui a su me conseiller durant ce travail.

À mes beaux-parents, à Karim et Louffi,

Vous comptez tant pour moi, je tiens à vous faire honneur à travers ce travail.

À toutes celles et ceux qui ont contribué à ma formation,

A Mme Virginie Delehonte, à Mr & Mme Mélard, à Mr Ibrahima Aidara, je tiens à vous remercier pour l'amour du métier que vous m'avez transmis et pour avoir fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

À mes amis, collègues et connaissances,

À Hakim (alias Benene), Mimoun & Sofiane (le puissant trinôme), Firas, Ayoub, Fouad, BJ, Maroine ainsi qu'à l'équipe du Manoir, de la 24h/24 et à tant d'autres...

SOMMAIRE

I) INTRODUCTION.....	17
II) LES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES.....	18
2.1 Les grandes étapes du développement d'un médicament	Erreur ! Signet non défini.
2.1.1 Les études pré-cliniques	18
2.1.2 Les études cliniques	19
2.1.3 Obtention de l'AMM et commercialisation	20
2.2 Développement des médicaments pédiatriques.....	23
2.2.1 Particularités de la pédiatrie	23
2.2.1.1 Prescriptions hors AMM.....	23
2.2.1.2 Classification des âges en pédiatrie	24
2.2.1.3 Particularités pharmacocinétiques	25
2.2.1.4 Particularités pharmacodynamiques	27
2.2.2 Freins à la recherche clinique pédiatrique.....	27
2.3 Réglementation des médicaments pédiatriques.....	29
2.3.1 A l'échelon national et Européen	29
2.3.1.1 Règlement Pédiatrique Européen.....	29
2.3.1.2 En Europe : le rôle de l'EMA	31
2.3.1.3 En France : le rôle de l'ANSM	32
2.3.2 Législation des médicaments pédiatriques aux Etats-Unis	34
2.3.3 Tableau comparatif de la législation pédiatrique dans l'UE et aux États-Unis..	36
III) BON USAGE DES ANTALGIQUES ET DES DERMOCORTICOIDES.....	38
3.1 Utilisation des antalgiques en pédiatrie.....	38
3.1.1 Définition de la douleur.....	38
3.1.2 Classification de la douleur	38
3.1.2.1 La douleur aiguë	38
3.1.2.2 La douleur prolongée	38
3.1.2.3 La douleur chronique	39
3.1.3 Evaluation de la douleur.....	39
3.1.3.1 Les outils d'autoévaluation	39
3.1.3.2 Les outils d'hétéroévaluation.....	45
3.1.4 Classification des antalgiques	48
3.1.4.1 Antalgiques de Palier I.....	48
3.1.4.2 Antalgiques de Palier II	49
3.1.4.3 Antalgiques de Palier III	50
3.1.5 Règles de bon usage des antalgiques et rôle du pharmacien.....	52
3.1.5.1 La prescription du bon antalgique.....	52
3.1.5.2 Adaptation thérapeutique	53
3.1.5.3 Prévention de la douleur	53
3.1.5.4 La délivrance des antalgiques	53
3.1.5.5 Le rôle du pharmacien	54
3.2 Utilisation des dermocorticoïdes en pédiatrie	56
3.2.1 Définition des dermocorticoïdes	56
3.2.2 Classification des dermocorticoïdes.....	57
3.2.2.1 Classe IV : activité très forte.....	57
3.2.2.2 Classe III : activité forte.....	57
3.2.2.3 Classe II : activité modérée.....	58
3.2.2.4 Classe I : activité faible.....	58
3.2.3 Propriétés des dermocorticoïdes.....	59

3.2.3.1	Absorption des dermocorticoïdes	59
3.2.3.2	Effets indésirables des dermocorticoïdes	59
3.2.3.3	Tableau récapitulatif des dermocorticoïdes commercialisés	61
3.2.4	Règles de bon usage des dermocorticoïdes et rôle du pharmacien	63
3.2.4.1	Choix du niveau d'activité du dermocorticoïde	63
3.2.4.2	Choix de la galénique utilisée	63
3.2.4.3	Rythme d'application	63
3.2.4.4	Quantité nécessaire pour le traitement	64
3.2.4.5	Durée du traitement	66
3.2.4.6	Le rôle du pharmacien	66
IV)	LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL DES	
	MEDICAMENTS PEDIATRIQUE	68
V)	CONCLUSION	73
VI)	BIBLIOGRAPHIE	75

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : De la genèse à la commercialisation d'un médicament

Figure 2 : Echelle visuelle analogique

Figure 3 : Echelle numérique

Figure 4 : Echelle verbale simple

Figure 5 : Echelle des visages

Figure 6 : Echelle Douleur Aigue Nouveau-né

Figure 7 : Echelle Douleur et Inconfort du Nouveau-né

Figure 8 : Echelle Evaluation Enfant Douleur

Figure 9 : Schéma de la correspondance d'une unité phalangette

Figure 10 : Table représentant le nombre d'unités phalangettes nécessaires au traitement en fonction de la surface atteinte et de l'âge du patient

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau comparant le pourcentage de prescriptions hors AMM par rapport au nombre de prescription chez la population pédiatrique

Tableau 2 : Classification de la population pédiatrique en fonction des classes d'âge

Tableau 3 : Tableau comparant la législation pédiatrique dans l'UE et aux États-Unis

Tableau 4 : Liste des dermocorticoïdes actuellement disponibles en France

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

CE : Commission Européenne

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

C_{max} : Concentration maximale

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DAN : Douleur Aiguë du Nouveau-né

DC : Dermocorticoïde

EDIN : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

EIM : Effet Indésirable Majeur

EMA : Agence européenne des médicaments

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

EVENDOL : échelle d'Evaluation ENfant DOuLeur

FDA : Food and Drug Administration

FDASIA : Food and Drug Administration Safety and Innovation Act

IASP : International Association for the Study of Pain

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

Kg : Kilogramme

Mg : Milligramme

MI : Millilitre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCO : Paediatric Committee

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PREA : Pediatric Research Equity Act

PUMA : Paediatric-Use Marketing Authorisation

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

UP : Unité Phalangette

V_d : Volume de distribution

I) INTRODUCTION

Dans l'exercice de sa profession, le pharmacien d'officine est quotidiennement confronté à la population pédiatrique. Etant un acteur de santé de proximité incontournable, il se doit d'avoir des connaissances approfondies sur les médicaments destinés aux différents types de patients, et particulièrement aux enfants.

En effet, lorsque nous nous intéressons aux médicaments prescrits chez les enfants, le pharmacien doit redoubler de vigilance afin de garantir le bon usage médicamenteux. Certains médicaments pédiatriques doivent être préparés en officine faute de spécialités commercialisés par les industriels. De ce fait, il est important de préciser qu'en Europe plus de 50% des médicaments prescrits aux enfants et adolescents n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation d'administration spécifiques à ces classes d'âge [1] .

Du côté des industries pharmaceutiques, cela peut s'expliquer par un marché visé restreint, étant donné que plus de 20% des Européens en 2010 sont des enfants et ne représentent pas plus de 100 millions de personnes. De plus, la difficulté à mener des travaux de recherche chez l'enfant n'incite pas les entreprises pharmaceutiques à engager des essais cliniques auprès de cette population. C'est dans cette optique qu'a été adopté le règlement européen (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et qui a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de ces médicaments.

Dans ce contexte, il est donc primordial de s'intéresser au rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des médicaments pédiatriques.

Pour cela, nous rappellerons dans une première partie les grandes étapes du développement du médicament ainsi que la législation pédiatrique en vigueur en France et en Europe, en comparaison avec celle en vigueur aux Etats-Unis. Ensuite, nous nous attarderons sur deux classes thérapeutiques régulièrement retrouvées en pédiatrie, que sont les antalgiques et les dermocorticoïdes, et pour lesquelles le pharmacien a un rôle incontournable dans la promotion du bon usage. Enfin, nous traiterons du rôle du pharmacien d'officine dans le conseil des médicaments auprès de cette population.

II) LES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

2.1 Les grandes étapes du développement d'un médicament

Depuis la découverte d'une molécule jusqu'à sa commercialisation, le développement d'un nouveau médicament est très réglementé. C'est le résultat d'un long processus qui dure en moyenne douze ans. Cela représente également un lourd investissement pour le laboratoire pharmaceutique, estimé à environ 900 milliards de dollars [2] . Ce développement se fait selon deux grandes étapes, les études pré-cliniques et cliniques, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et de commercialiser le candidat médicament.

2.1.1 Les études pré-cliniques

Les études pré-cliniques sont les premiers essais obligatoires du candidat médicament avant toute étape de tests sur l'homme. Elles apportent les données préliminaires sur le comportement de la molécule dans des cellules mises en culture et au sein d'organismes animaux vivants. Elles permettent entre autres de vérifier l'efficacité de la molécule et de connaître les éventuels effets secondaires. Ces études sont de trois ordres :

- 1) La pharmacologie expérimentale : des essais d'efficacité sont réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cultures cellulaires et sur des modèles animaux. C'est la première preuve de concept.
- 2) La toxicologie : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.
- 3) La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination. Mais elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques du candidat médicament.

Si les résultats de ces études sont positifs, le médicament entre en phase d'essai clinique sur l'homme.

2.1.2 Les études cliniques

En France, les essais cliniques nécessitent une autorisation délivrée par l'ANSM. Elle vérifie d'une part les lieux de leur réalisation, et d'autre part les modalités des tests de tolérance. Ces tests sont d'abord effectués sur des sujets volontaires non malades, puis sur un nombre restreint de malades et enfin sur des centaines de malades voire des milliers.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

La Directive 2001/20/EC définit l'essai clinique comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » [3].

L'essai clinique est donc l'expérimentation sur l'homme au cours de laquelle on va évaluer la sécurité du médicament et son efficacité. Le médicament pourra arriver sur le marché si sa balance bénéfice/risque est positive. L'évaluation clinique repose sur trois phases :

La phase I est menée sur une vingtaine de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme afin d'observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps, autrement dit sa cinétique, et d'évaluer sa toxicité.

La phase II se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses éventuels effets indésirables. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes [4]. Une seconde phase consiste à

administrer cette dose à 100 à 300 malades, si possible pour rechercher un bénéfice thérapeutique.

La phase III est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur une cohorte de patients plus importante. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé.

La phase IV appelée pharmacovigilance est réalisée après la commercialisation du médicament sur un nombre très important de patients. Le médicament est toujours surveillé. En effet, même si les recherches cliniques sont conduites avec toute la rigueur scientifique possible, elles ne peuvent anticiper tous les aspects d'une utilisation du médicament dans la population générale. Cette surveillance vise à garantir la sécurité de l'emploi des médicaments. Les professionnels de santé et les industriels sont dans l'obligation de signaler tout effet indésirable grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Le CRPV analyse les informations qui lui sont transmises et les transmet à l'ANSM. Celle-ci peut être amenée à mettre en place des études et prendre des mesures qui peuvent conduire au retrait du médicament ou simplement à une restriction d'emploi [5] . Il existe également un service de pharmacovigilance au niveau européen appelé EudraVigilance [6] .

2.1.3 Obtention de l'AMM et commercialisation

Ces étapes, quand elles sont franchies avec succès, vont être intégrées dans le dossier qui sera présenté aux autorités pour recevoir, avec l'approbation officielle, l'autorisation de mise sur le marché. L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM) selon la procédure choisie par le laboratoire [7] :

Procédures communautaires de demande d'AMM : C'est le cas pour les médicaments innovants ou destinés à plusieurs états de la Communauté Européenne. Selon le type de procédure communautaire, l'agence européenne ou le laboratoire choisit

respectivement l'Etat rapporteur ou l'Etat référent. L'ANSM est le rapporteur pour la France auprès de l'agence européenne.

Les demandes de mise sur le marché, limitées au territoire national : Ces demandes sont examinées par l'ANSM.

L'ANSM évalue donc le médicament. De ce fait, l'agence examine les propositions d'indication de traitement, vérifie l'efficacité et la sécurité de la molécule active et du produit fini.

Une partie qualité renseigne sur la fabrication industrielle du médicament : la production des matières premières, du produit fini et les procédures de contrôle garantissant une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

Une partie sécurité compile les données de pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique issues des essais précliniques et cliniques.

La partie efficacité correspond à l'ensemble des résultats des essais menés chez l'Homme qui permettent de définir les conditions exactes d'utilisation du médicament et d'établir son rapport bénéfice / risque.

Après l'évaluation scientifique, le dossier passe devant les commissions de l'agence. Trois issues sont possibles :

- avis favorable,
- demande de complément d'information,
- avis non favorable,

Enfin, c'est le directeur général de l'ANSM qui prend la décision d'autoriser la mise sur le marché du nouveau médicament.

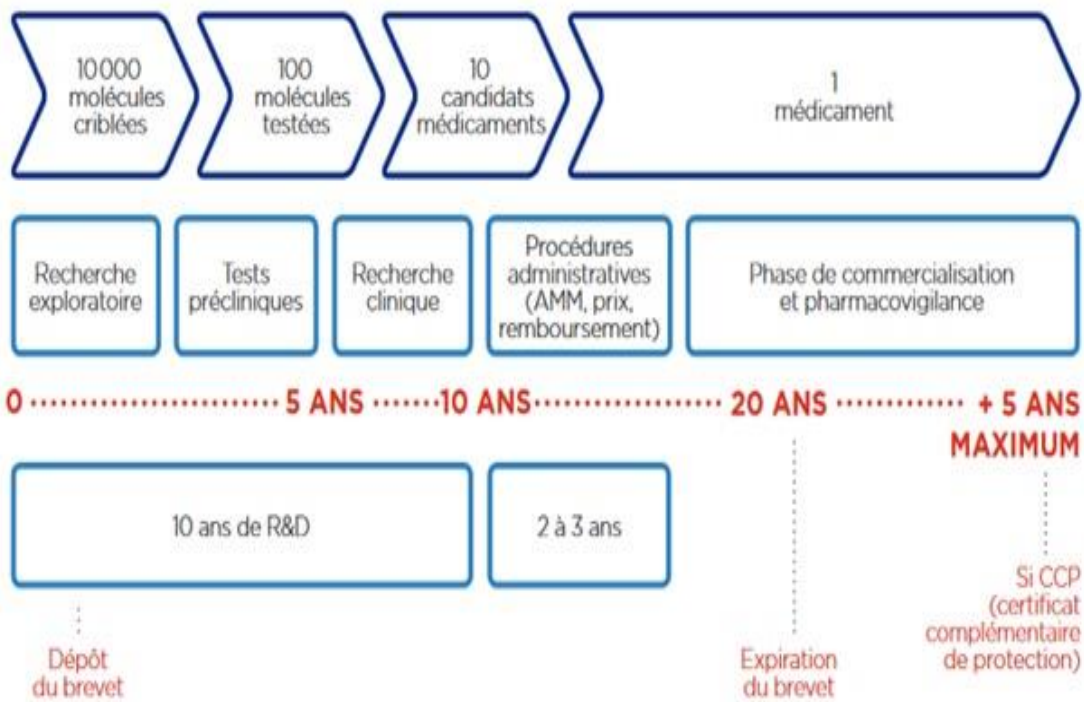


Figure 1 : De la genèse à la commercialisation d'un médicament. [7]

2.2 Développement des médicaments pédiatriques

2.2.1 Particularités de la pédiatrie

2.2.1.1 Prescriptions hors AMM

Parmi les particularités de la prise en charge à l'officine de la population pédiatrique est la prescription hors AMM. En effet, de nombreux médicaments prescrits se retrouvent régulièrement dans une indication, une posologie, avec une forme galénique ou à un âge différent de ceux prévus par l'AMM. Le prescripteur décide du traitement chez l'enfant en extrapolant à partir des données disponibles chez l'adulte, et sans que des essais cliniques spécifiques aient été conduits [8] . Cependant, l'évaluation des médicaments en pédiatrie est pourtant indispensable en raison des particularités pharmacologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement et rendent peu fiable l'extrapolation aux enfants des données de l'adulte.

La prescription hors AMM en France est encadrée depuis la loi *n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* [9] . En effet, celle-ci est légale et le praticien bénéficie d'une liberté de prescription. Cependant, le prescripteur doit toujours juger d'une balance bénéfique/risque en faveur de son patient et ne pas faire courir de risques pour sa santé.

Dans une récente étude de l'Inserm [10] menée dans le sud de la France en 2015, les chercheurs ont constaté que 37,6% des enfants de moins de 16 ans ont été exposés à au moins une prescription hors AMM en 2011. En effet, en l'absence de traitements spécifiques pour les enfants dans les mêmes pathologies que chez l'adulte, le médecin adapte le traitement existant aux enfants. L'Inserm qualifie ces adaptations de « bricolages thérapeutiques », principalement de trois niveaux :

- 1) « Bricolages » thérapeutiques au niveau de l'indication : doses et durée du traitement extrapolées par rapport à celles chez l'adulte.
- 2) « Bricolages » techniques pour adapter les médicaments à la morphologie ou à l'acceptabilité de l'enfant (par exemple écraser les comprimés pour qu'un enfant puisse les prendre).

- 3) « Bricolage » réglementaire : le prescripteur est seul responsable devant la loi d'une prescription hors AMM.

En France, les prescriptions hors AMM en médecine ambulatoire concernent majoritairement les nouveaux nés [11] comme le précise le tableau ci-dessous (**Tableau 1**).

Il faut cependant préciser que le fait de prescrire des médicaments hors AMM n'est pas sans conséquence sur la santé de l'enfant. En effet, l'utilisation de médicaments hors AMM expose à de nombreux risques d'erreurs. Il peut s'agir d'une posologie inadaptée, d'une mauvaise préparation de doses à administrer ou d'imprécision de doses en raison d'une forme galénique et/ou d'un dispositif d'administration inadapté. Ainsi, en médecine de ville, on multiplie le risque de survenue d'un effet indésirable majeur (EIM) par quatre [12] .

Utilisation hors AMM, France		
	Nombre de prescriptions	Hors AMM
Nouveau-né	116	70%
Bébé	1327	27%
Enfant	896	30%
Adolescent	84	35%
Total	2423	31%

Tableau 1 : Tableau comparant le pourcentage de prescriptions hors AMM par rapport au nombre de prescription chez la population pédiatrique [11]

2.2.1.2 Classification des âges en pédiatrie

On qualifie la recherche clinique « pédiatrique » quand elle concerne des personnes mineures, c'est-à-dire de moins de 18 ans. Cette population est donc très hétérogène.

Selon la recommandation ICH Topic E11 [14] concernant « l'investigation clinique des médicaments au sein de la population pédiatrique », il est possible de classer cette population par catégories de tranches d'âge basées sur les paramètres physiologiques et les caractères communs existant à l'intérieur de chaque tranche d'âge (**Tableau 2**).

POPULATION	AGE
Nouveau-né prématuré	Moins de 37 semaines de gestation
Nouveau-né à terme	De 0 à 27 jours
Nourrisson	De 28 jours à 23 mois
Enfant	De 2 à 11 ans
Adolescent	De 12 à 16 ou 18 ans en fonction des pays

Tableau 2 : Classification de la population pédiatrique en fonction des classes d'âge

Ainsi, depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte, les différences physiologiques entre les enfants et les adultes ne portent pas uniquement sur la taille et le poids.

En fonction de l'âge, il est nécessaire de faire des adaptations posologiques car les transformations physiologiques qui opèrent durant cette période de croissance ont un impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments.

2.2.1.3 Particularités pharmacocinétiques

La pharmacocinétique pédiatrique, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme d'un enfant, diffère de celle des adultes. Les particularités pharmacocinétiques de cette population doivent être prises en compte lors de la prescription médicamenteuse afin d'adapter la posologie (dose unitaire et intervalle de prise).

1) Absorption :

Du fait de l'immaturation intestinale chez le jeune enfant, l'absorption per os est diminuée. La motilité intestinale est également ralentie ce qui explique une réduction de la concentration maximale (C_{max}) en principe actif ainsi qu'un retard du pic plasmatique.

Cependant, l'absorption rectale est peu modifiée en fonction de l'âge et représente une alternative à la voie orale en cas de refus ou d'intolérance à la voie orale.

La résorption par voie cutanée est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte en raison du rapport surface cutanée/masse corporelle élevé et de l'immaturation du tissu cutané. La peau est plus perméable et plus à risque de surdosage chez le nourrisson.

La résorption par voie nasale et oculaire est augmentée également.

2) Distribution :

Le Volume de distribution (V_d) est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte car la taille des compartiments hydriques et adipeux est plus importante. Ceci justifie l'utilisation de doses de charges ou de doses unitaires rapportées au poids plus élevées que chez l'adulte.

La concentration en protéines totales et la capacité de liaison est plus faible, ce qui explique également une liaison des médicaments aux protéines plus faible dans les premières années de vie et une augmentation de la fraction libre, donc active du médicament.

La perméabilité de la barrière hématoencéphalique est augmentée chez le nouveau-né ce qui justifie la sensibilité particulière du système nerveux central du nourrisson, avec un risque accru de toxicité neurologique.

3) Métabolisme :

Chez le nouveau-né, l'immaturation des réactions des différentes phases du métabolisme diminue la clairance hépatique et allonge la demi-vie de nombreux médicaments. Après les premiers mois de vie, le métabolisme hépatique augmente progressivement chez le nourrisson.

4) Elimination :

L'immaturation de la fonction rénale entraîne un allongement de la demi-vie d'élimination des médicaments à l'origine d'un risque de toxicité, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Chez le nouveau-né, la filtration glomérulaire est réduite (30 % des capacités adultes) et rejoint progressivement les valeurs adultes au cours des premières semaines de vie.

La fonction rénale est complètement mature vers l'âge de 2 ans.

2.2.1.4 Particularités pharmacodynamiques

La réponse aux médicaments peut être très différente chez l'enfant en raison d'une immaturité des organes cibles. Elle est liée soit à une variation du nombre de récepteurs, soit à une altération du couplage récepteur-effecteur.

2.2.2 Freins à la recherche clinique pédiatrique

Il existe moins de médicaments développés chez l'enfant que ceux chez l'adulte. Pour certaines maladies ou certains troubles, notamment les pathologies graves, les enfants ne bénéficient pas de traitements adaptés à leur âge. Or, plus de 20% des Européens en 2010 sont des enfants, représentant plus de 100 millions de personnes.

Les difficultés soulevées par les entreprises pharmaceutiques à engager des essais cliniques dans ces classes d'âge sont :

- D'un point de vue éthique, les enfants sont considérés comme une population vulnérable. La recherche biomédicale ne peut être réalisée chez eux que si une recherche d'une efficacité comparable ne peut pas être réalisée chez des personnes majeures.
- Aussi, d'un point de vue logistique et pratique, les essais cliniques doivent être adaptés, il faut en effet obtenir le consentement des familles, développer des méthodes d'analyses adaptées à la population.
- D'un point de vue économique, le marché pédiatrique est étroit (représente plusieurs catégories d'âges) et les études sont difficiles à mettre en place donc

très coûteuses. Du fait de l'étroitesse du marché, l'investissement nécessaire est très lourd et la rentabilité n'est pas assurée si la maladie est peu fréquente.

C'est dans cette optique que la législation européenne des médicaments pédiatrique a évolué et comporte désormais des incitations financières pour les industriels mais également des obligations et un cadre de développement des études afin de s'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité.

2.3 Réglementation des médicaments pédiatriques

2.3.1 A l'échelon national et Européen

2.3.1.1 Règlement Pédiatrique Européen

Dans l'UE, une seule législation gouverne le développement et l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage pédiatrique. Il s'agit du *Règlement (CE) no1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique* [16] .

Entré en vigueur le 26 janvier 2007, le Règlement pédiatrique européen est opposable à tous les pays composant l'Union européenne (UE). Celui-ci a pour objectif de stimuler la recherche et faciliter la mise à disposition des médicaments en pédiatrie. Ce règlement, basé sur un système d'obligations-incitations, s'applique à tous les médicaments potentiellement utilisables en pédiatrie, qu'ils soient en cours de développement ou déjà autorisés, y compris ceux n'étant plus couverts par un brevet. Ainsi, les firmes pharmaceutiques sont dorénavant dans l'obligation de déposer un plan d'investigation pédiatrique (PIP) auprès du Comité européen pédiatrique (Paediatric Committee ou PDCO), comité créé spécifiquement en 2007 [17] .

Le Plan d'investigation pédiatrique est un programme de recherche et de développement qui vise à assurer que les données nécessaires à l'autorisation du médicament pédiatrique seront bien collectées. Il contient notamment un calendrier détaillé du développement du futur médicament et présente les études prévues pour en démontrer l'innocuité et l'efficacité sans oublier l'adéquation de sa formulation ; ces études impliquent des recherches cliniques chez l'enfant dans les différentes catégories d'âges concernées. Le PIP doit être validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

En conséquence, le dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament pour adulte doit inclure des données pédiatriques.

Ce dossier est obligatoire :

- Avant toute nouvelle demande d'AMM ou demande de modification d'AMM pour une spécialité pharmaceutique.

- Dans le cadre d'une demande de PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation), c'est-à-dire une demande d'AMM en vue d'un usage pédiatrique, concernant les substances actives qui ne sont plus sous brevet mais largement administrées chez l'adulte [18] .

Une dérogation est possible pour certaines classes thérapeutiques de médicaments ou certaines indications couvrant une pathologie inexistante chez l'enfant. La dérogation peut ne concerner qu'une sous-population pédiatrique. Le laboratoire doit détailler le programme de développement envisagé pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âge pédiatrique.

La Commission européenne publie au moins une fois par an, sur la base d'un rapport de l'EMA, une liste des laboratoires et des spécialités qui ont bénéficié d'une récompense ou d'une incitation, dans le cadre d'un dépôt de PIP.

Les récompenses peuvent être une extension de brevet ou une durée de protection des données allongée, interdisant par exemple la possibilité de « générer » une spécialité. La liste des dérogations et PIP en cours, réactualisée régulièrement, est également disponible sur le site Internet de l'EMA.

De plus, dans un objectif d'accès du public à l'information, la liste des essais cliniques en cours inclus dans des PIP menés dans les pays tiers et la liste des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe sont consultables sur internet via les bases respectives EudraCT (European Clinical Trials Database) et Eudrapharm [19] .

Enfin, le règlement pédiatrique contribue également à la réactualisation des recommandations de bon usage, l'encadrement de la recherche ou encore la collaboration entre autorités réglementaires.

Un premier bilan après cinq ans d'existence du règlement européen montrait en 2012 une augmentation des études cliniques réalisées chez l'enfant et 1600 PIP déposés [20] . D'un point de vue des bonnes pratiques de prescription, 13 nouvelles AMM avec indications pédiatriques ont vu le jour, 30 nouvelles indications pour des médicaments

ayant déjà une AMM et neuf nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie.

2.3.1.2 En Europe : le rôle de l'EMA

A l'échelon européen, L'agence européenne du médicament s'est structurée pour intégrer un comité dédié aux médicaments pédiatriques, le PDCO (Paediatric Committee) [21] .

Le comité pédiatrique a pour missions :

- D'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatriques (PIP) et des éventuels délais et exemptions.
- De suivre les PIP : qualité, sécurité et efficacité des produits (en lien avec le comité des médicaments à usage humain CHMP).
- De dresser un inventaire, régulièrement réévalué, des besoins pédiatriques.
- De conseiller : création d'un réseau européen d'experts en recherche clinique pédiatrique.

D'autre part, bien que le PDCO n'est pas en charge de l'évaluation des dossiers d'AMM, il peut conseiller le CHMP à sa demande pour les données collectées dans le cadre des PIP.

Le comité pédiatrique est composé de :

- 1 représentant de chaque état membre, dont 5 choisis par le CHMP,
- 3 représentants des professionnels de santé,
- 3 représentants d'associations de malades.

2.3.1.3 En France : le rôle de l'ANSM

L'ANSM est engagée à améliorer la prise en charge thérapeutique de l'enfant et l'adolescent et veille à la sécurité des médicaments qui lui sont destinés [22] .

Elle évalue et contribue au développement des médicaments en pédiatrie (jusqu'à l'âge de 17 ans inclus) dans les domaines suivants :

- Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs), nécessaires avant toute demande d'AMM, Essais cliniques.
- Avis scientifiques.
- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- Autorisations temporaires d'utilisation (ATU).
- Recommandations temporaires d'utilisation (RTU).
- Préparations hospitalières à usage pédiatrique.

L'ANSM accompagne les industriels et les professionnels de santé dans le développement de médicaments adaptés aux enfants.

Ainsi, les attributions de l'entité pédiatrique incluent les missions spécifiques suivantes :

- Avis consultatif général sur des sujets d'évaluation, notamment sur des points de sécurité sanitaire, d'AMM de médicaments en pédiatrie ou de santé publique.
- Participation à l'élaboration de documents et de référentiels scientifiques pédiatriques au niveau européen (recommandations thérapeutiques) et participation à des congrès nationaux et internationaux.

- Participation à l'évaluation des avis scientifiques et des dossiers innovations sur des questions pédiatriques générales ou spécifiques au niveau européen ou national, notamment sur des points de sécurité sanitaire, d'AMM de produits ou de santé publique.

- Contribution aux orientations stratégiques (actuelles et futures) concernant le règlement EU et son application au niveau européen et national.

- Participation à la définition et la mise en place de communication de l'ANSM sur la pédiatrie au niveau national.

2.3.2 Législation des médicaments pédiatriques aux Etats-Unis

Les États-Unis disposent de deux législations en matière de développement de médicaments à usage pédiatrique. La première, le Pediatric Research Equity Act (PREA) (2003) [23] , impose la nécessité d'élaborer des plans pédiatriques dans la plupart des cas ainsi qu'un accord sur l'évaluation pédiatrique. Elle couvre :

- Toutes les tranches d'âge.
- Les médicaments biologiques.
- Les maladies orphelines.

Le PREA exige qu'une évaluation pédiatrique soit conduite sur le traitement de la même maladie ou indication que chez les adultes. Elle stipule que des dérogations et reports peuvent être demandés mais qu'ils doivent être accordés avant la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché à la Food and Drug Administration (FDA) américaine.

La deuxième législation, le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) (2007), est facultative, mais la conformité à la procédure du BPCA permet de bénéficier d'une incitation : une prolongation de 6 mois de l'exclusivité (Voluntary Paediatric Exclusivity (PE), Exclusivité pédiatrique volontaire) [25] pour le médicament, période pendant laquelle aucun générique du médicament ne peut être mis sur le marché. Dans le cadre de la procédure, l'entreprise reçoit une demande écrite de la FDA, qui doit être acceptée avant le début du développement pédiatrique. Lorsque l'entreprise a donné son accord, ce dernier devient légalement contraignant. La législation concernant l'Exclusivité pédiatrique (PE) volontaire prévoit des incitations pour les entreprises qui réalisent des études pédiatriques conformément à la demande écrite. Les médicaments biologiques en sont exclus.

Aux États-Unis, toute législation a une durée de vie limitée à l'issue de laquelle elle doit être à nouveau autorisée par le Congrès américain. La législation PE a été réautorisée en 2002 par le Safety & Innovation Act (FDASIA) de la FDA en 2002 [26]

Le FDASIA exige des discussions pédiatriques précoces avec la FDA, en général vers la fin de la phase II de développement clinique.

2.3.3 Tableau comparatif de la législation pédiatrique dans l'UE et aux États-Unis.

	Etats-Unis	UE
Base légale	2 processus distincts : Pediatric Research Equity Act (PREA) (exigence) Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) (incitatif)	Unification sous une seule législation : Règlement sur les médicaments à usage pédiatrique (1901/2006)
Définition de la population pédiatrique	Moins de 16 ans	Moins de 18 ans
Champ d'application	Requis pour tous les nouveaux produits, principes actifs, indications, présentations, posologies ou voies d'administration.	Requis pour toutes les nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) et modifications de produits autorisés protégés par brevet (nouvelles indications, formes pharmaceutiques, voies d'administration).
Confidentialité	Plans pédiatriques confidentiels ; seuls les résumés des études pédiatriques sont publics.	Les décisions concernant les plans d'investigation pédiatrique (PIP) sont publiques.
Développement	La discussion concernant les exigences pédiatriques et les études associées est encouragée pendant le développement.	Informations définitives concernant le PIP requises au début de dans la procédure de développement.
Demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique / Demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament / Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	Demande rejetée si données pédiatriques et/ou demande de dérogation et/ou de report des exigences pédiatriques non incluses dans la demande d'AMM (pré-approbation des informations non requise).	Demande rejetée si l'AMM ne contient pas un PIP pré-approuvé ou une dérogation/un report.

Procédure	La procédure et les délais d'obtention du feedback durant le développement sont généralement souples.	Procédure rigide avec délais stricts.
Organes de recours	Les recommandations du Paediatric Review Committee (PeRC) sont non-contraignantes ; la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a le dernier mot.	Les recommandations du Comité pédiatrique (PDCO) sont contraignantes et peuvent être contradictoires avec celles du Comité des médicaments à usage humain (CMUH).
Investigation des différentes indications dans la population pédiatrique	La FDA ne peut pas requérir d'investigation pédiatrique sur une indication pour laquelle le demandeur n'envisage pas de demander une AMM.	Le PDCO peut requérir une investigation sur des indications différentes dans la population pédiatrique de celles ciblées chez les adultes.
Données acceptées dans la demande	Les données requises doivent provenir des États-Unis (sauf dans certaines circonstances particulières). Des données ne provenant pas des États-Unis peuvent être incluses. Elles seront considérées comme des données d'appui à condition qu'elles proviennent d'études conduites conformément aux exigences américaines.	Des données provenant du monde entier sont acceptées.
Post-marketing	L'évaluation publique de la sécurité pédiatrique est requise (Comité consultatif pédiatrique).	Aucune évaluation publique de la sécurité pédiatrique n'est requise.

Tableau 3 : Tableau comparant la législation pédiatrique dans l'UE et aux États-Unis. [24]

3 BON USAGE DES ANTALGIQUES ET DES DERMOCORTICOIDES

3.2 Utilisation des antalgiques en pédiatrie

3.2.1 Définition de la douleur

La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, d'après *l'International Association for the Study of Pain (IASP)* [27] .

Chez l'enfant, la douleur est délétère car elle inquiète, produit de la détresse et aggrave la morbidité et la mortalité.

La possibilité d'éprouver de la douleur est une faculté innée. Dès la naissance, la douleur s'exprime par les signes comportementaux (communication non verbale) et ce pendant toute la petite enfance. A l'inverse, l'expression verbale de la douleur chez l'enfant apparaît après la petite enfance.

Peur et douleur sont toujours associées chez l'enfant [28] . La présence des parents est un facteur essentiel du soulagement et du sentiment de sécurité.

3.2.2 Classification de la douleur

3.2.2.1 La douleur aiguë

La douleur aiguë se reconnaît facilement (pleurs, cris et agitation) mais peut être confondue avec la peur. Instaurer une relation non anxiogène en parlant calmement, en proposant un jouet à l'enfant installé dans les bras de ses parents permet de distinguer les deux. Ainsi chez l'enfant, les gestes de protection, les positions antalgiques, les crispations, la grimace du visage en dehors des pleurs et le refus de jouer ou communiquer permettent le diagnostic de douleur.

3.2.2.2 La douleur prolongée

La douleur installée ou prolongée se manifeste par un comportement appelé atonie ou inertie psychomotrice après une douleur aiguë intense : en quelques heures, l'enfant arrête de pleurer et devient « trop » calme, silencieux, immobile. On parle alors facilement de tristesse, d'apathie ; les signes corporels (postures anormales, raideurs, crispations) et le défaut de communication et d'expression du visage permettent le diagnostic de douleur ; les échelles spécifiques d'évaluation de la

douleur prolongée permettent une évaluation précise. Si le doute persiste, un test thérapeutique est indiqué.

3.2.2.3 La douleur chronique

La douleur chronique, considérée longtemps comme une douleur durant plus de 3 mois, est maintenant souvent qualifiée de « douleur persistant au-delà de la durée attendue » par rapport à la cause ; les facteurs psychosociaux jouent souvent un rôle majeur dans cette douleur et doivent être recherchés. La douleur chronique a une expression comportementale souvent différente, moins marquée ; le retentissement sur la vie quotidienne (activités, école, vie sociale) doit être apprécié en plus de l'intensité et des signes habituels de douleur.

3.2.3 Evaluation de la douleur

Les outils permettant d'évaluer la douleur sont nombreux [29] . Certains sont conçus pour être utilisés par le patient lui-même : ce sont les outils d'autoévaluation. Ils reposent soit sur des questionnaires, soit sur des échelles visuelles. D'autres sont destinés au personnel soignant et utilisés dans le cas de patients incapables d'évaluer eux-mêmes leur douleur. On parle alors d'hétéroévaluation à l'aide de grilles d'observation.

La prise en charge de la douleur commence par une bonne évaluation avec le bon outil, pour le bon patient.

3.2.3.1 Les outils d'autoévaluation

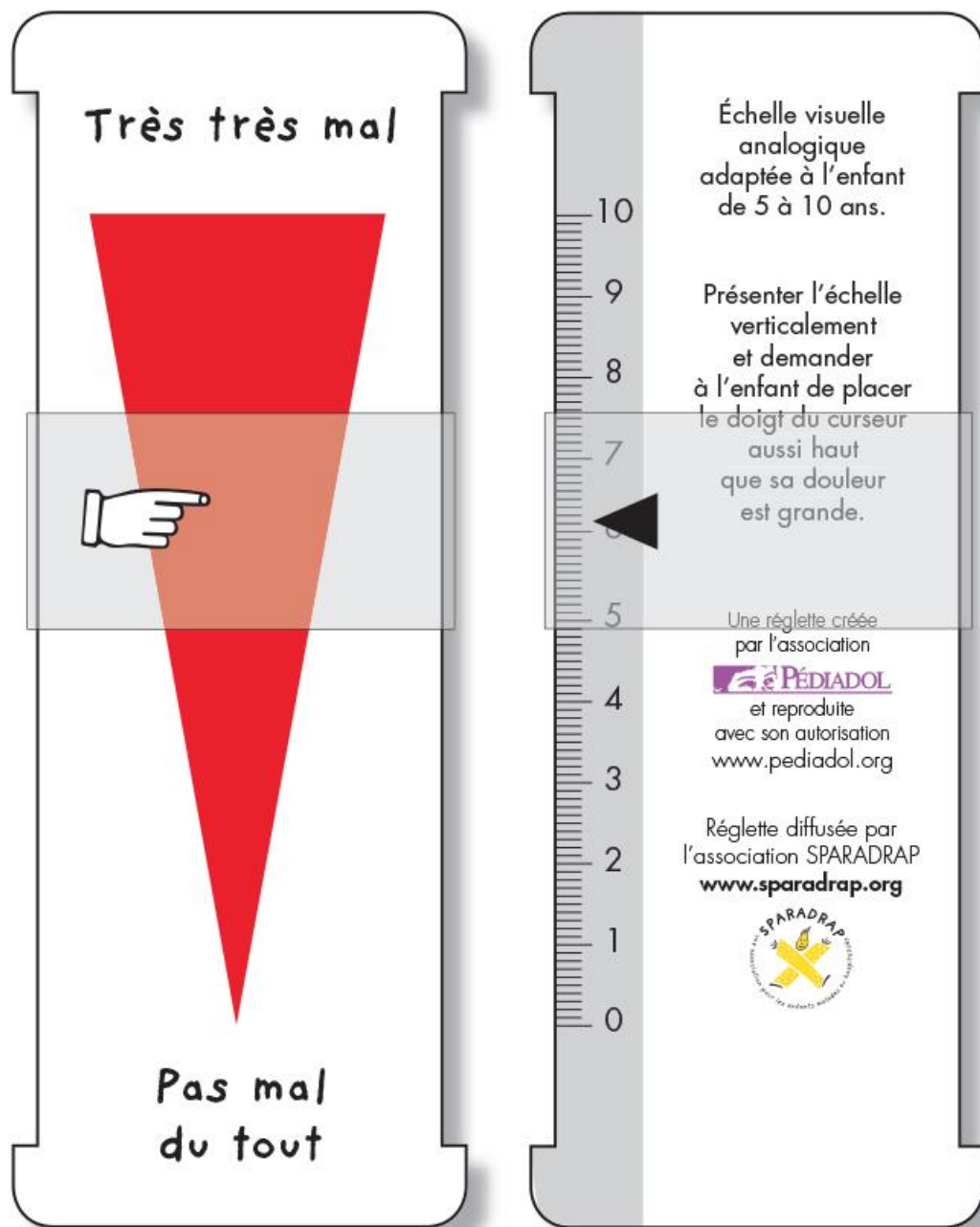
Ce sont des échelles d'autoévaluation ne mesurant que l'intensité de la douleur et utilisables par le patient lui-même.

Premièrement, la plus utilisée et la plus fiable est l'échelle visuelle analogique (EVA) (**Figure 2**). Elle mesure l'intensité douloureuse à l'aide d'une réglette en position verticale utilisable à partir de 4-6 ans, graduée de 0 à 10 sur une face (face soignant) avec un curseur que l'enfant peut déplacer sur l'autre face (face enfant). Elle a été mise au point pour la cotation de la douleur par Huskisson en 1974 [28]. Il est nécessaire d'expliquer à l'enfant, l'extrémité basse "Pas mal du tout" ("pas de douleur"), et l'extrémité haute "Très, très mal" ("douleur très forte") de l'échelle et de

s'assurer qu'il comprend bien comment positionner le curseur aussi haut que sa douleur est grande. On définit ainsi la cotation comme suit :

- Echelle visuelle analogique entre 1 et 3 : douleur d'intensité légère
- Echelle visuelle analogique entre 3 et 5 : douleur d'intensité modérée ;
- Echelle visuelle analogique entre 5 et 7 : douleur intense ;
- Echelle visuelle analogique supérieure à 7 : douleur très intense.

Chez l'enfant, le seuil de traitement est fixé à une EVA supérieure à 3 [31] .



© Association SPARADRAP

Figure 2 : Echelle visuelle analogique. [29]

Deuxièmement, il y a l'échelle numérique (EN) (**Figure 3**). Elle permet de mesurer l'intensité douloureuse en donnant une note entre 0 et 10. Celle-ci est utilisable chez les enfants à partir de 4-6 ans. La consigne d'utilisation est simple : on demande à l'enfant de donner une note à la douleur entre 0 et 10. Il faut pour cela définir la signification des extrémités basse et haute comme suit :

0 : tu n'as pas mal ;

10 : c'est ta douleur très forte, la plus forte possible.

Ainsi, Elle permet d'évaluer la douleur même sans avoir d'outil.

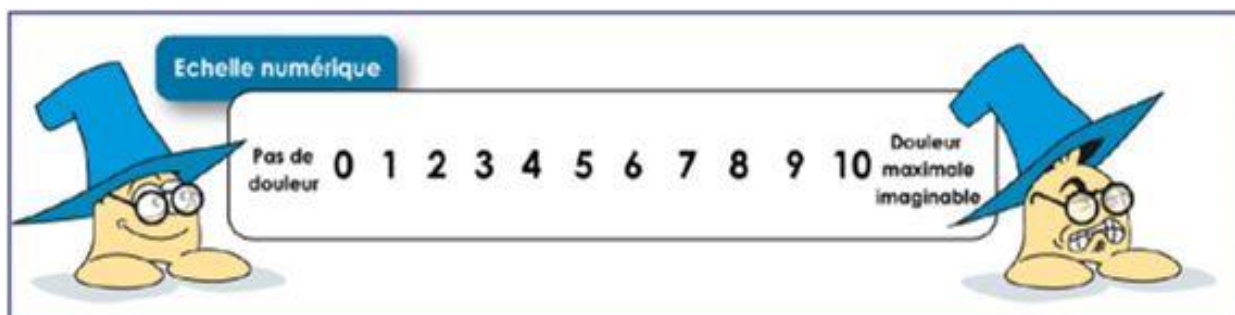


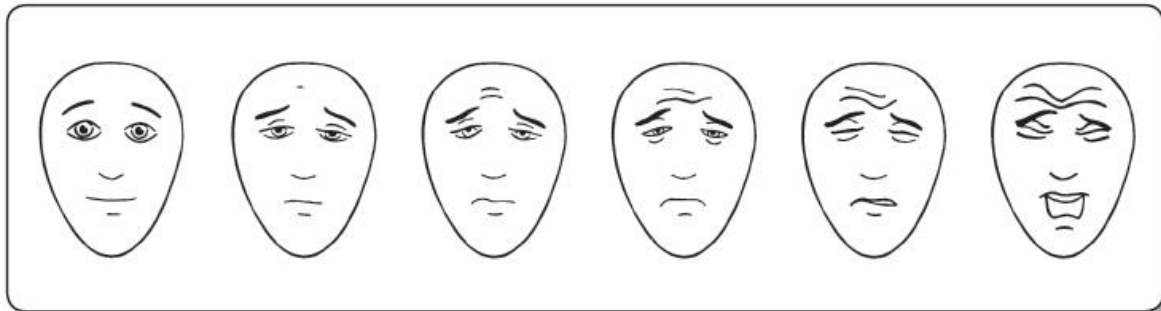
Figure 3 : Echelle numérique. [30]

Troisièmement, on retrouve l'échelle verbale simple (EVS) (**Figure 4**). Elle est utilisable chez les enfants à partir de 4 ans. Elle propose une série de qualificatifs hiérarchisés allant de douleur absente à douleur intense en passant par douleur faible et modérée. Elle permet donc d'apprécier la douleur ressentie du patient par paliers. Cotation du score sur 4 en allant de 0 à 4.

Echelle Verbale Simple (EVS)	
Douleur	Score
Absente	0
Faible	1
Modérée	2
Intense	3
Extrêmement intense	4

Figure 4 : Echelle verbale simple. [30]

Dernièrement, on peut aussi utiliser l'échelle des visages (**Figure 5**). Le patient choisit entre plusieurs expressions celle correspondant à ce qu'il ressent. Utilisable à partir de 4 ans mais peut être également utilisée chez l'enfant plus grand et même à l'adolescence. L'avantage de cette échelle est que la compréhension reste facile, même chez l'enfant jeune, douloureux ou très fatigué car plus concrète. La consigne d'utilisation est simple, Le praticien demande à l'enfant de choisir le visage qui représente qu'il éprouve au fond de lui-même : « montre-moi le visage qui a mal autant que toi ». Les visages montrent donc combien on peut avoir mal. Cette échelle permet de coter la douleur de 0 à 10.




Recto

10 8 6 4 2 0

Échelle de visages pour l'enfant à partir de 4 ans (Faces Pain Scale - Revised) (FPS-R)

Consigne : "Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Choisis le visage qui montre combien tu as mal en ce moment."

Règlette diffusée par l'association SPARADRAP 
www.sparadrap.org

Hicks CL et al. The Faces Pain Scale - Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93: 173-183. Échelle adaptée de : Bieri D et al. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children : Development, inital validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990; 41: 139-150. Copyright ©2001 International Association for the Study of Pain®. Echelle reproduite avec autorisation. D'autres informations sont disponibles sur www.painsourcebook.ca

Verso

Figure 5 : Echelle des visages. [30]

3.2.3.2 Les outils d'hétéroévaluation

Ils sont utilisés chaque fois que la personne souffrante a des difficultés à s'exprimer et reposent sur des observations de comportements, effectuées par le personnel soignant : expressions, attitudes, mouvements, positions, plaintes, etc. Elles sont plus particulièrement destinées aux enfants de moins de 4 ans.

Tout d'abord, il y a l'échelle douleur aiguë nouveau-né (DAN) (**Figure 6**) qui comprend 3 items (réponses faciales, mouvements des membres et expression vocale de la douleur). Le score total obtenu est compris entre 0 et 10.

Elle est utilisable pour des nouveau-nés à terme ou prématurés jusque 3 mois.

ECHELLE DAN : Echelle d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né

élaborée pour mesurer la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né à terme ou prématuré utilisable jusqu'à 3 mois score de 0 à 10

JOUR, HEURE			
	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
REPONSES FACIALES			
0 : calme 1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : 2 : - légers, intermittents avec retour au calme 3 : - modérés 4 : - très marqués, permanents			
MOUVEMENTS DES MEMBRES			
0 : calmes ou mouvements doux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait : 1 : - légers, intermittents avec retour au calme 2 : -modérés 3 : - très marqués, permanents			
EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR			
0 : absence de plainte 1 : gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet 2 : cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris intermittents 3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : mimique de cris constants			

Figure 6 : Echelle Douleur Aiguë Nouveau-né. [32]

Ensuite, on retrouve l'échelle douleur et inconfort du nouveau-né (EDIN) (**Figure 7**). Celle-ci comprend 5 items : visage, corps, sommeil, relation et réconfort. Chaque item est coté de 0 à 3. Le score total obtenu est compris entre 0 et 15. Elle est utilisable pour des nouveau-nés à terme ou prématurés jusque 3 mois en situation de douleur prolongée.

Échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN)
élaborée et validée pour le nouveau-né à terme ou prématuré
utilisable jusqu'à 6 à 9 mois

pour mesurer un état douloureux prolongé (lié à une maladie ou à une intervention chirurgicale ou à la répétition fréquente de gestes invasifs)
non adaptée à la mesure d'une douleur aiguë comme celle d'un soin isolé

Score de 0 à 15, seuil de traitement 5

		Date								
		Heure								
VISAGE	0	Visage détendu								
	1	Grimaces passagères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement du menton / tremblement du menton								
	2	Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées								
	3	Crispation permanente ou visage prostré, figé ou visage violacé								
CORPS	0	Détendu								
	1	Agitation transitoire, assez souvent calme								
	2	Agitation fréquente mais retour au calme possible								
	3	Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée, avec corps figé								
SOMMEIL	0	S'endort facilement, sommeil prolongé, calme								
	1	S'endort difficilement								
	2	Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité								
	3	Pas de sommeil								
RELATION	0	Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute								
	1	Appréhension passagère au moment du contact								
	2	Contact difficile, cri à la moindre stimulation								
	3	Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation								
RÉCONFORT	0	N'a pas besoin de réconfort								
	1	Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion								
	2	Se calme difficilement								
	3	Inconsolable. Succion désespérée								
		SCORE TOTAL								
OBSERVATIONS										

DEBILLON T, SGAGGERO B, ZUPAN V, TRES F, MAGNY JF, BOUGUIN MA, DEHAN M. Sémiologie de la douleur chez le prématuré. *Arch Pediatr* 1994 ; 1, 1085-92.

DEBILLON T, ZUPAN V, RAVAVULT N, MAGNY JF, DEHAN M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2001 ; 85 : F36-F41.

Pédiadol

Figure 7 : Echelle Douleur et Inconfort du Nouveau-né. [33]

Dernièrement, on retrouve l'échelle évaluation enfant douleur (EVENDOL) (**Figure 8**). C'est l'échelle recommandée pour évaluer la douleur de l'enfant de moins de 7 ans. Elle comprend 5 items : expression vocale ou verbale, mimique, mouvements, positions, relation. Le score est coté de 0 à 15. Si le score est supérieur à 4/15, l'enfant nécessite une thérapeutique antalgique efficace.

Nom		Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée	
						au repos ¹ au calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)
Expression vocale ou verbale pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal		0	1	2	3		
Mimique a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée		0	1	2	3		
Mouvements s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe		0	1	2	3		
Positions a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile		0	1	2	3		
Relation avec l'environnement peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage		normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3		
Remarques		Score total /15					
		Date et heure					
		Initiales évaluateur					

Figure 8 : Echelle Evaluation Enfant Douleur. [34]

3.2.4 Classification des antalgiques

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée [32]. Elle se compose de 3 paliers thérapeutiques.

3.2.4.1 Antalgiques de Palier I

Les antalgiques de palier I ou non opioïdes n'ont pas tous les mêmes activités pharmacologiques. On distingue les antalgiques antipyrétiques tels que le paracétamol et les antalgiques antipyrétiques anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène. Ils traitent la douleur légère à modérée.

1) Le paracétamol

Pour les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants, le paracétamol est utilisé en première intention dans le traitement symptomatique des affections fébriles et/ou douloureuses d'intensité faible.

Par voie orale et rectale, il est employé à la posologie de 60 mg/kg/j en 4 à 6 fois, sans dépasser 80 mg/kg/j chez l'enfant de moins de 37 kg. La dose maximale quotidienne chez l'enfant de 38 à 50 kg est de 3 g/jour et 4 g/jour chez l'enfant de plus de 50 kg, comme chez l'adulte. Per os l'action est obtenue 20 à 60 minutes après la prise alors que par voie rectale ce délai est plus long. Pour ces deux voies, la durée d'action est de 4 à 6 heures.

Les effets indésirables du paracétamol sont dominés par l'hépatotoxicité. Elle peut survenir en cas de surdosage aigu (dose ingérée supérieure à 150 mg/kg chez l'enfant) ou à des doses thérapeutiques, notamment en cas d'insuffisance hépatique ou chez l'enfant dénutri. La prise en charge doit alors être faite en milieu hospitalier avec administration précoce de son antidote : la N-acétylcystéine. Les éruptions cutanées et la thrombopénie sont deux réactions allergiques exceptionnelles.

2) L'ibuprofène

L'ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), est le principe actif le plus utilisé après le paracétamol. Son action antalgique a été démontrée dans le traitement de la douleur de la pharyngite aiguë, de l'otite moyenne aiguë et de la douleur dentaire. Sa posologie est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 fois jusqu'à 40 mg/kg/jour au maximum.

L'intoxication à l'ibuprofène survient pour des posologies supérieures à 400 mg/kg par prise. Elle se traduit par une acidose métabolique sévère mais réversible.

Les troubles gastro-intestinaux (nausées, gastralgies et hémorragies) sont les principaux effets indésirables des AINS.

3) L'aspirine

L'aspirine, autre AINS, peut être utilisé dans le traitement des affections fébriles et/ou douloureuses d'intensité faible avec ou sans composante inflammatoire.

Per os, la posologie de l'aspirine dépend du poids de l'enfant et varie de 25 à 50 mg/kg/jour. Le délai d'action est de 30 minutes pour une durée de 4 à 6 heures.

3.2.4.2 Antalgiques de Palier II

Les antalgiques de palier 2 sont la codéine et le tramadol.

Ils sont indiqués pour des douleurs d'intensité moyenne ou des douleurs non soulagées par les antalgiques de palier 1.

Leurs effets indésirables possibles sont des nausées, de la somnolence, des vertiges et une constipation.

1) La codéine

La codéine est associée au paracétamol dans les médicaments antalgiques.

En raison de la survenue d'effets indésirables respiratoires lors de la prise de codéine chez des enfants, notamment dans les suites de l'ablation des amygdales ou des végétations, l'Agence du médicament (ANSM) recommande de réserver la codéine aux enfants de plus de 12 ans à la dose la plus faible et pour une durée la plus courte possible [33].

De ce fait, les spécialités associant codéine et antalgiques pour les enfants, comme le Codenfan®, ont été retirés du marché.

2) Le tramadol

Le tramadol sous forme de solution buvable est utilisable chez l'enfant à partir de 3 ans dans le traitement des douleurs modérées à intenses. Il a des effets indésirables spécifiques : convulsions, confusion, hallucination, délire.

La posologie habituelle par prise est de 1 mg/kg de tramadol, soit $0,4 \times \text{Poids (kg)} = \text{Nombre de gouttes par prise}$. A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises).

Des cas d'erreurs d'administration liées à la solution buvable ont été rapportées par l'ANSM [34] . Ainsi, l'erreur la plus fréquente signalée est due à l'administration de X gouttes/kg/prise au lieu de X gouttes/prise, soit une dose administrée multipliée par 10 ou 15 selon le poids de l'enfant. Elles ont entraîné des surdosages parfois graves.

3.2.4.3 Antalgiques de Palier III

Les substances antalgiques de niveau 3 sont destinées aux douleurs intenses, qui sont rebelles aux autres antalgiques. Elles comportent la morphine et quelques substances dérivées.

1) La morphine

La morphine par voie orale est utilisable chez l'enfant sous forme de gouttes buvables, de comprimés ou de gélules. Il existe des formes dites à libération immédiate qui agissent rapidement en 30 à 60 minutes, pendant une durée de 4 heures, et des formes dites à libération prolongée qui agissent en 2 à 4 heures pour une durée de 12 heures.

La constipation est un effet indésirable constant et persistant qui nécessite un traitement laxatif, en complément des mesures hygiéno-diététiques. Des nausées, des

vomissements, une somnolence peut également survenir, le plus souvent en début de traitement.

2) Les autres antalgiques de palier III

Ce sont des dérivés de la morphine. Ils sont prescrits de façon exceptionnelle chez l'enfant.

3.2.5 Règles de bon usage des antalgiques et rôle du pharmacien

3.2.5.1 La prescription du bon antalgique

La prescription de l'antalgique dépend du niveau de douleur. Ainsi, une douleur légère sera traitée en première intention par un antalgique de palier I, une douleur modérée sera traitée en première intention par un antalgique de palier I ou II. En revanche, une douleur intense sera traitée en première intention par un antalgique de palier II ou III et une douleur très intense sera traitée en première intention par un antalgique de palier III.

Dans le cas d'une douleur intense ou très intense, une voie d'administration rapide sera choisie. En dehors du contexte hospitalier, cette administration sera réalisée par le médecin lui-même. Celui-ci doit disposer d'antalgiques majeurs dans sa trousse d'urgence.

L'objectif immédiat du traitement est de ramener, si possible, l'intensité de la douleur en dessous du seuil de 3/10 sur EVA et/ou de permettre un retour aux activités de base de l'enfant : bouger, jouer, dormir, parler, manger [35] .

Il est important de rappeler que des unités différentes entre la prescription et le système de mesure sont sources de confusion.

Par exemple, le tramadol en solution buvable (Contramal®, Topalgic®) est présenté sous la forme d'un flacon muni d'un compte-gouttes. En juin 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a émis un avis de vigilance de ces présentations à la suite de cas graves d'intoxication chez l'enfant liés à des erreurs lors de la conversion d'une dose de tramadol en milligramme en nombre de gouttes à administrer [36] . Une erreur minime sur le nombre de gouttes peut occasionner un surdosage.

Il a donc été demandé au prescripteur de clairement indiquer sur l'ordonnance le nombre de gouttes par prise et de prises par jour. Ainsi, le pharmacien doit expliquer aux parents le fonctionnement du compte-gouttes.

3.2.5.2 Adaptation thérapeutique

Il s'agit ensuite d'adapter rapidement le traitement en fonction du niveau de douleur résiduelle. Une réévaluation doit être effectuée après une ou deux prises d'antalgique. Si la douleur est alors supérieure à 3/10, une intensification du traitement antalgique doit être programmée.

Pour que l'adaptation du traitement ambulatoire soit possible, les parents doivent recevoir une information suffisante et des consignes précises mentionnées sur l'ordonnance : prise systématique pendant un temps déterminé, modalités d'évaluation de la douleur et horaire de cette évaluation, modalités de changement de palier médicamenteux.

L'existence d'effets secondaires doit être systématiquement recherchée. Les parents doivent en être informés.

3.2.5.3 Prévention de la douleur

Quand une analgésie correcte est obtenue, il est nécessaire de prévenir la réapparition des douleurs grâce à des prises d'antalgiques systématiques (y compris la nuit) pour la durée prévisible de la douleur.

Par ailleurs, la douleur prévisible, survenant lors de certains soins ou actes médicaux, doit être prévenue ; une information détaillée concernant les modalités du soin et la programmation de l'analgésie doit être donnée à l'enfant et à sa famille.

3.2.5.4 La délivrance des antalgiques

Le pharmacien doit être attentif lors de la délivrance des antalgiques à l'officine. En effet, certains pièges doivent être évités.

Par exemple, avec les sirops, le principal piège tient à une absence d'identification claire du médicament sur la seringue augmentant le risque de l'intervertir avec d'autres spécialités. Une dose-poids est plus simple à administrer pour les parents mais nécessite une plus grande vigilance dans le contrôle de dose par le prescripteur et le pharmacien.

Par exemple pour les AINS, si Advilmed®, Nurofenpro® et Antarène® sont tous les trois dosés à 20 mg/ml d'ibuprofène, une graduation de 1 kg d'Advilmed® représente 7,5 mg d'ibuprofène (d'où la possibilité d'administrer 4 doses sur 24 heures) contre 10 mg pour Nurofenpro® et Antarène® (d'où 3 administrations au maximum sur 24 heures).

Enfin, le mélange de seringues des différents antalgiques doit absolument être proscrit.

3.2.5.5 Le rôle du pharmacien

Le rôle du pharmacien est primordial dans l'accompagnement de l'enfant et des parents d'un enfant qui souffre. Il peut être le premier interlocuteur et se doit donc de connaître la meilleure formulation des questions à poser à l'enfant douloureux. Son rôle est également essentiel dans l'accompagnement des prescriptions médicales.

En effet, un enfant de plus de 6 ans est le mieux placé pour évaluer sa douleur. Dans ce cas, il est tout à fait possible d'utiliser à l'officine un outil d'évaluation cité précédemment, tel que l'EVA par exemple, dans le but d'orienter directement vers un avis médical ou de pouvoir conseiller d'emblée un antalgique. En revanche, chez un enfant de moins de 6 ans, il faut savoir formuler les questions afin d'évaluer la douleur.

A titre d'exemple, ces questions peuvent être :

- « Je sais que tu as mal, peux-tu me montrer où ? »
- « Je vois que tu as mal, peux-tu me dire à combien ? »
- « Je crois que tu as mal, est ce que c'est ici ? »

Ensuite, le pharmacien doit inciter les parents à détecter précocement tout signe de douleur afin de soigner à temps un enfant souffrant et de les convaincre qu'il n'y a aucune justification à laisser souffrir un enfant. De plus, il doit les sensibiliser à la prévention de la douleur. Par exemple, avant l'injection d'un vaccin il est conseillé d'appliquer un patch anesthésique.

Pour cela, la communication avec les parents est primordiale. Le pharmacien doit connaître les questions à poser aux parents d'un enfant souffrant. Ce questionnement passe par des questions ouvertes, par exemple :

- « Qu'est ce qui a changé dans son comportement ? »
- « Comment réagit-il habituellement quand il a mal ? »
- « Qu'est ce qui le soulage le mieux quand il a mal ? »

Le pharmacien a un rôle de contrôle de l'automédication afin d'éviter d'éventuels surdosages ou contre-indications. Par exemple, il proscrit l'utilisation d'aspirine ou d'AINS en cas de virose telle que la varicelle.

En cas, de prescription médicale, le pharmacien explique les traitements. En particulier sur la répartition des prises à heures fixes et les modalités de prise (avec ou sans eau, pendant ou en dehors des repas...)

Enfin, le pharmacien a un important rôle de conseil dans la prise en charge globale de la douleur chez l'enfant. La prise en charge non médicamenteuse de la douleur et de l'angoisse prend de plus en plus d'importance et doit être utilisée par les parents.

Pour cela, il existe des méthodes physiques et psychiques.

Dans les méthodes psychiques, citons par exemple le langage, où il est important de faire savoir à l'enfant que l'on voit qu'il souffre. Il faut donc parler avec lui d'une voix douce et calme en utilisant des mots qui communiquent le soutien, l'espoir, l'amour, l'encouragement et la compréhension. On peut également citer la distraction où il faut faire appel à l'imaginaire de l'enfant, en introduisant de nouvelles activités ou de nouveaux jeux dans le but de maîtriser la sensation de douleur ou l'atténuer.

Dans les méthodes physiques, on peut utiliser le massage qui permet de détendre et rassurer l'enfant. Il y a aussi la relaxation et la respiration profonde qui peuvent contribuer à soulager la douleur et l'angoisse.

3.3 Utilisation des dermocorticoïdes en pédiatrie

3.3.1 Définition des dermocorticoïdes

Un dermocorticoïde (DC) est un corticoïde à appliquer directement sur la peau. Existant sous plusieurs formes, il peut s'agir d'une crème, pommade, lotion ou émulsion à appliquer en fonction de la localisation. C'est le traitement de référence de certaines dermatoses en pédiatrie telles que la dermatite atopique ou l'eczéma de contact. L'effet thérapeutique recherché est principalement de trois ordres [37] :

- Effet anti-inflammatoire et une vasoconstriction locale, qui permettent de diminuer rapidement l'érythème et l'œdème survenant durant les poussées.
- Effet anti-mitotique qui impacte tous les types cellulaires de la peau.
- Effet immunosuppresseur résultant de la diminution des fonctions immunitaires des cellules de la peau permettant une diminution des signes cliniques de l'atopie sur le long terme en limitant l'hyper-réactivité du système immunitaire.

Les dermocorticoïdes ont une efficacité élevée et rapide sur les poussées inflammatoires, ce qui a favorisé un usage abusif de ces traitements avec des effets indésirables sévères, en particulier chez l'enfant.

Cela a mené à une corticophobie de la part des parents qui entraîne une mauvaise observance et un échec thérapeutique, mais également une appréhension des prescripteurs vis-à-vis de ces médicaments. Leur utilisation, surtout chez l'enfant doit respecter les règles de bon usage qui permettent le plus souvent d'éviter les effets indésirables. Les conditions d'utilisation doivent être clairement expliquées aux parents en s'assurant qu'elles ont été comprises et respectées.

3.3.2 Classification des dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont répartis en 4 classes en fonction de leur niveau d'activité. Cette classification est déterminée par le test de vasoconstriction de McKenzie, créé dans les années 1960, mesurant l'intensité de blanchiment de peau chez un sujet sain à la suite de l'application de dermocorticoïdes sous occlusion [38] .

La classification internationale compte quatre niveaux, de très forte (IV) à faible (I). Le choix de prescription de l'une de ces classes dépend de l'âge du patient et du site d'application.

3.3.2.1 Classe IV : activité très forte

Les dermocorticoïdes de classe IV sont réservés aux traitements d'attaque sur des courtes périodes, chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, notamment en cas de :

- Plaque limitée épaisse de la paume des mains ou de la plante des pieds (psoriasis, eczéma, lichénification, lichen plan...),
- Cicatrice hypertrophique et chéloïde,
- Pelade

Les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre indiqués chez le nouveau-né et le nourrisson.

3.3.2.2 Classe III : activité forte

Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les dermocorticoïdes d'activité forte. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches. La durée du traitement et la quantité de produit utilisés doivent donc être limités. Cependant, ils peuvent être utilisés en cas de :

- Eczéma de contact, dermatite atopique, lichénification, prurigo,
- Psoriasis, lichen scléro-atrophique, granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde,

- Piqûre d'insecte

3.3.2.3 Classe II : activité modérée

Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité modérée. Cependant, ils sont utiles pour les zones de peau très fragiles comme :

- Dermatite atopique du visage, eczéma de contact,
- Lésion des plis chez l'enfant, dermatite séborrhéique à l'exception du visage

3.3.2.4 Classe I : activité faible

Ce sont les seuls dermocorticoïdes disponibles sur le marché sans prescription médicale obligatoire et leur utilisation est limitée à quelques jours pour éviter le mésusage. Ils sont utilisables chez le nourrisson en cas de prurit ou piqure d'insecte. Et à partir de 6 ans en cas de coup de soleil localisé.

3.3.3 Propriétés des dermocorticoïdes

3.3.3.1 Absorption des dermocorticoïdes

La pénétration des dermocorticoïdes varie selon un certain nombre de critères [39] .

Tout d'abord, l'absorption des dermocorticoïdes varie en fonction de l'âge. En effet, l'absorption des dermocorticoïdes est plus importante chez l'enfant en raison du rapport surface/poids élevé, ce qui augmente le risque d'effet systémique. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de surveiller la quantité de tubes utilisée et de limiter les traitements à des périodes courtes.

Ensuite, celle-ci varie également en fonction de la localisation de l'application. L'absorption est importante là où l'épiderme est fin comme les paupières, le visage, les seins. Elle l'est également dans les régions occluses comme les plis et les aisselles.

Cependant, l'absorption des dermocorticoïdes est moindre dans les paumes et la plante des pieds car la couche cornée de la peau est épaisse.

Enfin, l'absorption des dermocorticoïdes dépend de « l'effet réservoir ». Cet effet se produit car la couche cornée constitue une barrière à la pénétration des topiques. Après application locale, il se forme un réservoir de dermocorticoïdes, à partir duquel le corticoïde relargué progressivement pénètre dans l'épiderme puis dans le derme sous-jacent, de façon continue pendant une période plus ou moins longue. C'est « l'effet réservoir » grâce auquel une seule application quotidienne est en théorie suffisante.

3.3.3.2 Effets indésirables des dermocorticoïdes

Des effets indésirables, principalement cutanés, peuvent survenir si les dermocorticoïdes ne sont pas utilisés correctement. En effet, cela se produit si les traitements sont mal adaptés ou appliqués trop longtemps.

Ces effets indésirables sont les suivants :

- Atrophie cutanée

- Vergetures
- Modification de la pigmentation
- Petits vaisseaux apparents
- Acné du visage
- Pousse excessive de poils
- Aggravation de dermatoses infectieuses telles qu'impétigo, herpès, varicelle, mycoses.

D'autres effets indésirables des dermocorticoïdes peuvent apparaître, notamment d'ordres systémiques. Ils sont exceptionnels et uniquement liés à un mésusage, c'est-à-dire dû à une erreur de prescription, de délivrance ou d'administration.

Ces effets sont dus en grande partie à un passage partiel dans la circulation générale et donc identiques à une corticothérapie per os. Ce risque est très rare mais possible si le dermocorticoïde est puissant, appliqué sous occlusion, sur des zones où la pénétration est élevée (peau fine, couche cornée altérée). Le risque augmente d'autant plus si la période d'utilisation est prolongée chez l'enfant.

Ils peuvent entraîner un retard de croissance chez l'enfant. L'augmentation de l'appétit est également un effet indésirable courant, qui peut conduire à une prise de poids relativement importante et rapide. Également, du fait de leurs mécanismes d'action, les corticoïdes peuvent provoquer une rétention sodée avec l'apparition d'un visage de l'enfant un peu bouffi et une hypertension artérielle.

Enfin, on retrouve aussi la tachyphylaxie. C'est l'apparition d'une résistance au traitement lors d'applications prolongées et ininterrompues. Cette multiplication des applications quotidiennes est nocive et peut aboutir à un épuisement des effets des dermocorticoïdes alors que les effets secondaires persistent et s'aggravent.

3.3.3.3 Tableau récapitulatif des dermocorticoïdes commercialisés

Classe d'activité	DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Classe IV (très forte)	Bétaméthasone dipropionate	DIPROLENE®	0,05 %	Crème Pommade
	Clobétasol propionate	DERMOVAL®	0,05 %	Crème Gel capillaire
Classe III (forte)	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE®	0,05 %	Crème Pommade
	Bétaméthasone Valérate	BETNEVAL®	0,1 %	Lotion
	Bétaméthasone / Acide salicylique	DIPROSALIC®	0,1 %	Pommade Lotion
	Désonide	LOCATOP®	0,1 %	Crème
	Diflucortolone valérate	NERISONE®	0,1 %	Crème Pommade
		NERISONE GRAS®		Pommade anhydre
	Diflucortolone valérate / chlorquinaldol	NERISONE C®	0,1 %	Crème
	Difluprednate	EPITOPIC®	0,05 %	Crème
Fluticasone	FLIXOVATE®	0,05 %	Crème	
		0,005 %	Pommade	

	Hydrocortisone butyrate	LOCOÏD®	0,1 %	Crème
				Crème épaisse
				Pommade
				Emulsion fluide
				Lotion
	Hydrocortisone Acéponate	EFFICORT HYDROPHILE®	0,127 %	Crème
		EFFICORT LIPOPHILE®		
Classe II (modérée)	Bétaméthasone valérate	BETESIL®	2,25 mg	Emplâtre médicamenteux
	Désonide	LOCAPRED®	0,1 %	Crème
		TRIDESONIT®	0,05 %	
Classe I (faible)	Hydrocortisone	CORTAPAISYL®	0,5 %	Crème
		CORTISEDERMYL®		
	Hydrocortisone / Chlorhydrate de lidocaïne / Méthylsulfate de mefenidramium	ONCTOSE HYDROCORTISONE®	0,5 %	Crème

Tableau 4 : Liste des dermocorticoïdes actuellement disponibles en France.

[42]

3.3.4 Règles de bon usage des dermocorticoïdes et rôle du pharmacien

3.3.4.1 Choix du niveau d'activité du dermocorticoïde

Le choix de la classe utilisée dépend de l'état de la couche cornée, de la localisation des lésions, du terrain, de l'âge du patient et de la sensibilité de l'affection aux dermocorticoïdes.

Les dermocorticoïdes de classe IV ou III seront appliqués sur une couche cornée épaisse tandis qu'une classe inférieure sera préconisée sur une peau fine.

Les dermocorticoïdes puissants (classe IV) sont réservés aux traitements d'attaque pour des périodes courtes et contre indiqués chez les enfants de moins de 12 ans.

3.3.4.2 Choix de la galénique utilisée

Le choix de la formulation est adapté à chaque situation. Deux éléments sont à considérer : l'aspect de la lésion et son siège.

En effet, les pommades et crèmes épaisses ont un effet occlusif. Elles sont à réserver aux lésions propres non suintantes très sèches, hyperkératosiques et lichénifiées. Du fait de leur constitution simple et le plus souvent sans conservateur, elles sont moins allergisantes.

Ensuite, les crèmes étant d'une formulation plus agréable, elles sont plus faciles à étaler sur de grandes surfaces et sont particulièrement adaptées aux lésions suintantes ou peu sèches et aux plis. Cependant, elles peuvent avoir un potentiel irritant, voire exceptionnellement allergisant.

Enfin, les lotions et gels sont plutôt utilisés dans le traitement des zones pileuses, du cuir chevelu et des plis.

3.3.4.3 Rythme d'application

Compte tenu de l'effet réservoir et de la tachyphylaxie, le dermocorticoïde doit être appliqué généralement à raison d'une fois par jour, le soir de préférence. Le dermocorticoïde doit être étalé en couche fine, avec un léger massage pour le faire

pénétrer. Il peut être appliqué au maximum deux fois par jour sur une courte durée en cas d'altération de la couche cornée.

3.3.4.4 Quantité nécessaire pour le traitement

On considère que 15 à 30 g de produit sont nécessaires à une application sur tout le corps [40]. Il faut évaluer la quantité à délivrer en nombre de tubes lorsqu'elle n'est pas précisée sur l'ordonnance.

« L'unité phalangette » (UP) est utilisée pour estimer la quantité de médicament nécessaire : c'est la quantité de crème ou de pommade sortie d'un tube dont le diamètre de l'orifice est de 5 mm, déposée sur toute la longueur de la phalange distale de l'index d'un adulte, d'un trait continu. Cette quantité ainsi délivrée permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des 2 mains d'un adulte (soit environ 250 à 300 cm²).

Une unité phalangette correspond à 0,5 g de produit.

Chez l'enfant, 1 UP permet de recouvrir une main entière (**Figure 9**) (faces palmaire et plantaire), 2,5 UP traitent le visage et le cou, et 6 UP le membre inférieur. Un tube de 30 grammes contient 60 unités phalangettes. A titre d'exemple, un tube de crème Flixovate contient donc 60 UP.

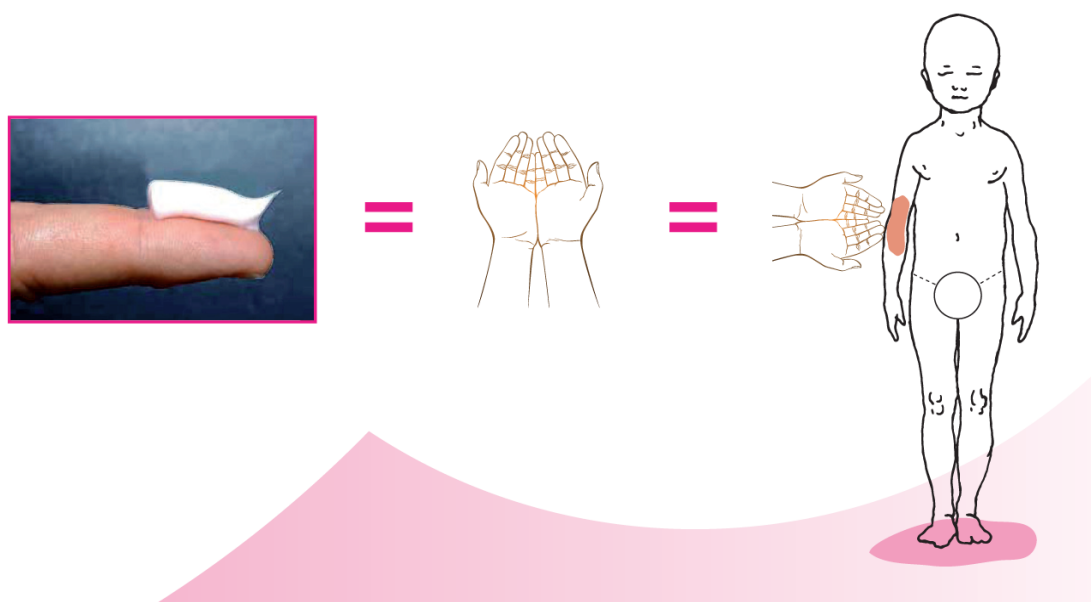


Figure 9 : Schéma de la correspondance d'une unité phalangette. [43]

Pour simplifier la délivrance au comptoir et connaître le nombre d'UP nécessaires au traitement, on peut utiliser la table suivante (**Figure 10**) :

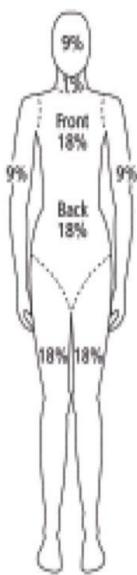





<p>CALCUL DE LA SURFACE CUTANÉE ATTEINTE</p>  <p>Tronc : • face ant. 18% • face post. 18%</p> <p>Membre sup. : • face ant. 4,5% • face post. 4,5%</p> <p>Membre inf. : • face ant. 9% • face post. 9%</p> <p><small>D'après Livingston E. Journal of Surgical Research 2009; 91: 106-110</small></p>						
		TÊTE & COU	MEMBRE SUPÉRIEUR & MAIN	MEMBRE INFÉRIEUR & PIED	TRONC (face antérieure)	TRONC (face postérieure) & FESSES
AGE	UNITÉS PHALANGETTES ADULTES NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT					
3 à 6 mois	1	1	1,5	1	1,5	
1 à 2 ans	1,5	1,5	2	2	3	
3 à 5 ans	1,5	2	3	3	3,5	
6 à 10 ans	2	2,5	4,5	3,5	5	
12 ans	2,5	4	7	5	7	
Adultes	2,5	4	8	7	7	

Figure 10 : Table représentant le nombre d'unités phalangeuses nécessaire au traitement en fonction de la surface atteinte et de l'âge du patient. [44]

3.3.4.5 Durée du traitement

Elle doit être la plus brève possible pour limiter les phénomènes de rebond. Le traitement doit être adapté au type de dermatose inflammatoire traitée. Il peut s'agir de quelques jours pour un eczéma aigu par exemple, à quelques semaines pour un eczéma qui dure depuis plusieurs mois. Le traitement doit être arrêté une fois les lésions guéries.

En cas d'inefficacité, le traitement doit être modifié, ou arrêté en cas d'allergie.

L'arrêt peut être brutal, sauf pour les traitements longs (au-delà de huit jours) et appliqués sur une grande surface. Dans ce cas, une diminution progressive des quantités ou l'utilisation d'une classe moins forte doit être réalisée afin d'éviter une rechute de la dermatose. En cas de traitements prolongés, il faut évaluer le risque de complications.

3.3.4.6 Le rôle du pharmacien

Le conseil du pharmacien est essentiel dans la bonne prise en charge des dermatoses pédiatriques. En effet, la prise en charge doit être globale et comporter l'information, l'éducation et le soutien psychologique de l'enfant et de son entourage. Dans ce cadre, le pharmacien et l'équipe officinale se doit de dispenser des conseils avisés aux enfants et à leurs parents.

Cela passe d'abord par le fait de n'utiliser les traitements prescrits qu'en cas de poussées, et arrêter en cas de guérison des lésions. Autrement dit, respecter les règles de bon usage décrites précédemment.

Ensuite, en dehors des poussées il est fondamental de prendre soin de la peau qui a été lésée. Il faut pour cela lutter contre la sécheresse de la peau en recommandant l'utilisation d'un émollient une ou deux fois par jour, après la toilette sur une peau légèrement humide.

Le pharmacien conseillera des bains courts et tièdes (inférieur à 35°C) afin de ne pas agresser la peau. On peut éventuellement utiliser des adoucissants tels que l'amidon de maïs ou l'extrait d'avoine pour lutter contre le calcaire fortement présent dans nos eaux. Il faut donc proscrire l'utilisation de savons irritants et privilégier les syndets surgras.

En période hivernale, notamment quand le climat est sec et froid, il faut recommander de renforcer l'hydratation de la peau. Il faut également couper régulièrement les ongles de l'enfant pour limiter les lésions de grattage.

Enfin, le pharmacien étant un acteur de santé de proximité indispensable, il permettra détecter précocement une situation anormale à l'officine et de rediriger vers le médecin traitant si besoin. Par exemple, en cas de varicelle chez un enfant ayant une dermatite atopique, le pharmacien conseillera d'arrêter le traitement par dermocorticoïdes et dirigera l'enfant vers une consultation médicale.

4 LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL DES MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

Il me paraît important dans cette partie d'insister sur le rôle essentiel du pharmacien lors de la délivrance des médicaments prescrits à la population pédiatrique. En effet, en me nourrissant de l'expérience et de la difficulté rencontrée à l'officine lors de la délivrance des médicaments aux enfants ou à leurs parents, il en ressort que le pharmacien doit être méthodologique lors de la délivrance afin de garantir l'innocuité médicamenteuse et l'efficacité thérapeutique.

Pour cela, le pharmacien doit tout d'abord valider l'ordonnance de l'enfant. Cette validation s'effectue en plusieurs étapes :

Premièrement, il faut une validation d'ordre législatif. Il faut que la prescription soit authentique. Autrement dit, l'ordonnance doit comporter le nom du médecin, son adresse, sa spécialité, éventuellement son numéro d'identification. Elle doit être datée et signée.

Deuxièmement, il faut une validation d'ordre pharmacologique. Il faut bien identifier la personne à qui s'adresse l'ordonnance, c'est-à-dire que le pharmacien doit connaître le nom, prénom, âge et sexe de l'enfant. Il faut aussi impérativement connaître le poids. Non seulement pour le calcul de doses, mais également pour s'assurer de l'adéquation de la spécialité prescrite avec le poids de l'enfant.

Mais toutes ces mentions ne sont pas systématiquement présentes sur les ordonnances ce qui pose pas mal de problèmes. Cela rend donc nécessaire la discussion entre le pharmacien et les enfants ou leurs parents. Le pharmacien doit être vigilant à toutes ces mentions.

Ensuite, il faut évaluer les objectifs thérapeutiques. Le pharmacien essaie de les définir en fonction des médicaments prescrits pour insister auprès des parents et des enfants sur la nécessité de suivre les traitements prescrits.

S'il s'agit d'une première délivrance, plusieurs points doivent être étudiés.

Parmi eux, le pharmacien doit s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication, en questionnant les parents de l'absence d'éventuels antécédents allergiques ou de pathologies préexistantes contre-indiquant l'utilisation des médicaments prescrits. De même pour les interactions médicamenteuses, le pharmacien doit les déceler et

évaluer la gravité (contre-indication, association déconseillée ou à prendre en compte). En cas d'interaction médicamenteuse dangereuse, le pharmacien doit contacter le médecin prescripteur afin de s'entretenir avec lui sur les risques encourus pour l'enfant, et peut refuser la délivrance en cas de désaccord.

Concernant les posologies, il les vérifie en tenant compte de l'âge mais également du poids pour les enfants.

De plus, s'il y a présence de médicaments à marge thérapeutique étroite, cela nécessite une surveillance stricte qui devra être expliquée ou rappelée aux parents.

Après avoir vérifié la bonne prescription, le pharmacien doit s'attarder sur les conseils aux parents. En effet, le pharmacien doit donner tous les conseils nécessaires au bon usage médicamenteux.

Il établit pour cela un plan de prise adapté aux habitudes alimentaires de l'enfant et prévient des effets indésirables possibles. Le plan de prise doit aussi tenir compte des activités de l'enfant (garderie, école, etc...) Le pharmacien donne les précautions d'emploi liées au traitement en expliquant les modalités d'administration, la durée du traitement prescrit, le respect des posologies et éventuellement les conditions particulières de conservation s'il y a lieu.

De plus, le pharmacien doit expliquer précisément le mode d'utilisation des médicaments dans le but de respecter correctement les posologies.

Pour cela, il doit en faire la démonstration et s'assurer de la compréhension de l'enfant ou le cas échéant des parents de l'enfant.

En effet, les médicaments destinés aux enfants sont la plupart du temps des formes liquides dont les posologies sont données soit en cuillères, soit en pipettes-doseuses. Afin d'éviter toute erreur, il semble important de bien redéfinir la différence entre cuillère à soupe et à café, une confusion pouvant entraîner le triplement de la posologie, d'où un risque de surdosage responsable de troubles plus ou moins graves en fonctions du médicament.

Aussi, il est nécessaire de spécifier que la cuillère-mesure est réservée à une spécialité et ne doit pas être utilisée avec d'autres médicaments. Quant aux pipettes-doseuses, elles permettent d'optimiser le traitement, la posologie étant totalement adaptée au

poids de l'enfant (graduation en kg), à condition de les utiliser correctement, d'où l'importance d'en expliquer le bon fonctionnement.

Il peut également insister sur certaines règles diététiques et une hygiène de vie adaptées à la ou les pathologies présentées.

Enfin, le pharmacien doit mettre en garde des risques de la prise de médicaments en automédication, c'est-à-dire sans avis médical, qui peuvent entraîner des interactions médicamenteuses avec le traitement prescrit.

Pour insister sur le rôle du pharmacien d'officine dans le conseil des médicaments pédiatriques, nous allons étudier deux cas cliniques que j'ai rencontré en officine.

Premièrement, il s'agit du père de Manon, une fille de 3 ans pesant 17 kg, qui se présente à l'officine avec un flacon cassé de Dafalgan pédiatrique. En effet, dans la discussion, le papa me dit que sa fille a fait de la fièvre durant la nuit et quand il lui a administré une dose kilo de Dafalgan, le flacon est tombé et s'est cassé. Depuis, Manon va mieux mais il préfère avoir un nouveau flacon dans sa trousse à pharmacie. Après lui avoir posé toutes les questions nécessaires et rappelé les règles de bon usage des antalgiques, je lui délivre du Doliprane sirop. C'est un équivalent du Dafalgan pédiatrique que je n'ai pas en stock. À la suite de cela, le papa de Manon me demande s'il peut réutiliser la cuillère-éprouvette du Dafalgan qu'il trouve pratique pour l'administration du médicament à sa fille. Je lui explique donc qu'il ne faut jamais utiliser un système doseur d'un médicament pour un autre, et ce même s'il s'agit de la même molécule, comme ici le paracétamol.

En effet, le Dafalgan est une solution buvable concentré en paracétamol à 3%, soit 30 mg par millilitre. La cuillère éprouvette fournie avec le flacon délivre une posologie de 15mg/kg. Cependant, le Doliprane a une concentration en paracétamol de 2,4%, soit 24 mg par millilitre et s'administre avec une pipette kg délivrant 15mg/kg également. La concentration en paracétamol étant différente entre les deux spécialités, le volume à prélever ne sera pas le même. Ainsi, la cuillère de Dafalgan fait administrer à Manon 8,5 ml pour 17 kg tandis que la pipette Doliprane prélève 10,6 ml.

Finalement, j'explique au papa de Manon qu'utiliser un système doseur inadéquat expose à un risque de sous ou surdosage en paracétamol.

Le deuxième cas concerne une préparation magistrale pédiatrique. Madame Dupont, vient à l'officine pour son fils Gaspard âgé de 7 ans traité pour une dermatite atopique. Elle présente une ordonnance prescrite par le médecin traitant.

Les traitements inscrits sur l'ordonnance sont les suivants :

Préparation magistrale

- | | |
|--------------------|---------|
| - Vaseline blanche | 500g |
| - Dermoval crème | 5 tubes |

1 app 2 x / j

A renouveler 2x

Nous sommes face à une préparation pédiatrique du fait de l'absence de spécialité adaptée sur le marché.

La vaseline hydrate, isole la peau, et est utilisée comme excipient dans cette préparation.

Le Dermoval quant à lui est un dermocorticoïde de classe IV et joue le rôle de principe actif dans cette préparation.

Gaspard n'ayant que 7 ans, cette préparation n'est pas adaptée à son âge.

En effet, les dermocorticoïdes de classe IV ne doivent pas être utilisés chez les enfants de 12 ans.

De plus, la posologie étant ici à raison de deux fois par jour, cela majore potentiellement les effets indésirables de cette classe thérapeutique. La posologie usuelle étant d'une application par jour jusqu'à guérison des lésions.

Après contact du médecin, celui décide de changer la thérapeutique par du Locatop à raison d'une application par jour.

Les préparatrices réalisent donc la dernière et le pharmacien se charge de dispenser celle-ci en rappelant les règles de bon usage des dermocorticoïdes vues précédemment.

5 CONCLUSION

Le pharmacien d'officine fait fréquemment face à l'inquiétude des parents, non seulement à cause de la maladie de leurs enfants, mais également à cause des traitements qui leurs sont prescrits. En effet, certains parents peuvent avoir une réticence à administrer le médicament à leurs enfants. De nos jours, face à l'accès illimité de l'information sur internet, les parents peuvent bien souvent être perdus et confrontés à des contradictions. En cela, le pharmacien a un rôle primordial dans la prise en charge globale des enfants. Du fait de sa disponibilité et de sa connaissance accrue des médicaments, il dispense des conseils avisés sur les traitements des pathologies infantiles.

Malgré une législation pédiatrique nationale et européenne plus souple, notamment depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique européen favorisant le développement des médicaments chez les enfants, les essais cliniques auprès de cette population restent insuffisants. De ce fait, le manque de médicaments adaptés à la population pédiatrique reste une problématique d'actualité.

Ensuite, nous avons pu étudier le rôle clé du pharmacien d'officine dans le bon usage des médicaments à travers deux classes thérapeutiques : les antalgiques et les dermocorticoïdes. Ainsi, il est important de savoir qu'il est le dernier maillon du parcours de soin et donc responsable de la délivrance du médicament et garant d'un conseil médical de grande qualité auprès des enfants et de leurs parents.

De plus, nous avons mis en revue toute la méthodologie que le pharmacien doit avoir lors de la délivrance des médicaments aux enfants ou à leurs parents afin d'optimiser les chances du succès thérapeutique.

Enfin, le métier de pharmacien étant en constante évolution, et au vu de la problématique soulevée dans ce travail et des réponses apportées, il nous reste à réfléchir sur l'avenir de l'exercice officinal auprès de la population pédiatrique. En effet, il serait peut-être judicieux d'inclure dans la formation actuelle des officinaux une spécialité pédiatrique afin de répondre au mieux aux enjeux thérapeutiques de cette population.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Les médicaments pédiatriques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [consulté le 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
2. Médicament (développement du) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [consulté le 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
3. dir_2001_20_fr.pdf [Internet]. [consulté le 3 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
4. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 6 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
5. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf [Internet]. [consulté le 6 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
6. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [Internet]. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
7. De l'idée au produit : genèse d'un médicament [Internet]. calameo.com. [consulté le 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/002049284cd37238d2f0b>
8. Michel C, Tailhardat C. La problématique de la prescription en pédiatrie: application aux principales pathologies de gastro-entérologie. 2001;164.
9. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
10. Inserm - La science pour la santé [Internet]. [consulté le 13 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/toujours-trop-de-medicaments-prescrits-aux-enfants-hors-amm>
11. Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf [Internet]. [consulté le 3 oct 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf
12. Autret-Leca É, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A-P. De l'évaluation à la prescription des médicaments en pédiatrie. *Enfances Psy* [Internet]. 2004 [consulté le 24 sept 2019];no25(1):81-7. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-enfances-et-psy-2004-1-page-81.htm>

13. Eckstein S, éditeur. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. In: Manual for Research Ethics Committees [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2003 [consulté le 6 oct 2019]. p. 420-8. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511550089A069/type/book_part
14. PDF.pdf [Internet]. [consulté le 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN>
15. Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique [Internet]. EUPATI. 2016 [consulté le 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/>
16. Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf [Internet]. [consulté le 17 oct 2019]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf
17. Le Registre des essais cliniques de l'UE fournit un plus grand nombre d'informations sur les résultats des essais cliniques [Internet]. [consulté le 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/fr/news/le-registre-des-essais-cliniques-de-l-ue-fournit-un-plus-grand-nombre-d-informations-sur-les-resultats-des-essais-cliniques>
18. Perraudin M, Coulon S, Willoquet G, Welniarz B. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie. Inf Psychiatr [Internet]. 5 mars 2018 [consulté le 19 oct 2019]; Volume 94(2):101-7. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2018-2-page-101.htm>
19. Anonymous. Paediatric Committee (PDCO) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [consulté le 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
20. Médicaments en pédiatrie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 7 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)
21. Research C for DE and. Pediatric Research Equity Act | PREA. FDA [Internet]. 11 juill 2019 [consulté le 7 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea>
22. Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards. :36.
23. Commissioner O of the. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) [Internet]. FDA. 2019 [consulté le 9 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia>
24. Médicament pédiatrique : réglementations et autres influences qui s'exercent [Internet]. EUPATI. 2015 [consulté le 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-reglementations-et-autres-influences-qui-sexercent/>

25. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [consulté le 14 nov 2019].
Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
26. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Association pour le traitement de la douleur de l'enfant (Paris). Douleur de l'enfant: l'essentiel. 2015.
27. liste_echelles_douleur_2019.pdf [Internet]. [consulté le 16 nov 2019]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf
28. Popowski DP. Importance de la douleur en santé publique. :59.
29. Réglette EVA d'autoévaluation de la douleur | Sparadrap [Internet]. [consulté le 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.sparadrap.org/boutique/produit/reglette-eva-dautoevaluation-de-la-douleur>
30. Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'auto évaluation | SFAP - site internet [Internet]. [consulté le 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-auto-evaluation>
31. Réglette « visages » d'autoévaluation de la douleur | Sparadrap [Internet]. [consulté le 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.sparadrap.org/boutique/produit/reglette-visages-dautoevaluation-de-la-douleur>
32. xgougeon. dan [Internet]. Brainberry Stratégies Créatives. [consulté le 8 déc 2019].
Disponible sur: <http://www.brainberry.fr/mesure-douleur/dan/>
33. xgougeon. edin [Internet]. Brainberry Stratégies Créatives. [consulté le 8 déc 2019].
Disponible sur: <http://www.brainberry.fr/mesure-douleur/edin/>
34. EVENDOL : une échelle pour évaluer la douleur de l'enfant de moins de 7 ans – PEDIADOL [Internet]. [consulté le 8 déc 2019]. Disponible sur: <https://pediadol.org/evendol-echelle-pour-evaluer-la-douleur-de-lenfant-de-moins-de-7-ans-aux-urgences/>
35. Les traitements de la douleur chez l'enfant - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [consulté le 1 déc 2019]. Disponible sur:
<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/douleur-enfant.html>
36. Karine P. Haute Autorité de santé. 2016;115.
37. Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : 17 recommandations aux industriels pour limiter les erreurs médicamenteuses - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-17-recommandations-aux-industriels-pour-limiter-les-erreurs-medicamenteuses-Point-d-Information>
38. doulenf4.pdf [Internet]. [consulté le 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/doulenf4.pdf>
39. Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 27 nov 2019]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information>

40. 19.2_Corticoides_locaux.pdf [Internet]. [consulté le 1 déc 2019]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/19.2_Corticoides_locaux.pdf
41. Guichard A. La puissance des dermocorticoïdes: Vers une nouvelle approche de la classification. :226.
42. Corticoïdes locaux [Internet]. [consulté le 1 déc 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
43. L'utilisation des dermocorticoïdes [Internet]. Fondation Eczéma. 2014 [consulté le 1 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/traitements/lutilisation-des-dermocorticoïdes>
44. Nosbaum A. L'unité phalangette. :1.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : TASSI SOUZIYANE INE : 0205000425 B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/12/2019 à 18 h.15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : KARROUÏ Prénom : YOUNESS

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/12/2019
Signature:

Avis du président du jury

Nom : KARROUÏ Prénom : YOUNESS

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/12/2019
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

19/12/19
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : TASSI
Prénom : Soulimane

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des médicaments pédiatriques

Mots-clés : Médicaments, Pédiatrie, Réglementation, France, Europe, Etats-Unis, Bon usage, Conseils, Antalgiques, Dermocorticoïdes

Résumé :

Plus de la moitié des médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas bénéficié d'un développement pédiatrique spécifique. Devant ce constat et afin d'inciter le développement pédiatrique des médicaments, des réglementations spécifiques ont été mises en place aux Etats-Unis et en Europe.

Parmi les classes médicamenteuses les plus prescrites à cette population, on retrouve les antalgiques et les dermocorticoïdes. Le pharmacien d'officine étant quotidiennement confronté à la population pédiatrique, il doit promouvoir le bon usage des médicaments.

Professionnel de santé de proximité incontournable, le pharmacien est le dernier maillon du parcours de soin et donc garant d'un conseil médical de grande qualité auprès des enfants et de leurs parents.

Membres du jury :

Président : Monsieur Karrouit Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur Gervois Philippe, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membres extérieurs : Monsieur Rebiai, Malik, Docteur en Pharmacie, Lille

Monsieur Odent Guillaume, Docteur en Pharmacie, Lille