Université de LILLE
Année universitaire 2022/2023

Faculté de pharmacie de LILLE

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

**Soutenue publiquement le 20/09/2023**
**Par Mr BOIDIN Romain**

---

# BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES PEDIATRIQUES PAR VOIE ORALE : SOURCES D'ERREURS ET IMPORTANCE DU CONSEIL PHARMACEUTIQUE

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Marie-Bénédicte ROMOND, Docteur en pharmacie, Professeur des Universités en bactériologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr Younès KARROUT, Docteur en Pharmacie, Maitre de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** Dr Isabelle DEMEY, Docteur en Pharmacie, Wattignies

**Faculté de Pharmacie de Lille**
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**
**03 20 96 40 40**
**https://pharmacie.univ-lille.fr**

## Université de Lille

| | |
|---|---|
| Président | Régis BORDET |
| Premier Vice-président | Etienne PEYRAT |
| Vice-présidente Formation | Christel BEAUCOURT |
| Vice-président Recherche | Olivier COLOT |
| Vice-présidente Réseaux internationaux et européens | Kathleen O'CONNOR |
| Vice-président Ressources humaines | Jérôme FONCEL |
| Directrice Générale des Services | Marie-Dominique SAVINA |

## UFR3S

| | |
|---|---|
| Doyen | Dominique LACROIX |
| Premier Vice-Doyen | Guillaume PENEL |
| Vice-Doyen Recherche | Éric BOULANGER |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine | Damien CUNY |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyen RH, SI et Qualité | Hervé HUBERT |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie | Caroline LANIER |
| Vice-Doyen Territoires-Partenariats | Thomas MORGENROTH |
| Vice-Doyenne Vie de Campus | Claire PINÇON |
| Vice-Doyen International et Communication | Vincent SOBANSKI |
| Vice-Doyen étudiant | Dorian QUINZAIN |

## Faculté de Pharmacie

| | |
|---|---|
| Doyen | Delphine ALLORGE |
| Premier Assesseur et Assesseur en charge des études | Benjamin BERTIN |
| Assesseur aux Ressources et Personnels | Stéphanie DELBAERE |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement | Anne GARAT |
| Assesseur à la Vie de la Faculté | Emmanuelle LIPKA |
| Responsable des Services | Cyrille PORTA |
| Représentant étudiant | Honoré GUISE |

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

## Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSE | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

## Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

## Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

## Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

## Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

## Maîtres de Conférences Associés

| 1. Civ. | 2. Nom | 3. Prénom | 4. Service d'enseignement | 5. Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

## Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

## Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

## Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

# Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

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

## Table des matières

**Introduction : .....18**
I) Généralités.....20
*1. Définitions :.....20*
**1.1. La population pédiatrique : .....20**
**1.2. Antibiotiques et voie d'administration : .....20**
**1.3. L'acte de dispensation en officine : .....21**
*2. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant : .....22*
*3. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques :.....25*
*4. Indications de l'antibiothérapie en pédiatrie : .....26*
*5. Contexte thérapeutique et législatif en France :.....27*
**5.1. Cadre légal et AMM : .....27**
**5.2. Éthique et recherche : .....28**
**5.3. Méthodologie des études cliniques en pédiatrie : .....28**
II) Les médicaments, les formes galéniques et les dispositifs d'administration.....32
*1. Les formes galéniques : .....32*
**1.1. Poudres et granulés pour suspension buvable :.....33**
**1.2. Poudres et granulés pour solutions buvables : .....34**
**1.3. Les sirops : .....35**
**1.4. Comprimés/Poudres orodispersibles et dispersibles : .....35**
**1.5. Les comprimés sublinguaux/lyocs : .....36**
**1.6. Les comprimés effervescents : .....37**
**1.7. Gélules :.....37**
*2. Les dispositifs d'administration et de reconstitution des formes orales : .....40*
**2.1. Les dispositifs d'administration :.....40**
**2.2. Les dispositifs de reconstitution : .....44**
*3. Formulation :.....45*
**3.1. Formulation des poudres pour suspension buvable :.....45**
**3.2. Formulation des poudres pour solutions buvables : .....46**
**3.3. Formulation des sirops :.....47**
**3.4. Formulation des comprimés :.....48**
**3.5. Formulation des comprimés orodispersibles : .....49**
**3.6. Formulation des comprimés sublinguaux : .....50**
**3.7. Formulation des gélules .....51**
**III) Sources d'erreurs médicamenteuses et d'échec thérapeutique.....53**
*1. Erreurs médicamenteuses et efficacité de la thérapie : .....53*

1.1. Définitions de l'erreur médicamenteuse : ..... 53
1.2. Déclaration des erreurs médicamenteuses : ..... 54
*2. Erreurs liées à la prescription : ..... 56*
2.1. Conformité de la prescription pédiatrique : ..... 56
2.2. Calcul de posologies : ..... 57
2.3. Prescription d'une forme galénique adaptée à l'administration orale en pédiatrie, en fonction de l'âge ..... 59
2.4. Erreurs liées à l'écrasement ou le broyage des comprimés des comprimés : ..... 59
2.5. Erreurs liées à l'ouverture des gélules : ..... 60
2.6. Le relai ville-hôpital ..... 61
*3. Erreurs liées au dispositif d'administration : ..... 63*
3.1. Les unités de prise des formes liquides : ..... 63
3.2. Erreurs liées aux seringues doseuses : ..... 64
3.3. Erreurs liées aux cuillères mesures : ..... 66
3.4. Utilisation d'instruments domestiques pour l'administration de la spécialité : ..... 67
3.5. Mauvaise compréhension des instructions lors de la délivrance en pharmacie ou lors de la prescription : ..... 68
*4. Erreurs de reconstitution des formes orales ..... 69*
*5. La conservation et la stabilité : ..... 71*
*6. Quelques chiffres : ..... 72*
*7. Actions correctives et préventives des erreurs d'administration ..... 73*
7.1. Délivrance optimisée et personnalisée : ..... 73
7.2. Déclarer les erreurs : ..... 74
7.3. Sensibilisation du patient au respect des Bonnes Pratiques : ..... 74
7.4. Mise en place de conciliations médicamenteuses de sortie d'hospitalisation : ..... 75
7.5. Formation des professionnels de santé : ..... 75
7.6. Actions au niveau des laboratoires : ..... 76
*8. Importance du conseil associé ..... 76*
8.1. Les outils à disposition : ..... 77
8.2. Les points d'attention : ..... 77
*9. Émergence de nouvelles formes galéniques ..... 78*
9.1. Les gommes à mâcher « gummies » : ..... 78
9.2. Les seringues préremplies : ..... 78
9.3. Les films orodispersibles ..... 79
IV) Conclusion ..... 80
V) BIBLIOGRAPHIE ..... 81

**REMERCIEMENTS**

Je remercie vivement le **Dr Younès KARROUT** pour son implication, son œil critique et sa disponibilité pendant l'élaboration de cette thèse.

A mes chères titulaires de la famille de la pharmacie de l'Arbrisseau, **Isabelle DEMEY** et **Delphine VINCENT**, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous, pour votre patience et votre volonté de m'apprendre. Je remercie d'une autre mesure **Isabelle DEMEY** qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer au jury de la soutenance. Merci également de m'avoir permis de rencontrer mes formidables collègues et amis **Pascale, Véronique, Kham, Lindsay, Amélie, Tsooj, Lindsay, Yasmine** et **Margaux** dont la présence quotidienne m'a grandement motivé à aller jusqu'au bout de ces études.

Je tiens également à remercier mes chers parents **Hertha** et **David BOIDIN**, pour m'avoir donné toutes les clefs pour réussir, pour avoir partagé avec moi ces années de travail, impactant leur vie quotidienne. Merci de m'avoir toujours soutenu. J'en profite pour remercier par la même occasion mes frères **Julien** et **Benjamin** pour m'avoir tant fait rire pendant les périodes d'examens et pour avoir supporté mes « chut » lors des révisions.

Je remercie ma fiancée **Manon COOPMAN** pour avoir également passé ces années à mes côtés, comme on le dirait vulgairement « dans la même galère » des études de santé. A nos soirées révisons et à nos moments de décompression, par le rire ou les voyages. J'espère qu'il y en aura bien d'autres.

Au reste de ma famille, cousines, oncles et tantes, merci pour toute la joie que vous m'apportez quotidiennement.

Je remercie également mes amis, qu'ils soient de la plus tendre enfance, du collège, du lycée ou rencontrés au sein de cette faculté, pour avoir toujours trouvé les mots pour me rassurer, me redonner courage. Merci à **Laure AKKAD** et **Salomé THEETEN** pour avoir partagé ces 6 ans

avec moi, pour m’avoir permis de décompresser sur le trajet de la fac, pendant les pauses ou même lors de nos journées à la bibliothèque universitaire.

**Liste des abréviations :**

**AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**CHRU :** Centre Hospitalier Régional Universitaire

**CPP :** Certificat Complémentaire de Protection

**CRPV :** Centre Régional de Pharmacovigilance

**DCI :** Dénomination Commune Internationale

**EMA :** Agence Européenne du Médicament

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**IDE :** Infirmier(e) Diplômé(e) d'État

**INSERM :** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**LM :** Libération Modifiée

**LP :** Libération Prolongée

**OMA :** Otite Moyenne Aiguë

**OMEDIT :** Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

**ORL :** Oto-Rhino-Laryngologue

**PDCO :** Paediatric Committee

**pH :** Potentiel Hydrogène

**PIP :** Plan d'Investigation Pédiatrique

**PUMA :** Paediatric Use Marketing Authorisation

**RCP :** Résumé de Caractéristiques du Produit

**SC :** Surface Corporelle

**SFPC :** Société Française de Pharmacie Clinique

**TROD :** Test Rapide d'Orientation Diagnostique

**Liste des figures :**

Figure 1 : La dispensation des produits de santé en officine ..... 21
Figure 2 : Proportion de masse grasse et de masse hydrique à travers les âges en pédiatrie.23
Figure 3 : Particularités pharmacocinétiques chez le nourrisson et l'enfant (13) ..... 25
Figure 4 : Chronologie des évaluations des plans d'investigation pédiatrique (20) ..... 31
Figure 5 : Exemple d'antibiotique sous forme de poudre pour suspension buvable, l'amoxicilline 500mg/5mL de BIOGARAN ..... 33
Figure 6 : Exemple d'antibiotique sous forme dispersible, l'amoxicilline 1g BIOGARAN..... 35
Figure 7 : Synthèse des formes galéniques destinées à la voie orale et de leur devenir après reconstitution ..... 38
Figure 8 : Exemple de la pipette DOS'UP® de chez UNION PLASTIC® (26)..... 41
Figure 9 : Utilisation de la cuillère mesure du FLAGYL® (métronidazole), suspension buvable (document issu de la notice de la spécialité) ..... 43
Figure 10 : Schéma de la cuillère mesure graduée en Kg fournie avec la spécialité EFFERALGANMED® (document issu de la notice de la spécialité) ..... 43
Figure 11 : Représentation de la molécule d'eau (P.E. Zörner et R.Apfelbach) ..... 47
Figure 12 : Fabrication des comprimés, ADP Laboratoires, consultable sur http://www.adplaboratoires.com/une-technologie-de-pointe/ ..... 48
Figure 13 : Taille des différentes capsules utilisées pour formuler les gélules ..... 51
Figure 14 : Organisation de la Pharmacovigilance en France ..... 55

**Liste des tableaux :**

Tableau 1 : Tableau synthétique des avantages et des inconvénients apportés par les différentes formes galéniques pour administration orale. ..... 39

**Liste des équations :**

Équation 1 : Loi de STOCKES ..... 45
Équation 2 : Calcul de la Surface Corporelle ..... 57
Équation 3 : Formule permettant de déterminer la dose de principe actif à administrer chez l'enfant en fonction de la dose adulte par extrapolation ..... 58

# Introduction :

Selon une étude de l'INSERM menée entre 2018 et 2019, 86% des jeunes patients de moins de 18 ans fait l'objet d'au moins une prescription médicamenteuse sur une année (1). Cependant la formulation en pédiatrie est difficile. En effet, il existe peu de formes galéniques adaptées chez l'enfant, et il y a peu d'études. C'est pour cela qu'il y a énormément de prescriptions hors AMM en pédiatrie (2). Ainsi, seulement 48% des médicaments à usage humain ont une AMM chez l'enfant selon une étude menée aux Pays-Bas (3). En ville, la prescription hors AMM de médicaments en pédiatrie représente 30% des prescriptions en France (4).

Face à ce manque de formes pédiatriques adaptées, les parents ou aidants sont parfois amenés à manipuler un médicament destiné à l'âge adulte pour pouvoir l'administrer, ou encore à le reconstituer ou préparer la dose avec ou sans dispositif d'administration (5). Ces manipulations peuvent donc induire des erreurs de dosage mais peuvent aussi avoir un impact néfaste sur la stabilité de la préparation, sur la solubilité et par extension, sur la biodisponibilité du médicament (6).

En pédiatrie, le calcul des doses à administrer se fait en majorité en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant pour avoisiner les concentrations plasmatiques retrouvées chez l'adulte même si, la plupart du temps, elles ne sont pas identiques (7). On note de plus une différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le sujet adulte et l'enfant et même entre les individus, en fonction de leur âge, de leur appartenance ethnique ou encore de leur corpulence.

C'est sur la base de tous ces constats qu'on relève parfois des erreurs médicamenteuses sur une population pédiatrique. Sur une période de 5 ans allant de 2017 à 2022, l'HAS a fait l'inventaire des éléments indésirables majeurs en relation avec un mésusage d'un médicament en pédiatrie. Ces recherches ont relevé par ailleurs 56 éléments graves parmi

lesquels 28 sont intervenu dans une population dont l'âge était inférieur à 1 an (chez des nourrissons) (1).

Il est donc essentiel pour le pharmacien d'officine de savoir relever les points à risque de la prescription au comptoir mais il est tout aussi important de savoir les éviter en expliquant de manière claire et raisonnée aux parents ou à toute tierce personne qui sera amenée à administrer les médicaments à l'enfant tous les éléments importants pour garantir une administration et une observance optimale du médicament.

L'objectif de cette thèse est de relever les différentes causes d'erreurs médicamenteuses qui touchent les enfants et de démontrer le rôle du pharmacien dans leur prévention ainsi que de fournir des solutions pour les éviter.

# I) Généralités

## 1. Définitions :

### *1.1. La population pédiatrique :*

Le terme de « population pédiatrique » regroupe tous les sujets âgés de moins du 18 ans, c'est-à-dire que le sujet est « mineur » et qu'il est, aux yeux de la loi considéré comme n'ayant pas atteint l'âge de la majorité civile (8).
A cette notion s'ajoute la problématique du consentement. En effet, à ce stade de la vie, le sujet n'est pas « *apte à être titulaire de droits et assujetti à des obligations qui appartiennent à toutes les personnes physiques* ».

### *1.2. Antibiotiques et voie d'administration :*

Un antibiotique est considéré comme un « médicament qui s'oppose à la multiplication des bactéries dans l'organisme ou qui les détruit, ce qui permet de prévenir ou de traiter une infection bactérienne. » (9)

On appelle voie d'administration la porte d'entrée d'un principe actif dans l'organisme. L'objectif sera dans la majorité des cas d'acheminer ce dernier vers la circulation générale pour pouvoir distribuer ce principe actif aux organes. On distingue deux types principaux de voies d'administration :

- La voie locale, pour laquelle le principe actif sera directement administré sur la zone à traiter à l'instar de la voie cutanée, nasale, respiratoire, oculaire etc… C'est une voie qui reste peu explorée dans le domaine dans l'antibiothérapie car elle donne lieu plus volontiers à l'apparition de résistances.
- La voie générale qui elle-même est subdivisée en deux catégories, la voie entérale (absorption par le tube digestif pour rejoindre la circulation générale) et la voie parentérale pour laquelle le principe actif est directement acheminé dans la circulation générale par effraction de la barrière cutanée et vasculaire (injection sous cutanée, intramusculaire, ou intraveineuse). Ces voies sont donc préférées pour l'antibiothérapie, bien qu'à l'officine, c'est la voie entérale qui domine.

### *1.3. L'acte de dispensation en officine :*

Depuis la parution de l'article R4235-48 du Code de la Santé Publique, le pharmacien d'officine est tenu, en plus de délivrer le médicament d'y joindre *« l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe* » ainsi que « *la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments* » (10).

On peut schématiser la délivrance du produit de santé selon le modèle suivant :

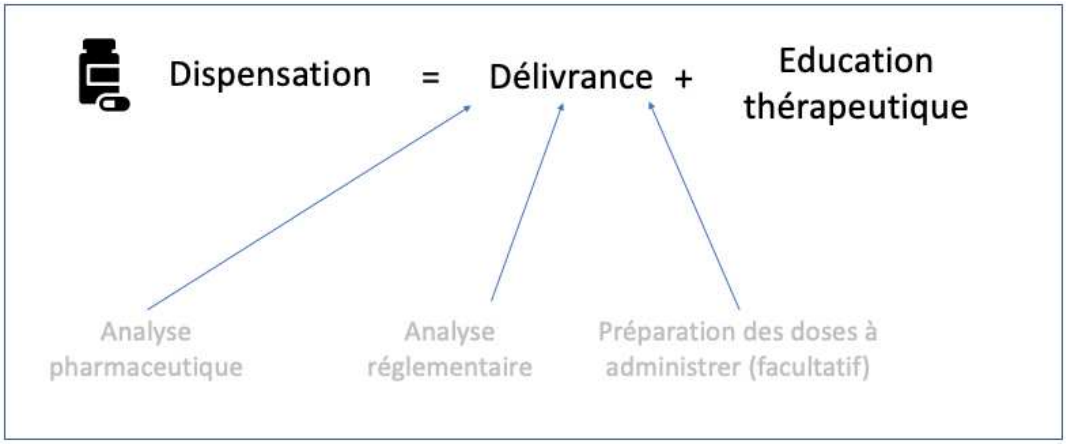



*Figure 1 : La dispensation des produits de santé en officine*

Cette notion est indispensable puisque c'est sur celle-ci que repose l'éviction des erreurs médicamenteuses. D'autant plus chez le sujet pédiatrique chez qui on ne peut parfois pas utiliser toutes les formes galéniques (selon l'âge et bien d'autres paramètres) et dont il est parfois nécessaire de modifier/adapter ces dernières.

En population pédiatrique, l'administration se fait souvent par les parents, il y a donc une nécessité de dispenser le conseil à une personne autre que le patient concerné. Les parents sont donc, dans la majorité des cas, responsables des erreurs médicamenteuses en pédiatrie. Cependant, il existe d'autres acteurs dans l'administration que les parents, il peut s'agir par exemple des grands-parents, d'une garde d'enfants, d'un frère ou d'une sœur… Le problème qui se pose dans ce cas est que la personne qui est en face de nous au comptoir n'est pas toujours la personne qui sera amenée à administrer le médicament ou ne sera pas la seule. Il

sera donc essentiel que l'éducation thérapeutique de cette tierce personne soit optimale pour qu'elle puisse à son tour former tous les autres acteurs.

## 2. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant :

De la naissance à l'âge adulte, les propriétés pharmacocinétiques sont différentes. En effet, la concentration maximale en principe actif va être influencée par toutes les modifications physiologiques que l'enfant subit lors de sa croissance (développement des différents appareils, notamment des appareils urinaire et hépatique qui jouent un rôle important dans le métabolisme et dans l'élimination des médicaments). Les paramètres pharmacocinétiques qui sont le plus modifiés sont :

La résorption des médicaments : Dans le contexte de l'antibiothérapie par voie orale, la résorption est diminuée en population pédiatrique (11). Cette diminution de la résorption retarderait l'obtention de la concentration plasmatique maximale en substance active (7). La forme galénique joue donc un rôle crucial dans l'optimisation de la résorption des médicaments par voie orale. On observe parallèlement une augmentation de l'absorption par les autres voies, à savoir la voie cutanée, la voie nasale et la voie oculaire.

Le volume de distribution : L'étape de distribution est très influencée par 3 paramètres que sont la liaison du principe actif aux protéines plasmatiques, la taille et la capacité des compartiments dans lequel le principe actif est distribué et du débit sanguin (7). Les paramètres physicochimiques du principe actif ont aussi leur rôle à jouer. En effet, le rapport hydrique/lipidique est variable au long de la croissance de l'enfant comme le montre la *figure 2.*

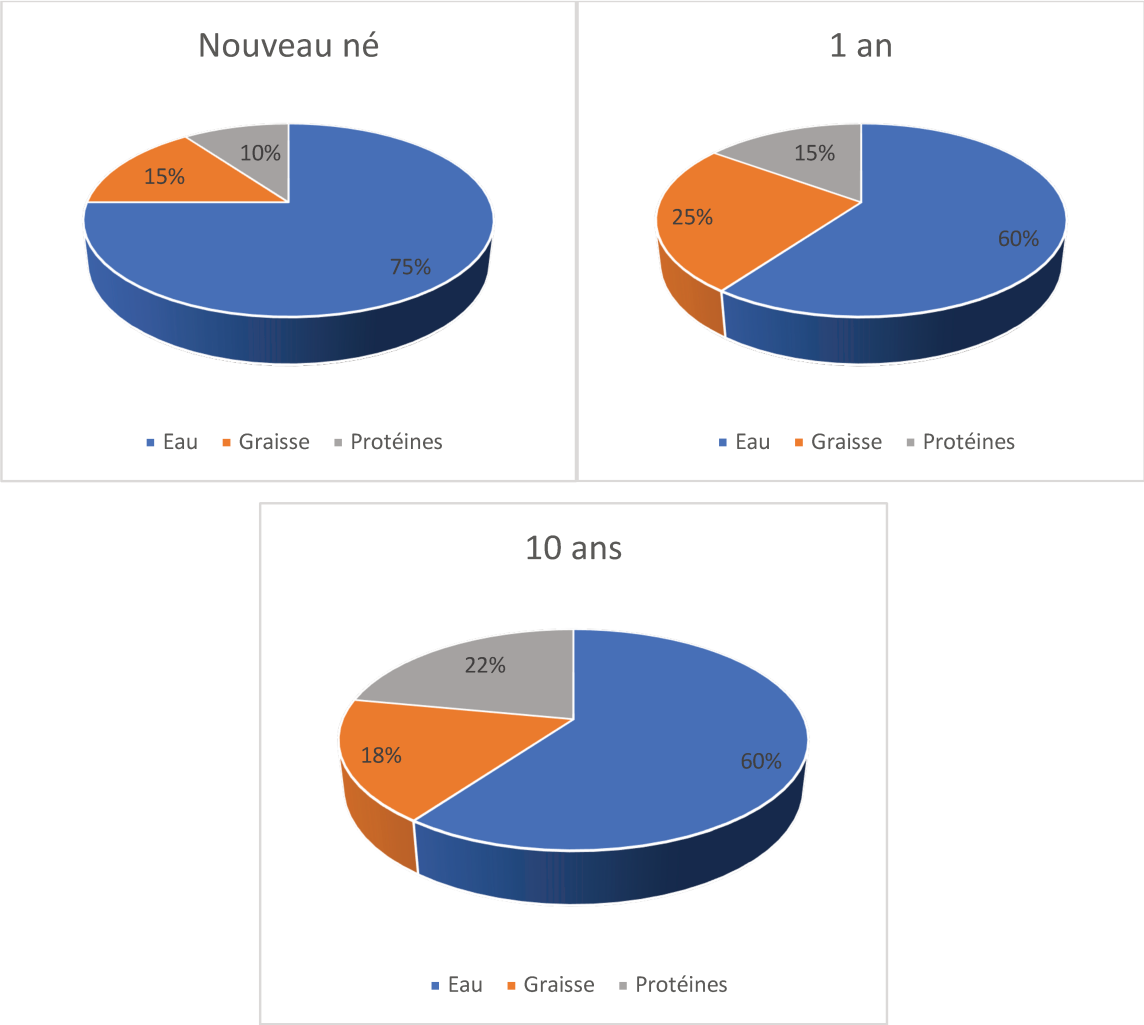



*Figure 2 : Proportion de masse grasse et de masse hydrique à travers les âges en pédiatrie.*

On observe, à l'âge d'un an, une augmentation de 10% de la masse graisseuse par rapport à la masse de naissance. C'est donc à cet âge que les médicaments lipophiles vont être le plus distribués dans les différents compartiments de l'organisme. La proportion de masse graisseuse va ensuite régresser jusqu'à l'âge de 10 ans pour avoisiner les valeurs adultes.

Au début de la vie, la liaison aux protéines plasmatiques est faible (7). De ce fait, la fraction libre des médicaments administrés est plus élevée par rapport à chez l'adulte. Il est donc nécessaire d'adapter la prescription en prenant compte de ce paramètre pour ne pas exposer l'enfant à une dose trop importante de principe actif (la fraction libre étant la fraction active biologiquement) et donc au risque de surdosage ou d'effets indésirables.

On note également que cette population présente une barrière hématoencéphalique beaucoup plus perméable que celle du sujet adulte, ce qui facilitera le passage des molécules de faible poids moléculaire vers le système nerveux et entraîner ainsi des effets indésirables plus importants que chez l'adulte.

Le volume de distribution est en somme très augmenté en population pédiatrique. C'est pour cela que les posologies sont adaptées en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant dans certains cas. C'est donc pour palier à ce phénomène que de nombreux antibiotiques par voie orale chez l'enfant se prescrivent en dose poids et sont délivrés avec un dispositif d'administration permettant d'adapter la dose au poids de l'enfant (cuillère graduée ou non, pipette graduée en millilitres, en grammes ou kilogrammes de poids corporel).

Le métabolisme : La maturation des différentes voies du métabolisme (voies de phase I et de phase II) se fait de manière très hétérogène durant l'enfance. D'une manière générale, la clairance est plus élevée chez le nouveau né par rapport à chez l'adulte. De ce fait, la demi-vie de certains médicaments se voit raccourcie et il sera donc nécessaire de prendre en compte ce paramètre pharmacocinétique dans l'administration des antibiotiques par voie orale pour obtenir une concentration plasmatique la plus constante possible pour garantir un effet anti-infectieux efficace sans échec thérapeutique (7). De plus l'apparition des cytochromes P450 chez l'enfant se fait de manière progressive au début de la vie, ce qui est à l'origine de la grande hétérogénéité de métabolisation en population pédiatrique.

L'élimination : Une diminution des doses des antibiotiques et une augmentation du temps entre les prises va être nécessaire du fait de l'immaturité de la fonction rénale lors du premier mois de vie (7).

D'un point de vue pharmacodynamique, l'immaturité de certains organes va exposer d'une manière plus importante l'enfant à des effets indésirables. On note que le nombre de récepteurs cibles des principes actifs ainsi que leur qualité sont très hétérogènes en fonction de l'âge mais aussi en fonction des individus. Il est donc parfois difficile de les prévoir (12).

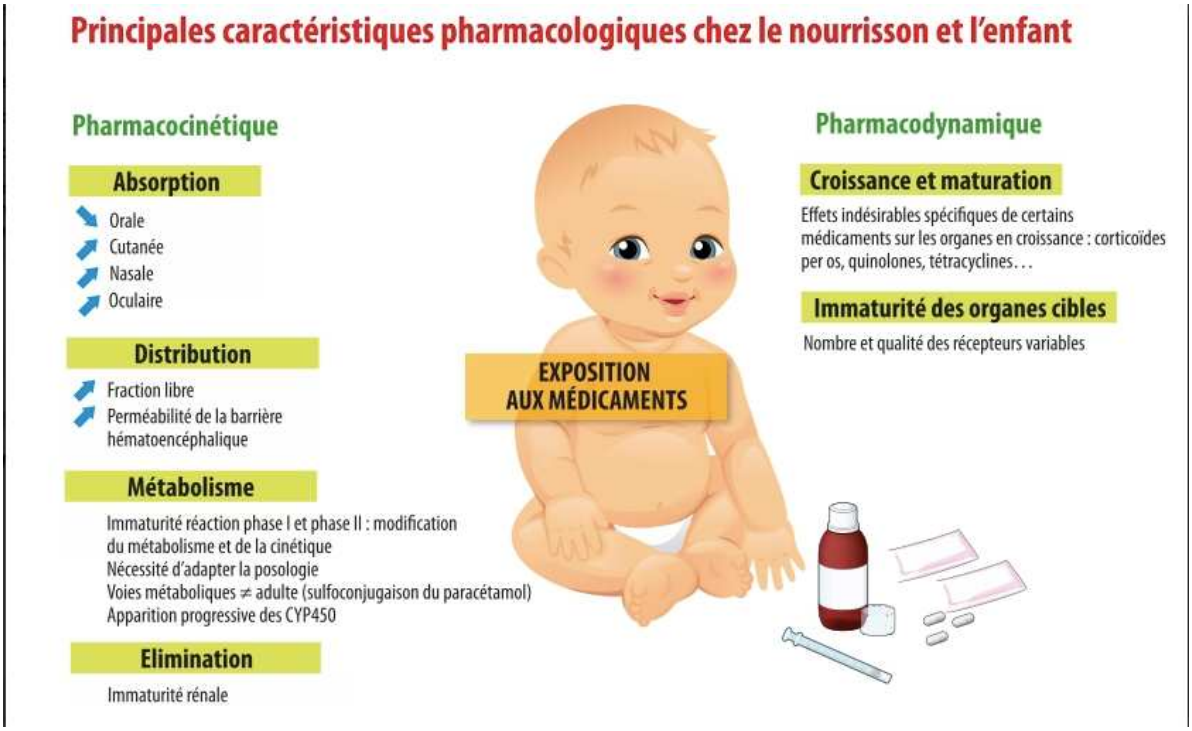



*Figure 3 : Particularités pharmacocinétiques chez le nourrisson et l'enfant (13)*

Les différents paramètres qui sont repris par la *figure 3* sont à prendre en compte dans la détermination des doses d'antibiotiques. En effet, l'immaturité très hétérogène des systèmes de métabolisme et des systèmes d'élimination fait qu'il est indispensable de diminuer les doses administrées par rapport à chez l'adulte ainsi que d'augmenter les intervalles entre les prises.

### 3. <u>Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques :</u>

Le choix de la molécule et de la forme galénique pour un traitement antibiotique en pédiatrie dépendra à la fois de la bactérie responsable de l'infection, du siège de cette dernière ainsi que de sa gravité (14).

La concentration sérique en principe actif ainsi que la répétition des administrations jouent un rôle important dans la pharmacodynamie des antibiotiques.

L'efficacité de certains antibiotiques est dite « temps dépendante », c'est le cas par exemple des ß-lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes …), des macrolides, de la

vancomycine ou encore du cotrimoxazole. Pour d'autres familles d'antibiotiques, l'efficacité va être corrélée à la concentration sérique en principe actif, c'est le cas des aminosides et des quinolones par exemple. Certaines molécules possèdent de plus une activité antibactérienne persistante après l'arrêt de l'administration du traitement (les macrolides et le cotrimoxazole) (14). Il faut ainsi impérativement tenir compte de ces paramètres dans le choix d'un antibiotique, et de manière plus approfondie en pédiatrie car l'observance dépend des parents.

### 4. Indications de l'antibiothérapie en pédiatrie :

Le but de l'antibiothérapie est bien évidemment la guérison mais également d'éviter l'émergence de complications infectieuses pouvant alors entraîner une hospitalisation.

Les soignants ont fréquemment recours aux antibiotiques en pédiatrie. Ils sont néanmoins à utiliser avec grande prudence afin d'éviter l'émergence des résistances. En effet, selon des études, une prescription d'antibiotique ne serait pas nécessaire dans 20 à 50% des cas en France (15). C'est pour cela que toute antibioprophylaxie ou antibiothérapie probabiliste doit se faire avec parcimonie.

C'est dans cet objectif que depuis le 1er juillet 2021, les pharmaciens d'officine sont autorisés à pratiquer les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) afin de détecter les angines à streptocoques pour éviter la prescription inutile des antibiotiques. Bien que le pharmacien ne soit autorisé à les pratiquer que sur les enfants âgés de plus de 10 ans, il est ainsi possible de couvrir une bonne partie de la population pédiatrique. Il est ainsi aisé de repérer la symptomatologie au comptoir en utilisant les critères de non-éligibilité, en faisant une inspection de la gorge (pour y relever l'éventuelle présence de vésicules, d'ulcérations ou d'autres lésions permettant d'établir un diagnostic différentiel) et en calculant le score de Mac Isaac si le patient est âgé de plus de 15 ans. Si les conditions sont réunies, on peut pratiquer le prélèvement oropharyngé dans un espace de confidentialité, dans le respect des bonnes pratiques. A l'issue du résultat de ce test (obtenu sous 5 minutes), dans le cas ou ce dernier reviendrait positif, le pharmacien d'officine peut être amené à orienter son patient vers une consultation médicale en vue de confirmer le diagnostic et de procéder à une prescription

adéquate. Il existe un autre cas de figure dans lequel le médecin prescrit une ordonnance dite « conditionnelle ». Il s'agit de pratiquer le prélèvement et, en fonction du résultat de celui-ci, de délivrer ou non l'antibiotique prescrit (sous réserve que le prélèvement soit réalisé dans les 7 jours suivants la rédaction de l'ordonnance).

Parmi les indications d'antibiothérapies les plus rencontrées à l'officine, on compte en grande partie les infections ORL. En effet, l'incidence de l'otite moyenne aiguë (OMA) dans le monde serait de 11% dont 50% d'enfants de moins de 5 ans. La molécule la plus souvent utilisée (seule ou en association) dans le cas de l'OMA est l'amoxicilline (16). On peut également citer d'autres infections comme l'angine ou la rhinopharyngite.

On peut également être confronté à des prescriptions d'antibiotiques en ville en prophylaxie dans le cadre d'une éventuelle intervention chirurgicale.

Dans une moindre mesure, on peut mettre en place une antibiothérapie suite à des infections des voies digestives ou des voies urinaires.

Il est ainsi important, au comptoir de « former » les parents à l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant, afin d'éviter toute automédication (pour éviter l'émergence de résistances) et pour favoriser le bon usage de ces médicaments pour ne pas tomber dans l'échec thérapeutique qui pourrait conduire à des complications infectieuses et donc à une hospitalisation.

## 5. Contexte thérapeutique et législatif en France :

### *5.1. Cadre légal et AMM :*

La difficulté principale de la recherche clinique en pédiatrie réside dans le fait que les doses de médicaments ne sont pas extrapolables de l'adulte à l'enfant (7). Si le laboratoire souhaite déposer un dossier d'AMM pour un médicament pédiatrique, des études dans cette population doivent avoir été effectuées.

Les études cliniques en pédiatrie sont très fastidieuses et peuvent être onéreuses, c'est pour cela que peu de laboratoires font de la recherche clinique en pédiatrie. Elles restent cependant un enjeu de santé publique majeur.

### *5.2. Éthique et recherche :*

Les laboratoires souhaitant mettre en œuvre des études en milieu pédiatrique se heurtent à un problème, celui de l'éthique. De nombreux textes historiques encadrent la recherche clinique. C'est le cas par exemple du célèbre *Code de Nuremberg* (1947) qui a vu le jour après la Seconde Guerre Mondiale suite aux terribles expérimentations par les nazis sur la population juive. On peut également citer *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* par Claude Bernard, la loi *Huriet-Serusclat (1988)* ou encore la *Loi Jardé (8)* (liste non exhaustive). Parmi ces nombreux travaux, la question de l'essai clinique en pédiatrie demeure très peu abordée.

La loi *Huriet-Serusclat*, qui fut modifiée en 1990, précise que *« Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé. Toutefois, les recherches (...) sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies ; La recherche :*

- *Ne présente aucun risque sérieux prévisible pour leur santé,*
- *Est utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap,*
- *Ne peut être réalisée autrement » (8).*

Ce texte met donc l'accent sur les conditions applicables aussi bien à l'adulte qu'à l'enfant et le sujet dépendant pour intégrer un essai clinique.

### *5.3. Méthodologie des études cliniques en pédiatrie :*

Avant de déposer un dossier d'AMM pour une spécialité vouée à être utilisée en pédiatrie, l'investigateur doit impérativement déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du *Paeditric Committee (PDCO)* et de l'*Agence Européenne du Médicament (EMA)* selon le

Règlement Européen. Ces deux acteurs doivent d'abord valider ce PIP avant de lancer la procédure de demande d'AMM européenne (N°1901/2006)(17). Ce PIP ne concerne que les médicaments qui ne sont pas encore autorisés et les médicaments déjà autorisés chez la population adulte mais qui sont encore sous l'engeance d'un droit de brevet ou d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP).

Pour les médicaments titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mais qui ne sont plus tenus par un droit de brevet ou par un CPP, l'investigateur peut déposer une demande avec un *Paediatric-Use Marketing Authorisation (PUMA)* (17).

Le PIP ou le PUMA ne peuvent être déposés à l'EMA qu'en fin de Phase I des essais cliniques. Une lettre d'intention doit avoir été au préalable adressé à cette institution.

Deux acteurs vont être mandatés par l'EMA et le PDCO pour évaluer le PIP ou le PUMA, ce sont le Peer-Reviewer et le rapporteur.

Certaines règles sont à respecter dans la création d'un PIP. La recherche doit couvrir toutes les catégories d'âge pédiatrique (nouveau-né, nourrisson, enfant et adolescent), c'est-à-dire que l'investigateur ne peut se contenter de cibler uniquement les nourrissons par exemple.

De plus, le médicament doit avoir un avantage thérapeutique significatif pour les patients par rapport aux autres spécialités sur le marché, ou par rapport à la prévalence de la pathologie que l'AMM veut cibler.
Les études cliniques doivent se faire dans la mesure du possible en extrapolant les résultats connus chez le sujet adulte, ou à défaut, doivent être pratiquées sur des populations pédiatriques les plus âgées et les moins vulnérables possibles. (18)

La recherche se déroule de différentes manières en fonction de l'état des connaissances actuelles sur la molécule à tester. Si la molécule possède déjà une AMM chez le patient adulte, alors il est possible de faire des études d'extrapolation de l'adulte à l'enfant. Cela n'est pas

toujours possible car cette méthode ne prend pas en considération des paramètres tels que la pharmacocinétique chez l'enfant.
Dans la majorité des cas, des études de simulation et de modélisation sont pratiquées pour pouvoir aiguiller les recherches. (18)

Le PDCO va donc évaluer les données scientifiques du PIP et va également apprécier le rapport bénéfice/risque du principe actif. Il va ensuite déposer son avis auprès de l'EMA qui va être la décisionnaire finale. (19)

Le laboratoire peut être autorisé à reporter la réalisation du PIP après la mise sur le marché du médicament. Il peut également obtenir une dérogation pour ne pas réaliser ce PIP dans les cas ou il n'y aurait aucun intérêt pour la population pédiatrique ou dans la molécule représenterait un danger pour une partie de cette population (19).

Des systèmes d'encouragement ont été mis en place par les autorités afin de stimuler la recherche en pédiatrie qui est fastidieuse, onéreuse et chronophage. En effet, une période d'exclusivité de 10 ans est ajoutée dans le cadre d'une démarche PUMA, 6 mois dans le cas d'un PIP (le Certificat Complémentaire de Protection = CCP est allongé de 6 mois) (19).

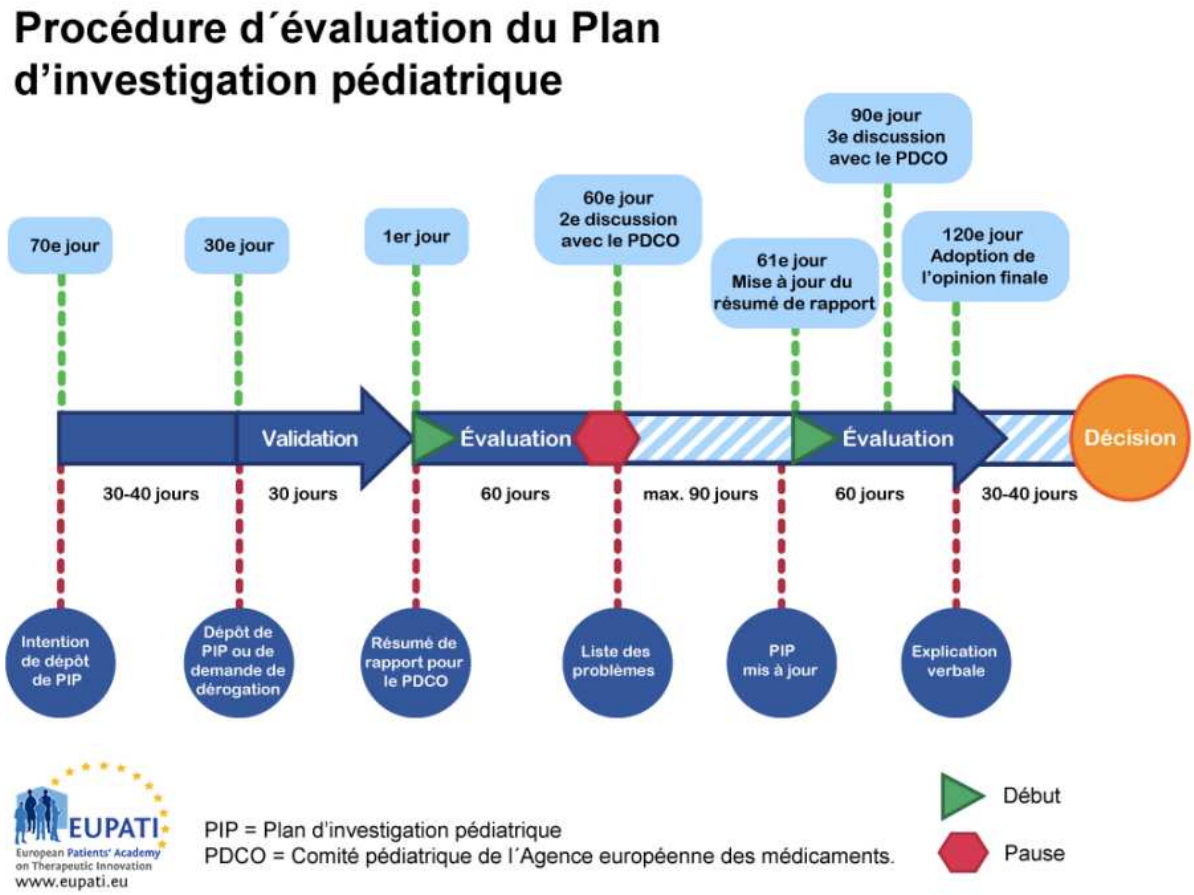



*Figure 4 : Chronologie des évaluations des plans d'investigation pédiatrique (20)*

## II) Les médicaments, les formes galéniques et les dispositifs d'administration

### 1. Les formes galéniques :

Rappelons que l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament comme *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (21)*

Une forme galénique est composée de plusieurs éléments :

- Le principe actif (ou substance active) : Substance issue de la synthèse chimique, de l'hémi synthèse ou d'une substance naturelle dont le mécanisme d'action présente une action corrective ou préventive sur l'organisme (22).
- Des excipients : Substances qui aident à l'administration du médicament mais qui n'ont aucune action pharmacologique, qu'elle soit curative ou préventive.

Une spécialité médicamenteuse est composée d'une forme galénique (définie ci-dessus) et des éléments suivants :

- Un conditionnement primaire : Il est directement en contact avec la spécialité, il doit être inerte vis-à-vis de cette dernière, doit être capable de la protéger des éléments environnementaux tels que les forces de pression, la lumière, les variations de température etc… Il peut s'agir, selon la forme galénique de la spécialité, d'un flacon (s'il s'agit d'une forme liquide), d'un sachet (s'il s'agit d'une poudre), d'un blister (s'il s'agit d'une forme solide) …
- Un conditionnement secondaire : Contient des informations telles que la DCI, la dénomination commerciale, le dosage, la voie d'administration, certains pictogrammes (grossesse, conduite automobile et utilisation de machines), le numéro de lot, la date de péremption… C'est généralement ce conditionnement qui contient

la notice d'utilisation du médicament. Il contient aussi généralement le dispositif d'administration. Il s'agit le plus souvent d'une boite cartonnée.

Les principales formes galéniques utilisées dans le contexte de l'antibiothérapie par voie orale chez le sujet pédiatrique seront abordées ci-après.

Le choix de la forme galénique la plus adéquate à l'administration se fait selon différents facteurs :

- Physicochimiques (miscibilité, solubilité, stabilité selon la température…),
- Pharmacocinétiques (forme pour laquelle la biodisponibilité est la meilleure),
- Pharmacodynamiques : Ces deux derniers principes sont fondamentaux dans le cadre de l'antibiothérapie car l'activité in vivo des antibiotiques dépend le plus souvent de la pharmacocinétique.
- Acceptabilité (goût, couleur, aspect…). C'est une notion très importante en pédiatrie pour favoriser l'observance (23).

### *1.1. <u>Poudres et granulés pour suspension buvable :</u>*

*Figure 5 : Exemple d'antibiotique sous forme de poudre pour suspension buvable, l'amoxicilline 500mg/5mL de BIOGARAN*

C'est l'une des formes galéniques les plus utilisées en population pédiatrique.

« *La suspension buvable contient une substance active qui n'est pas soluble dans l'eau. La suspension doit toujours être agitée avant l'emploi.* » (24). C'est donc un mélange qui contient deux phases distinctes, à savoir une phase liquide (dispersante) et une phase solide (dispersée).

Elles se présentent généralement sous plusieurs conditionnements primaires :

- Sachets individuels (formes unidoses)
- Flacons de poudre à reconstituer avec un solvant (de l'eau le plus souvent). Ceux-ci sont fournis avec un dispositif doseur (cuillère mesure, pipette graduée en mL, pipette en graduations poids…) et parfois avec un dispositif de reconstitution (godet doseur). Ce sont des formes multidoses.

Elles ont pour avantage une facilité d'administration, les jeunes enfants n'ayant pas de bonnes capacités de déglutition de formes solides. Elles permettent également d'ajuster plus facilement la dose en fonction du poids.

Leur acceptabilité en revanche leur fait défaut, car pour certaines d'entre elles, le gout n'est pas apprécié par les plus jeunes enfants d'autant plus que si la suspension n'est pas bien reconstituée, l'aspect ne facilitera pas non plus l'administration (pipette bouchée en cas de grumeaux etc…). De plus, leur stabilité est parfois inconstante, notamment en cas d'omission d'agitation du flacon avant emploi. Il est de surcroît parfois nécessaire de conserver la préparation reconstituée au réfrigérateur, cette notion est variable selon les laboratoires génériqueurs, ce qui peut conduire à des erreurs et à une instabilité de la préparation reconstituée. De plus, la stabilité microbiologique leur fait également défaut car le diluant étant de l'eau, cela crée un milieu favorable au développement bactérien, de ce fait, de nombreuses suspensions ne doivent plus être réutilisée après 7 à 14 jours.

### *1.2. Poudres et granulés pour solutions buvables :*

C'est une forme sèche, sous forme de poudre ou de granulés (amas de poudre), soluble dans le solvant (le plus souvent à ajouter extemporanément) formant ainsi une phase unique liquide (et non deux phases comme dans le cas de la suspension).

Elles ont de même l'intérêt de contourner le problème de la déglutition des formes solides chez les jeunes enfants. Elles sont en revanche plus intéressantes que les poudres pour suspension buvable d'un point de vue stabilité car nul besoin d'agiter le flacon avant utilisation dans ce cas. Elles conservent cependant les mêmes caractéristiques de stabilité

microbiologique que les poudres pour suspension buvables (le solvant étant ici également de l'eau).

Le problème de l'acceptabilité persiste, en fonction du goût et de l'aspect (couleur, viscosité…) de la solution. Il y a donc un vrai travail de pharmacotechnie pour améliorer l'observance des deux formes galéniques qui viennent d'être abordées.

La plupart des erreurs médicamenteuses liées à ce type de galénique réside dans la reconstitution de la solution mais aussi dans un mésusage du dispositif d'administration ou de reconstitution (abordé dans une autre partie).
Il y a parfois un dispositif joint dans le conditionnement primaire qui permet de mesurer la quantité de solvant à rajouter à la poudre. Il y a ainsi beaucoup d'erreurs liées à celui-ci (utilisation comme dispositif d'administration).

### *1.3. Les sirops :*

C'est une forme galénique qui est de plus en plus abandonnée. Ce sont des solutions aqueuses contenant un haut pourcentage de sucre ayant un aspect limpide, incolore à jaunâtre. Ils sont miscibles à l'eau et dans l'éthanol à 70% V/V (25).

Leur goût sucré leur confère un avantage dans l'acceptabilité et l'observance de la forme galénique. Le problème est que cette même teneur en sucre favorise la croissance des microorganismes (parfois pathogènes), ce qui limite considérablement la durée de conservation du flacon. Ce sont des formes prêtes à l'emploi, cela réduit donc le risque d'erreurs médicamenteuses liées à la reconstitution.

### *1.4. Comprimés simples, comprimés et poudres orodispersibles et dispersibles :*

*Figure 6 : Exemple d'antibiotique sous forme dispersible, l'amoxicilline 1g BIOGARAN*

Les comprimés se désagrègent en général très rapidement (environ 15 minutes) à condition que leur libération n'ait pas été modifiée par pharmacotechnie (formes LP, LM) (23) mais cette étape n'est pas nécessaire quand le comprimé est dispersé dans un solvant avant administration. Le délai d'action en est donc raccourci.

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés destinés à être placés directement dans la bouche et à se désagréger au contact de la salive ou à être dispersés dans un verre d'eau avant administration. De même pour les poudres orodispersibles qui sont moins utilisées en antibiothérapie.

Les comprimés dispersibles sont des comprimés destinés à être dispersés dans un verre d'eau avant administration.

Ils présentent comme intérêt de ne pas nécessiter de déglutition, ils permettent dans le cas où ils sont administrés dans la bouche, de contourner en partie la résorption digestive et le cycle entérohépatique en passant directement dans les vaisseaux sanguins (la bouche étant très largement vascularisée) et offrent ainsi une biodisponibilité très satisfaisante.

Néanmoins, en pédiatrie, ils ne sont pas utilisables par voie buccale chez les très jeunes enfants, ils représentent un risque non négligeable de fausse route. L'acceptabilité est elle aussi variable en fonction du goût du comprimé. De plus, toutes les galéniques ne peuvent pas être formulées sous forme de comprimés orodispersibles.

### *1.5. Les comprimés sublinguaux/lyocs :*

Ils sont à ne pas confondre avec leurs cousins les comprimés dispersibles et orodispersibles. En effet, ces derniers sont résorbés par la muqueuse gastro-intestinale tandis que les comprimés sublinguaux vont être résorbés par le réseau vasculaire sublingual, très riche.

Comme leur nom l'indique, ils sont destinés à être placés sous la langue, et vont se résorber progressivement. Le principe actif va ensuite franchir les barrières vasculaires des vaisseaux

sublinguaux pour passer dans la circulation générale. La biodisponibilité obtenue est ainsi très bonne car c'est un autre moyen de contourner le cycle entérohépatique.
Ils sont très facilement administrés chez l'enfant de plus de 6 ans. Il est également déconseillé de les utiliser chez les enfants plus jeunes car il existe toujours un risque de fausse route.

Il est cependant possible de conseiller au comptoir de les dissoudre dans un fond d'eau mais la biodisponibilité en est amoindrie car dans ce cas, le principe actif subit le cycle entérohépatique.

### *1.6. Les comprimés effervescents :*

Ce sont des comprimés qui, selon une réaction chimique et au contact d'un liquide (eau), vont se désagréger pour former une solution buvable et une émission de gaz carbonique.

Ils sont utiles dans les cas où la déglutition est compliquée (en pédiatrie ou en gériatrie par exemple). Ils sont néanmoins riches en sodium (cela nécessite une vigilance au comptoir concernant les éventuelles contre-indications). L'acceptabilité est une fois de plus un point négatif car la solution obtenue est gazeuse, ce qui peut déplaire aux jeunes patients mais aussi le goût qui est parfois très acide (nécessaire à la réaction chimique).

Cette forme galénique est très rarement utilisée dans l'antibiothérapie.

### *1.7. Gélules :*

C'est une forme orale solide appelée aussi « *capsule dure* » qui renferme le plus souvent une poudre, parfois des granulés ou une forme pâteuse. La capsule est généralement composée de gélatine et d'eau. Elles sont utilisables en pédiatrie à partir de 6 ans environ. En deçà, et pour certains principes actifs et certaines formulations uniquement, il est possible de les ouvrir pour en dissoudre ou en disperser le contenu dans un verre de liquide ou dans un aliment.
L'acceptabilité n'est plus un problème ici car c'est une forme pour laquelle le gout a peu d'importance (si la gélule est avalée entière) et la couleur n'est dans ce cas uniquement

utilisée qu'à des fins de markéting. Elles sont parfois néanmoins moins acceptées en raison de croyances éthiques ou religieuses, la gélatine que contient la capsule étant parfois composée de substances animales.

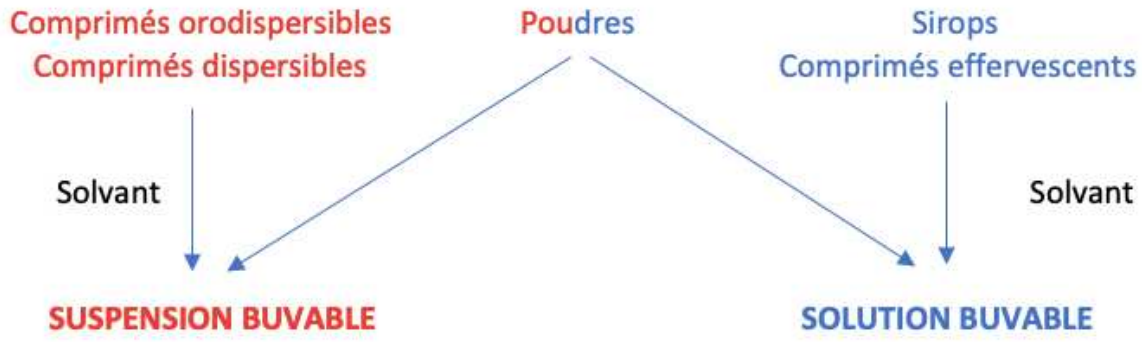



*Figure 7 : Synthèse des formes galéniques destinées à la voie orale et de leur devenir après reconstitution*

La figure 7 reprend les éléments exposés ci-dessus sous forme schématique. Dans la partie haute de la figure, on retrouve la forme galénique brute, délivrée au patient, et dans la partie basse, on retrouve la forme reconstituée qui pourra lui être administrée.

*Tableau 1 : Tableau synthétique des avantages et des inconvénients apportés par les différentes formes galéniques pour administration orale.*

| Forme galénique | Avantages | Inconvénients |
|---|---|---|
| **Poudres pour suspension buvable** | ⇒ Utilisables dès le plus jeune âge (la déglutition des formes solides étant déconseillée avant l'âge de 6 ans.<br>⇒ Ajustement de la dose aisé en fonction du poids | ⇒ Mauvaise stabilité après reconstitution<br>⇒ Mauvaise acceptabilité (goût, couleur…)<br>⇒ Difficultés d'administration si mauvaise reconstitution<br>⇒ Concentration en principe actif modifiée en cas de mauvaise reconstitution<br>⇒ Conservation à faible température pour certaines suspensions |
| **Poudres pour solution buvable** | ⇒ Utilisables dès le plus jeune âge (la déglutition des formes solides étant déconseillée avant l'âge de 6 ans.<br>⇒ Ajustement de la dose aisé en fonction du poids<br>⇒ Stables | ⇒ Mauvaise acceptabilité (goût, couleur…) |
| **Sirops** | ⇒ Bonne acceptabilité (goût sucré)<br>⇒ Forme prête à l'emploi (pas de reconstitution) | ⇒ Développement de microorganismes (à cause de la forte teneur en sucres) |
| **Comprimés orodispersibles et dispersibles** | ⇒ Pas forcément de reconstitution (si prise par voie buccale)<br>⇒ Ne nécessitent pas de déglutition<br>⇒ Contourne en partie le cycle entérohépatique (augmentation de la biodisponibilité) | ⇒ Risque de fausse route chez les enfants de moins de 6 ans<br>⇒ Acceptabilité variable (goût)<br>⇒ Peu de principes actifs peuvent être formulés de cette manière |
| **Comprimés sublinguaux/Lyocs** | ⇒ Résorbés par le réseau vasculaire sublingual (riche) donc contourne en grande partie le cycle entérohépatique<br>⇒ Pas de déglutition<br>⇒ Pas de reconstitution | ⇒ Risque de fausse route chez les enfants de moins de 6 ans<br>⇒ Acceptabilité variable (goût et texture)<br>⇒ Sensible à l'humidité (respect des conditions de conservation) |
| **Comprimés effervescents** | ⇒ Pas de déglutition | ⇒ Riches en sodium (vigilance sur les contre-indications)<br>⇒ Acceptabilité (goût, présence de gaz)<br>⇒ Dépôt de poudre en surface et adhérence par électricité statique sur les parois du récipient (perte de masse) |
| **Gélules** | ⇒ Bonne acceptabilité (pas ou peu de goût)<br>⇒ Formes unidoses stables<br>⇒ Conservation facile<br>⇒ Forme de choix chez les adolescents et préadolescents. | ⇒ Non utilisable avant 6 ans<br>⇒ Erreurs médicamenteuses (gélule gastro résistante ouverte) |

Le tableau n°1 reprend tous les avantages et les inconvénients qu'apporte chaque forme galénique à l'administration du médicament à la population pédiatrique. L'élément qui doit retenir le plus l'attention des fabricants est l'acceptabilité, critère indispensable chez cette catégorie de patients.

## 2. Les dispositifs d'administration et de reconstitution des formes orales :

Certaines formes galéniques sont administrées aux moyens d'un dispositif d'administration. C'est le cas par exemple des formes liquides (suspensions, solutions, sirops). D'autre part, certaines spécialités sont fournies avec un dispositif de reconstitution, c'est le cas le plus souvent des poudres pour suspension buvable.

### *2.1. Les dispositifs d'administration :*

#### *2.1.1. Les pipettes doseuses :*

Elles sont fournies dans le conditionnement secondaire des spécialités médicamenteuses dites « multidoses ». Elles servent à prélever la quantité nécessaire de suspension/solution pour pouvoir ensuite l'administrer au patient. Elles peuvent être graduée selon un volume (le plus souvent en mL), en nombre de gouttes ou alors en dose poids (en fonction de certains paramètres).

Elles sont composées d'un corps et d'un piston gradué. Elles sont généralement en plastique compatible avec l'usage alimentaire et conformes aux spécifications de la pharmacopée (26). Le piston, quant à lui est souvent constitué de polyéthylène. Le dispositif d'administration fourni dans le conditionnement secondaire du médicament ne doit être utilisé uniquement pour l'administration de ce dernier.

L'embouchure du flacon est parfois munie d'un adaptateur pour pouvoir y fixer la pipette plus aisément pour prélever le volume nécessaire à l'administration.

*Figure 8 : Exemple de la pipette DOS'UP® de chez UNION PLASTIC® (26)*

Le degré de précision de ce type de dispositif est variable en fonction de la capacité volumétrique de ce dernier. En effet, pour les dispositifs permettant de mesurer un volume inférieur à 1 mL, la précision du dosage est de 5%. Pour les dispositifs qui permettent la mesure d'un volume supérieur à 1 mL, la précision s'élève alors à 10% (26).

- Les pipettes graduées en mL :

Elles représentent le type de pipette le plus utilisé, elles figurent également parmi les moyens d'administration des formes liquides orales les plus sûres. Elles ont pour avantage leur facilité d'utilisation (à condition que le patient respecte le bon usage de ces dispositifs). En revanche, leur taille étant parfois insuffisante, il faut parfois administrer plusieurs pipettes entières de principe actif (c'est le cas par exemple de la MYCOSTATINE®, spécialité à base de nystatine).

Les doses de médicaments étant calculées en fonction de la concentration de la solution/suspension, le volume doit être absolument respecté lors de l'administration. Il faut également tenir compte du volume maximal journalier toléré par l'organisme à un âge donné. Chaque pipette délivrée avec un médicament ne doit être utilisée que pour l'administration de ce dernier, les matériaux étant étudiés avec ce produit et la graduation faite en fonction de celui-ci.

- Les pipettes compte-goutte :

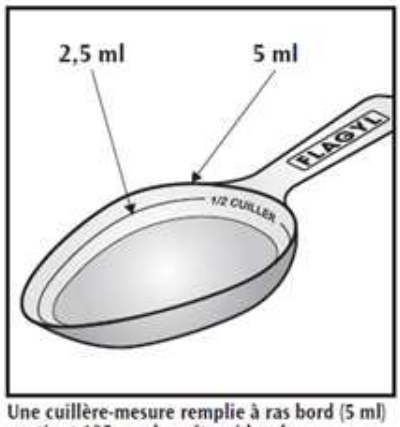
Elles sont peu répandues en antibiothérapie (elles sont plutôt utilisées dans le domaine de la corticothérapie, notamment pour l'administration de la bétaméthasone). Elles permettent de délivrer une quantité limitée de principe actif et de pouvoir ajuster au mieux la posologie. Les gouttes ainsi délivrées sont le plus souvent à diluer dans un peu de liquide ou destinées à être administrées directement dans la bouche.

- Les pipettes graduées en unités de poids corporel (kg) :

Elles sont très souvent utilisées dans le domaine de l'antibiothérapie orale en pédiatrie. On les rencontre notamment dans les spécialités AUGMENTIN®, ORELOX®, OROKEN® et leurs génériques respectifs (liste non exhaustive).
Elles prennent en compte la densité du produit après reconstitution, sa concentration en fonction du diamètre de la pipette pour obtenir une dose poids par graduation. Il suffit de prélever le volume correspondant au poids de l'enfant pour avoir la dose à administrer. Cela représente une certaine simplicité pour les aidants destinés à administrer la solution ou la suspension. En effet, il suffit de mesurer en fonction du poids de l'enfant pour avoir la quantité adéquate de principe actif. Or, pour certaines spécialités, une dose poids maximale est mise en place, de ce fait, si l'enfant a une masse corporelle plus importante que cette dose maximale, on ajuste la dose à la dose maximale et non au poids de l'enfant. C'est le cas par exemple du ZITHROMAX®, spécialité à base d'azithromycine, disponible sous forme de suspension buvable pour laquelle on ne dépasse pas la graduation des 25 kg même si le patient dépasse ce même poids.

### *2.1.2. Les cuillères mesures :*

Elles sont pour la plupart en plastique, de forme variable. Le volume de la cuillère est mesuré pour qu'une quantité de principe actif voulue soit administrée au patient.
Certaines cuillères comportent une démarcation pour administrer une demi-dose de principe actif.
*Exemple de la cuillère mesure du FLAGYL® (métronidazole) en suspension buvable.*




Une cuillère-mesure remplie à ras bord (5 ml) contient 125 mg de métronidazole.
Une demi-cuillière-mesure remplie jusqu'à la graduation "1/2 cuiller" (2,5 ml) contient 62,5 mg de métronidazole.

*Figure 9 : Utilisation de la cuillère mesure du FLAGYL® (métronidazole), suspension buvable (document issu de la notice de la spécialité)*

La figure n°9 démontre les deux mesures que cette cuillère permet de faire pour l'administration du médicament. Ces dispositifs sont parfois la source d'erreurs d'administration par les parents (sous ou surdosage).

La plupart du temps, ce type de dispositif permet de mesurer 5mL de liquide mais parfois aussi 2,5 mL (une demi-cuillère).

Il existe également des cuillères mesures graduées en fonction du poids corporel du patient comme le montre la figure 10. Elles ressemblent à des cuillères classiques mais comportent un réservoir ressemblant à une pipette graduée à la place du manche de la cuillère.

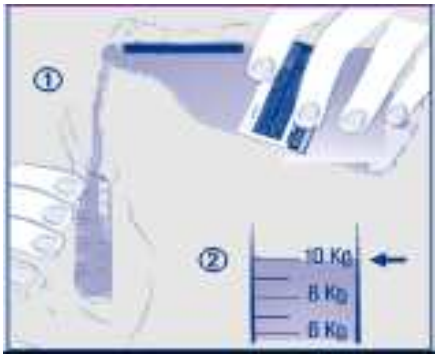



*Figure 10 : Schéma de la cuillère mesure graduée en Kg fournie avec la spécialité EFFERALGANMED® (document issu de la notice de la spécialité)*

Il suffit alors de verser la solution buvable dans l'encolure de la cuillère en mesurant en fonction du poids du patient comme on le fait avec les pipettes graduées en dose/poids.

#### *2.1.3. Les godets doseurs :*

Ce type de dispositif est à l'origine de nombreuses erreurs d'administration. Effectivement, ces derniers peuvent être utilisés de deux manières différentes : comme dispositif d'administration ou comme dispositif de reconstitution de la forme galénique. Ils sont gradués en millilitres. Pour l'administration, il suffit de mesurer le volume prescrit (en mL) avant d'administrer le médicament au patient.

### *2.2. Les dispositifs de reconstitution :*

#### *2.2.1. Les godets doseurs :*

Pour la reconstitution de la spécialité, ils servent en général à mesurer la quantité de solvant (eau) à ajouter à une poudre pour reconstituer une solution ou une suspension buvable. Il est important de bien lire la notice pour savoir la quantité exacte de solvant à ajouter. De l'autre côté du comptoir, le conseil est primordial. En effet, certaines spécialités contiennent à la fois dans le conditionnement un dispositif de reconstitution et un dispositif d'administration. Il est important de prendre le temps d'expliquer au patient (le cas échéant, aux parents du patient) comment utiliser ces dispositifs et de s'assurer de sa bonne compréhension.

Les godets doseurs, qu'ils soient utilisés pour administrer ou pour reconstituer la suspension buvable, sont généralement fait de plastique compatible avec l'usage alimentaire.

#### *2.2.2. Le flacon*

Le flacon de la spécialité peut en soit servir de dispositif de reconstitution si on considère le repère qui est le plus souvent gravé dessus ou imprimé au moyen d'une étiquette autocollante.

Il convient pour la personne qui prépare la solution de ne pas dépasser ce repère. Il faut cependant que le niveau d'eau ajouté ne soit au contraire pas inférieur au repère. Le premier cas comme le second entraînent des variations de concentrations et donc une dilution dans le premier cas et une concentration dans le second, ce qui conduit respectivement à un sous dosage ou à un surdosage pour chaque prise.

## 3. Formulation :

### *3.1. Formulation des poudres pour suspension buvable :*

Pour rappel, les formes pour suspension buvable sont constituées d'une phase solide et d'une phase liquide qui doivent être en parfait équilibre pour garantir que la dose de principe actif administrée au patient soit conforme aux recommandations.

Aux Etats-Unis, plus d'un tiers des principes actifs décrits dans la pharmacopée est insoluble dans l'eau (27). Le principal défi de cette forme galénique est donc de conserver une stabilité après la reconstitution.
Cette stabilité est par ailleurs régie par la célèbre Loi de Stockes qui se définit mathématiquement de la manière suivante :

*Équation 1 : Loi de STOCKES*

$$\upsilon = \frac{2\alpha^2 g(\sigma - \rho)}{9\eta}$$

Avec comme variables :
v : La vitesse de déplacement de la particule sphérique (phase solide) en $m.s^{-1}$

Relatives à la phase solide :
$\alpha$ : Rayon de la particule solide (en m)
g : Accélération de la pesanteur (en $m.s^{-2}$)
$\sigma$ : Densité de la particule solide (sans unité)

Relatives à la phase liquide :
$\rho$ : La densité du solvant (sans unité)

$\mu$ : La viscosité du solvant ($Pa.s^{-1}$)

Il faut ainsi que les particules solides aient un rayon et une densité le plus faible possible pour que la suspension soit la plus stable (autrement dit pour réduire la vitesse de sédimentation des particules solides).

De la même manière, plus le solvant aura une viscosité et une densité élevées, plus la suspension sera stable.

NB : Cette loi s'applique également aux émulsions.

### *3.2. Formulation des poudres pour solutions buvables :*

La principale difficulté dans la formulation de cette galénique réside dans la solubilité des constituants en tenant compte du pH de la préparation (la solubilité peut varier en fonction de ce dernier). En effet, l'état d'ionisation du principe actif peut être modifié par le pH du solvant, ainsi ce composé aura potentiellement une charge électrique qui aura un impact sur la solubilité. L'eau étant le solvant le plus souvent utilisé, le principe actif utilisé doit être soluble dans l'eau, c'est-à-dire à pH neutre (pH 7).

La formulation de différents sels de principe actif peut être nécessaire pour améliorer la solubilité de ce dernier.

D'autres paramètres sont à prendre en compte dans la solubilité d'un composé solide dans un solvant. La polarité du solvant est un paramètre à ne pas négliger. Le solvant étant, dans le cas des médicaments, le plus souvent de l'eau, nous travaillons ainsi avec un solvant qualifié de « polaire ».

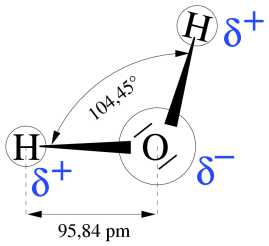



*Figure 11 : Représentation de la molécule d'eau (P.E. Zörner et R.Apfelbach)*

En effet, la molécule d'eau est considérée comme un dipôle, l'atome d'oxygène représente une charge partiellement négative (notée δ- sur la figure 11 représentant la molécule) tandis que les deux atomes d'hydrogène représentent une charge partiellement positive (notées δ+). La molécule d'eau présente ce qu'on appelle un moment dipolaire. Ainsi, il est possible de faire de nombreuses interactions dipôle-dipôle, des interactions de Van Der Waals et des liaisons hydrogènes entre ces molécules et les principes actifs.

La solution, après reconstitution doit être parfaitement homogène (ne comporter qu'une phase) et ne comporter aucun grumeau pour s'assurer d'aboutir à la concentration souhaitée.

### *3.3. Formulation des sirops :*

La formulation des sirops se fait en plusieurs étapes. La première consiste à dissoudre le saccharose à froid (pour préserver sa stabilité). Le saccharose est un disaccharide composé de deux oses simples, le glucose et le fructose.

Cette étape est suivie d'une cuisson de la solution au bain marie dans des cuves à double paroi, le plus souvent en cuivre avec un brassage pour ajuster la concentration. Pour finir, la solution est homogénéisée par un système de filtration pour ne garder que la phase liquide (28) qui représentera ainsi le sirop.

### *3.4. Formulation des comprimés :*

Les comprimés sont obtenus par compression d'un volume donné de poudre dans une cellule par un poinçon. Le plus souvent par des machines à comprimés rotatives comme représentée sur la figure 12.

*Figure 12 : Fabrication des comprimés, ADP Laboratoires, consultable sur http://www.adplaboratoires.com/une-technologie-de-pointe/*

Les particules de poudre vont s'agréger entre elles grâce à la force appliquée par le piston et vont créer des liaisons non covalentes qui vont donner sa consistance solide au comprimé.

Le comprimé une fois en contact avec un liquide ou en l'occurrence avec les muqueuses digestives, doit être capable de se déliter pour libérer le principe actif et ne pas être éliminé tel quel par l'organisme. Si tel n'est pas le cas, alors la biodisponibilité du principe actif sera faible voire nulle.

Il est possible, à des fins de design (commerciales) ou pour faciliter l'administration d'enrober ou de pelliculer le comprimé.

L'enrobage se fait à l'aide d'adjonctions successives de couches de sirop de sucre autour du comprimé.

Le pelliculage consiste en l'ajout d'une couche de polymère autour du comprimé auquel on peut ajouter un colorant à des fins de markéting. On peut également y ajouter des inscriptions (marque, dosage etc…).

Ces techniques, en plus de modifier l'aspect du comprimé, permettent également de faciliter son administration en pédiatrie. En effet, cette modification permet d'améliorer l'acceptabilité du comprimé au près des jeunes enfants, la couleur utilisée étant la plupart du temps attractive (rose, rouge, orange …). Mais cela permet aussi de faciliter le passage dans le tractus œsophagien en glissant plus aisément sur les muqueuses.

L'enrobage peut également servir à contrôler la libération du principe actif et à en faire un comprimé à libération modifiée (le plus souvent à libération prolongée). Cela ne se fait que très rarement en antibiothérapie car les antibiotiques ont une pharmacocinétique et une pharmacodynamie particulières. Cet enrobage se fait au moyen d'un polymère qui va agir comme une matrice de libération du principe actif ou alors qui va gonfler jusqu'à rupture du comprimé pour libérer le principe actif.

L'enrobage peut également servir à rendre le comprimé gastro résistant, si le principe actif qu'il contient est instable dans le milieu acide de l'estomac.

Les comprimés ne sont néanmoins pas adaptés à tous les âges de la population pédiatrique car ils sont déconseillés avant l'âge de 6 ans pour éviter les fausses routes.

### *3.5. Formulation des comprimés orodispersibles :*

Il existe plusieurs méthodes pour produire un comprimé orodispersible : La compression directe (comme pour les comprimés classiques), le moulage, le séchage par pulvérisation, la granulation par fusion, la transition de phase et la lyophilisation (29).

Les paramètres à prendre en compte ici sont la porosité, la résistance mécanique, la stabilité, le taux de dissolution ainsi que la biodisponibilité (29).

La compression directe reste une des méthodes de choix. Il faut introduire la quantité nécessaire de poudre dans la chambre d'une machine qui va comprimer le tout entre deux poinçons. Il faut cependant que la granulométrie et la fluidité soient adéquates. Les particules doivent également avoir la capacité de s'agglutiner entre elles pour donner sa consistance au comprimé. Néanmoins, le comprimé doit être en mesure de se déliter facilement et rapidement dans la bouche ou dans le solvant pour obtenir une biodisponibilité optimale. On peut faciliter la dissolution du comprimé à l'aide d'agents tensioactifs ou d'agents mouillants mais aussi des agents dits « superdésintégrants » tels que la crospovidone, la cellulose microcristalline, le glycolate solide d'amidon etc… Ces agents vont permettre de faciliter la désintégration de comprimé dans l'eau ou dans la bouche (29).

La granulation précède la compression de manière à augmenter la densité du mélange pour faciliter sa compression. Elle peut se faire de manière sèche ou humide avec des solvants aqueux ou alcooliques (29).

Le moulage ressemble à la technique de la compression directe, on mélange la poudre à un solvant, puis on compresse le tout avec une force moindre par rapport à la première méthode citée. Le comprimé est ensuite séché à l'air pour évaporer le solvant. On obtient ainsi un comprimé poreux qui se désintègre très rapidement (29).

D'autres adjuvants sont ajoutés pour améliorer l'acceptation (intérêt majeur en pédiatrie), à savoir les édulcorants, les colorants, ou encore les aromes.

### *3.6. Formulation des comprimés sublinguaux :*

Ils sont souvent obtenus par des techniques de lyophilisation. Elle utilise le principe de sublimation d'un solide en gaz. Ici, le solvant sera sublimé et nous conserverons le lyophilisat qui sera en fait notre comprimé sublingual.

### *3.7. Formulation des gélules*

La gélule est une forme orale encapsulée (qualifiée de forme à capsule dure en opposition à la capsule molle). Elle contient en son cœur une substance solide, pouvant être une poudre, ou parfois un comprimé ; une substance semi-liquide (pâteuse) ; ou une substance liquide (dans le cas de la capsule molle). La capsule est généralement composée de gélatine, de glycérine et d'eau.

Sa forme et son volume sont variables. L'enjeu majeur de cette formulation, pour la pédiatrie, sera de formuler une gélule de la plus petite taille possible tout en y incorporant parfois de grandes quantités de poudre.

La taille des gélules est définie par le fabricant et est désignée par des chiffres allant de 0 à 5 selon le modèle suivant :

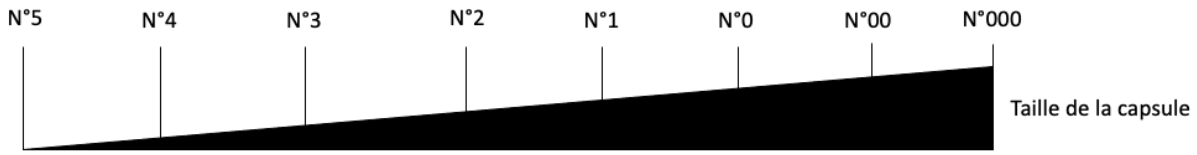



*Figure 13 : Taille des différentes capsules utilisées pour formuler les gélules*

Le remplissage de ces gélules sera automatisé et purement volumétrique. C'est-à-dire qu'il va falloir être en mesure de calculer le volume que chaque gélule pourra contenir, et de faire le choix de la capsule en fonction de la quantité d'excipient à y ajouter.

En effet, des excipients seront ajoutés au principe actif pour pouvoir obtenir le volume maximal que la gélule pourra contenir et pour que le remplissage puisse se faire de manière uniforme, c'est-à-dire que chaque gélule comportera le même volume de poudre et donc de principe actif.

Les principaux excipients utilisés à ces fins sont le lactose, l'amidon de blé, le mannitol, ou encore le carbonate de magnésium (liste non exhaustive).

On calcule la quantité d'excipient à ajouter en fonction de la taille de gélule choisie et de la quantité de gélules à réaliser. On calcule ainsi le volume total de poudre qu'il faudra obtenir, auquel on soustrait le volume de principe actif pour obtenir le volume d'excipient à ajouter et à mélanger avec la poudre de principe actif.

Le mélange de ces poudres sera fait de manière industrielle pour obtenir un mélange le plus homogène possible. Pour cela, il convient de mélanger des poudres de granulométrie voisine et en suivant scrupuleusement les bonnes pratiques.

Les gélules ne contiennent pas toujours des poudres mais peuvent également contenir des microgranules par exemple. C'est une technologie qui permet de créer des formes à libération modifiées mais qui reste peu développée en antibiothérapie. Il est de même possible de procéder à un enrobage des gélules une fois fermées pour pouvoir en contrôler la libération. L'enrobage des gélules peut aussi servir à contrôler son lieu de libération, en la rendant gastro résistante par exemple.

Après le remplissage industriel de chaque gélule avec le volume adéquat, il convient d'effectuer des contrôles, notamment le contrôle d'uniformité de masse on encore la mesure de la teneur en principe actif des gélules pour pouvoir valider le lot.

# III) Sources d'erreurs médicamenteuses et d'échec thérapeutique

## 1. Erreurs médicamenteuses et efficacité de la thérapie :

Les erreurs médicamenteuses se retrouvent à tous les niveaux du processus thérapeutique, de la prescription jusqu'à l'administration (30).

Au niveau de l'antibiothérapie, une erreur d'administration peut avoir une incidence sur l'efficacité du médicament mais aussi sur l'apparition de résistances. En effet, un traitement qui sera arrêté trop tôt, qui ne sera pas administré régulièrement (oublis d'administration) ou à une mauvaise fréquence laissera place à l'émergence de souches résistantes voire multirésistantes. Il y a donc ici un double enjeu :

- Celui de l'efficacité de la thérapie, pour le bien-être du patient,
- Celui de luter contre l'antibiorésistance.

Il faut donc travailler sur ces deux enjeux au comptoir, en joignant à la délivrance du médicament tous les conseils nécessaires au bon usage de celui-ci pour en faire une délivrance optimisée et adaptée au patient. Il faudra ainsi s'adapter aux capacités de compréhension du patient et vérifier ces connaissances à la fin de la délivrance aux moyens de reformulations et de questions ouvertes.

### *1.1. Définitions de l'erreur médicamenteuse :*

L'ANSM définit l'erreur médicamenteuse comme *"L'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. Elle peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient*".

Elle définit également plusieurs niveaux d'erreur médicamenteuse :

- L'erreur avérée : lorsque celle-ci résulte de l'administration d'un médicament. Elle peut être commise par le patient lui-même, ou encore par un aidant chargé de l'administration du médicament (parent, proche, IDE…).

- L'erreur liée à un médicament erroné (erreur de molécule), administré à une dose incorrecte, par une voie inadéquate, ou selon un mauvais schéma thérapeutique. Les acteurs de ce type d'erreurs sont les mêmes que précédemment.
- L'erreur potentielle : si l'erreur est repérée avant l'administration du médicament (c'est ce type d'erreur qu'il faudra repérer au comptoir, lors de la délivrance après analyse pharmaceutique de la prescription).
- L'erreur latente (ou risque d'erreur) : s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger pour le patient.

Une deuxième définition est proposée par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en 2006 comme étant *« un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est <u>évitable</u> car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge* » (31).

L'erreur médicamenteuse est donc évitable, c'est-à-dire que le pharmacien d'officine, interlocuteur privilégié des patients et de leurs potentiels aidants, doit mettre en œuvre tous les outils qu'il possède à sa disposition pour relever les différents niveaux de risque d'erreur médicamenteuse et doit dans l'absolu y apporter les solutions nécessaires. Il doit également participer à la gestion et à la déclaration de ces erreurs médicamenteuses (voir point suivant) et participer à l'éducation thérapeutique des patients et des aidants.

### *1.2. <u>Déclaration des erreurs médicamenteuses :</u>*

L'un des devoirs de tous les métiers pharmaceutiques (en ville, à l'hôpital ou dans l'industrie) est la participation à la pharmacovigilance et la matériovigilance. Ce sont deux disciplines étroitement liées qui ont chacun leur domaine d'action : La pharmacovigilance s'intéresse aux médicaments (allopathie, phytothérapie, homéopathie, biothérapie etc…) mais aussi aux préparations magistrales, qu'elles soient réalisées directement à l'officine ou qu'elles fassent

l'objet d'une sous-traitance. La matériovigilance quant à elle s'intéresse aux dispositifs médicaux.

Elle fonctionne grâce aux retours des différents acteurs concernant les effets indésirables détectés des médicaments, les études sur la sécurité des médicaments et de leur délivrance, la vigilance sur les erreurs médicamenteuses quel que soit l'endroit du parcours sur lequel elle est relevée. Suite à ces retours, elle participe à la mise en place des actions correctives et préventives de ces erreurs et effets indésirables (32).

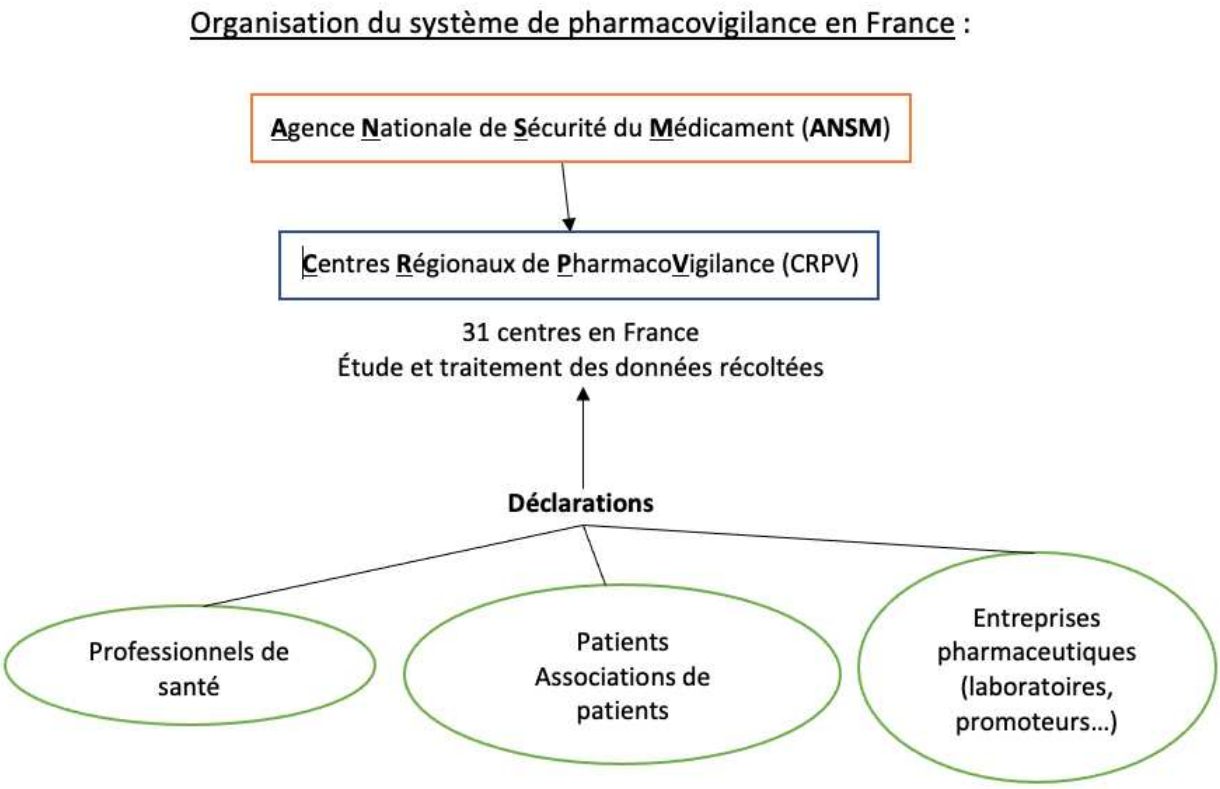



*Figure 14 : Organisation de la Pharmacovigilance en France*

A notre niveau de professionnel de santé, il est de notre devoir de signaler tout effet indésirable ou erreur médicamenteuse directement au CRPV de notre région, en remplissant notamment une déclaration en ligne avec tous les éléments de contexte nécessaires pour l'étude complète de l'évènement indésirable.

Le patient lui-même peut aussi être à l'origine de cette déclaration. Il peut la rédiger lui-même sur le portail en ligne du CRPV de sa région ou faire part des effets indésirables qu'il a rencontré directement au pharmacien d'officine qui se chargera lui-même de la déclaration.

Cette dernière contient de nombreux éléments permettant de contextualiser au mieux l'évènement indésirable qui a eu lieu suite à l'administration d'un médicament. Il convient d'y faire figurer la date de l'évènement indésirable, les circonstances dans lesquelles ce dernier s'est manifesté, les antécédents connus du patient, ses hypersensibilités (allergies) et éventuelles intolérances.

Il ne faut néanmoins pas confondre un effet indésirable avec une éventuelle réaction d'hypersensibilité. *Par exemple, de nombreux patients se disent « allergiques » aux pénicillines après avoir subi un épisode diarrhéique relatif à un traitement par amoxicilline. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'une allergie mais d'une intolérance et d'un effet indésirable qu'il convient de signaler aux autorités compétentes.*

## 2. Erreurs liées à la prescription :

### *2.1. Conformité de la prescription pédiatrique :*

Lors de la prescription, le rédacteur de l'ordonnance doit veiller à ce que les points suivants figurent sur la prescription (33) :

- L'âge de l'enfant,
- Le poids et la taille (afin de pouvoir, si nécessaire, calculer la surface corporelle de l'enfant pour ajuster la dose. Elle permet également d'ajuster la dose nécessaire par prise),
- L'état de santé de l'enfant et ses particularités (insuffisance rénale, hépatique …).

Ces paramètres doivent obligatoirement figurer sur l'ordonnance à caractère pédiatrique en plus des renseignements habituels (sur le prescripteur notamment).

Il est impératif pour le pharmacien d'officine de reprendre un par un ces différents points et de vérifier qu'ils aient bien été pris en compte. Il doit ajouter à ces points d'attention :

- Une vérification du dosage par prise et du dosage quotidien en fonction des différents paramètres associés à l'enfant, à savoir la taille, le poids, et éventuellement la fonction rénale. Les posologies pédiatriques journalières sont le plus souvent exprimées en unité de masse (g, mg) de principe actif par unité de masse corporelle (kg) par jour (mg/kg/j).
- Vérifier que la forme galénique se prête à l'administration et à l'adaptation de la posologie. Par exemple, on déconseille les formes orales solides avant l'âge de 6 ans pour éviter tout problème de déglutition.
- Vérifier que la durée de traitement prescrite soit adaptée à l'indication. C'est une notion essentielle en antibiothérapie car pour un même principe actif, la durée de traitement est variable en fonction de l'indication dans laquelle il est utilisé.
- Vérifier qu'il n'existe pas de contre indication du principe actif en vue de l'âge du patient ainsi que vis-à-vis des éventuels traitements concomitants.

### *2.2. Calcul de posologies :*

Face au manque de développement de spécialités à forme pédiatrique, le prescripteur peut être amené à extrapoler une dose habituellement administrée chez le sujet adulte à une dose pédiatrique en cas de non-disponibilité d'une galénique adaptée prête à l'emploi. Il doit donc tenir compte de la surface corporelle. Celle-ci se calcule à l'aide de l'équation suivante :

*Équation 2 : Calcul de la Surface Corporelle*

$$SC = \frac{4 * P + 7}{P + 90}$$

Avec comme variables :

SC = Surface Corporelle, en $m^2$

P = Poids corporel en Kg

Grace à cette formule, on peut ainsi calculer la dose à administrer à l'enfant, en utilisant la surface corporelle moyenne de l'adulte $SC_{adulte}$ qui est d'1,73 $m^2$ en utilisant la formule suivante :

*Équation 3 : Formule permettant de déterminer la dose de principe actif à administrer chez l'enfant en fonction de la dose adulte par extrapolation*

$$Dose = \frac{SC\ enfant * Dose\ adulte}{SC\ adulte}$$

Il faut évidemment tenir compte des contre-indications éventuelles de certains principes actifs selon l'âge du patient ou son état physiologique ou pathologique.

Ainsi une erreur de calcul de posologie, une mauvaise considération de l'âge, du poids, de la surface corporelle et des autres paramètres physiologiques (fonction rénale, hépatique…) et pathologiques peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses évitables, notamment par le biais du contrôle de ces paramètres par le pharmacien en ville comme à l'hôpital.

La prescription représente ainsi une importante source d'erreurs médicamenteuses et c'est là l'enjeu majeur du métier de pharmacien, l'expert des médicaments. L'analyse pharmaceutique permet un second contrôle de cette prescription et d'y repérer de potentielles erreurs.

Si des erreurs sont détectées par le pharmacien, il convient d'en informer (de manière courtoise et professionnelle) le prescripteur afin de convenir avec lui d'une modification de la prescription pour que cette dernière devienne conforme aux recommandations. Ces modifications seront donc annotées sur la prescription qui représente alors le moyen de liaison entre le prescripteur et le pharmacien. Il faut de plus évidemment informer le patient ou l'aidant de ce dernier pour lui transmettre la bonne information.

### *2.3. Prescription d'une forme galénique adaptée à l'administration orale en pédiatrie, en fonction de l'âge*

Toutes les spécialités ne sont pas disponibles sous forme buvable (suspension, solution, sirop…) ni sous forme dispersible, ce qui pose problème pour les patients d'âge inférieur à 6 ans (âge en deçà duquel on déconseille les formes à avaler, par crainte de fausse route). Le médecin est donc parfois contraint de prescrire une forme adulte (comme un comprimé par exemple) qu'il faudra transformer (écraser un comprimé, ouvrir une gélule, mélanger le contenu à une boisson, un aliment …). Cependant, cette pratique est bien trop banalisée et toutes les spécialités ne peuvent pas être modifiées.

### *2.4. Erreurs liées à l'écrasement ou le broyage des comprimés :*

Une modification d'une forme galénique peut exposer à une modification de sa cinétique, et donc à un surdosage ou un sous-dosage voire à une potentielle toxicité.

Le broyage ou l'écrasement des comprimés en vue de les administrer à une jeune population est une pratique assez répandue mais non sans risque.

En effet, une telle action sur un comprimé à libération prolongée (comprimés dits « LP ») ou à libération modifiée peut conduire à un surdosage par la libération immédiate de tout le principe actif du comprimé, destiné à l'origine à se libérer progressivement.
Dans le cas inverse, notamment celui des comprimés gastro-résistants, c'est un sous-dosage auquel le patient va être exposé. En effet, les comprimés gastro-résistants contiennent pour la plupart des principes actifs instables dans le milieu acide de l'estomac. Dans les cas où ce type de comprimé est coupé, broyé ou écrasé, alors le principe actif va se libérer dans l'estomac et une grande partie de ce dernier sera dégradée et donc la biodisponibilité du principe actif deviendra moindre (34).

Indépendamment des formes enrobées, un comprimé broyé a pour produit une poudre à granulométrie non homogène, ce qui peut modifier sensiblement la biodisponibilité. Cela pose notamment problème avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE)(34) dont

une faible variation de la biodisponibilité conduit à une modification importante de l'efficacité thérapeutique.

Pendant le processus de broyage du comprimé, le principe actif va être exposé à la lumière, ce qui peut conduire à une dégradation de ce denier (l'enrobage pouvant être destiné à protéger un composant photosensible).

A ces risques s'ajoute le risque de toxicité directe au contact de la poudre ainsi obtenue (34).

Certaines spécialités sous forme de comprimés sont qualifiées de « sécables », cependant cette pratique n'est pas envisageable pour toutes. On utilise la plupart du temps cette pratique pour modifier le dosage du médicament (et donc le diviser par deux ou par quatre). Cependant, pour certaines formes, le comprimé ainsi scindé donne deux parties qui ne sont pas strictement identiques, ce qui peut induire, dans les cas ou la spécialité est mal coupée ou ne peut être coupée, à des surdosages et des sous-dosages.

### *2.5. Erreurs liées à l'ouverture des gélules :*

Si une spécialité n'est pas disponible en formule pédiatrique et que nous sommes face à un paient dont l'âge est inférieur à six ans, on peut être amené à délivrer au comptoir des gélules que l'on destinera à être ouvertes pour en mélanger le contenu dans un liquide ou à un aliment. Il convient pour le pharmacien que la spécialité délivrée s'y prête. C'est-à-dire que la gélule ne doit pas présenter un enrobage pour en contrôler la libération. Ouvrir une telle gélule exposerait l'enfant à un surdosage. De la même manière, elle ne doit pas présenter d'enrobage à visée gastrorésistante (risque de sous-dosage par dégradation du principe actif dans le milieu acide de l'estomac).

Cependant, certaines gélules contiennent des microgranules gastrorésistantes qu'il est possible de disperser dans un liquide ou dans un aliment. Il est néanmoins important d'avertir les parents qu'il ne faut pas écraser ces microgranules, auquel cas, l'enrobage serait détruit et le principe actif exposé au milieu acide de l'estomac et dégradé par ce dernier.

Il faut apporter une vigilance particulière sur le fait que les pratiques qui sont possibles pour un princeps ne sont pas toujours possibles pour leurs génériques (et inversement) et parfois, cela varie entre les différents génériques (34).

Le pharmacien, avant de proposer quelconque alternative, que cela soit pour les comprimés ou les gélules, se doit de vérifier les paramètres tels que la stabilité des composants une fois la galénique modifiée mais aussi vérifier que la biodisponibilité du médicament reste inchangée (33).

NB : Certains groupes de travail ont mis en place des outils permettant de savoir si une spécialité donnée est un comprimé écrasable ou une gélule qu'il est possible d'ouvrir sans modifier la biodisponibilité. C'est le cas par exemple de la SFPC, parmi laquelle le comité de gériatrie a mis en place une telle liste, ainsi que l'OMEDIT de Normandie par exemple.

### *2.6. Le relai ville-hôpital*

Lors d'une hospitalisation en service de pédiatrie, des traitements peuvent être introduits durant le séjour, mais parfois la durée de traitement excède la durée d'hospitalisation et il se met en place un relai en ville. Cependant, là ou à l'hôpital les traitements sont administrés, dans la majorité des cas, par le personnel infirmier, l'administration se fait lors du retour au domicile par les parents, et c'est donc par eux que doivent transiter les informations nécessaires au bon usage du médicament. C'est d'autant plus vrai pour le relai à domicile des traitements antibiotiques, qui se font le plus souvent *per os* et nécessitent une observance irréprochable pour éviter l'échec thérapeutique et l'apparition de résistances bactériennes.

A domicile, l'administration per os est préférable pour éviter le risque infectieux en grande partie (la voie parentérale étant parfois source d'infections dites nosocomiales) mais également par pure contrainte matérielle et organisationnelle.
En effet, une administration parentérale d'un traitement se fait souvent pluri quotidiennement, et par conséquent nécessite un soin infirmier régulier, onéreux mais aussi chronophage.

Ce changement de voie d'abord nécessite une étroite collaboration entre le personnel soignant hospitaliser et les acteurs de santé de ville pour la bonne circulation des informations relative à l'administration des médicaments. Cela commence, comme évoqué plus haut, lors de la prescription de sortie.

Pendant une hospitalisation, le jeune patient peut être amené à être suivi par plusieurs médecins différents et parfois d'autres acteurs médicaux et paramédicaux (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, IDE, pharmaciens etc…). De plus, les prescripteurs ne sont pas présents en continu dans la structure de soins et sont amenés à se relayer. Il est donc essentiel de conserver une bonne communication entre tous les membres de l'équipe hospitalière pour n'omettre aucune information et ne pas chevaucher les prescriptions.

Le prescripteur doit vérifier tous les paramètres pour optimiser la prise en charge du jeune patient.

Selon une étude menée au CHRU de Nancy, en service de pédiatrie, 13% des spécialités prescrites en sortie d'hospitalisation sont des anti-infectieux et 90% des médicaments prescrits (toutes classes pharmacologiques confondues) sont administrés *per os.* Cette étude met en lumière le fait que dans au moins un tiers des cas (pouvant aller jusqu'à la moitié), il manquait une des informations nécessaires au pharmacien de ville (âge, poids, taille, sexe) pour vérifier la conformité de la prescription. Dans près de 30% des cas, le dosage des spécialités ne sont pas précisés. 34% des spécialités étaient prescrite sans préciser la forme galénique (33).

En ville, l'objectif du pharmacien sera :

- De vérifier les éléments juridiques de l'ordonnance (validité administrative de l'ordonnance) ; c'est-à-dire de repérer les spécialités à règles de prescriptions particulières (prescription hospitalière obligatoire, prescription initiale hospitalière, durée maximale de prescription, ordonnance sécurisée ou non etc…).
- De vérifier la cohérence du traitement, notamment en consultant l'historique du patient ou son Dossier Pharmaceutique s'il en possède un. Cela permet de relever

d'éventuelles interactions médicamenteuses ou contre-indications. Il faut également vérifier qu'il n'y ait pas de chevauchement entre plusieurs prescriptions similaires (pour éviter les redondances de traitement).

- De vérifier que les posologies prescrites soient conformes à l'âge, le poids et l'état physiologique et/ou pathologique du patient.
- De vérifier le dosage des spécialités prescrites.
- De vérifier la disponibilité des spécialités prescrites en fonction du dosage et de la galénique.
- De vérifier que les spécialités prescrites appartiennent bien au circuit de distribution de la pharmacie d'officine et ne soient pas réservées à l'usage hospitalier.
- De s'assurer de la bonne éducation thérapeutique de la personne qui sera en charge d'administrer le traitement.

Le pharmacien d'officine a donc son rôle à jouer dans le relai ville-hôpital, source d'erreurs médicamenteuses. Il va permettre de faire le lien entre les professionnels de santé du secteur hospitalier, les professionnels de santé libéraux, et le patient lui-même. Il est une fois de plus l'interlocuteur privilégié du patient.

### 3. Erreurs liées au dispositif d'administration :

#### *3.1. Les unités de prise des formes liquides :*

Les posologies, dans les prescriptions pédiatriques, sont le plus souvent exprimées en milligrammes (de principe actif) par kilogramme de poids corporel par jour (ou par prise). Mais elles peuvent être également exprimées en volume (mL). Il est essentiel pour le pharmacien d'officine de s'assurer que le patient ou les parents aient bien compris comment administrer le traitement.

*Par exemple, Mme X se présente à l'officine avec une ordonnance pour son fils de 2 ans et de 14 kg. Sur l'ordonnance, est inscrit : Amoxicilline 80 mg/kg/j en 3 prises pendant 6 jours. La maman s'interroge car cette spécialité est fournie avec une cuillère mesure et se demande combien de cuillères va-t-elle devoir donner à son enfant par prise.*

*Le pharmacien doit absolument lui expliquer que comme son fils pèse 14 kg, la dose journalière à administrer sera de 1120 mg d'amoxicilline par jour, soit environ 375 mg par prise, trois fois par jour.*
*Or, la spécialité amoxicilline en suspension buvable n'est disponible qu'aux dosages suivants : 125 mg, 250 mg, 500 mg. Il faudra donc expliquer à la maman que l'on délivre à la fois du 125mg et du 250 mg et qu'il faudra donner à son fils une cuillère mesure de chaque à chaque prise, trois fois par jour pendant 6 jours.*

Il existe ainsi un décalage entre la posologie prescrite et ce qui est faisable concrètement. Le prescripteur doit veiller à utiliser la bonne unité de posologie et si tel n'est pas le cas, le pharmacien doit être capable de réexprimer la posologie en fonction de la spécialité et de son dispositif d'administration.

### *3.2. Erreurs liées aux seringues doseuses :*

Le dispositif d'administration le plus souvent rencontré dans les spécialités à usage pédiatrique sont les seringues (ou pipettes) doseuses.
Comme exposé précédemment, elles sont composées d'un corps en plastique alimentaire et d'un piston. Elles sont graduées pour pouvoir mesurer la quantité de liquide à prélever dans le flacon multidose.
Cependant, une fois de plus, plusieurs unités sont rencontrées et cela engendre une source d'erreurs d'administration potentielles. Elles sont le plus souvent graduées en millilitres, en milligrammes, en dose poids ou en gouttes.
Une erreur sur la prescription pourrait être à l'origine d'un surdosage ou d'un sous dosage. Par exemple, si on mesure 3mL de cefpodoxime au lieu de 3mg, il est évident qu'en fonction de la concentration de la spécialité, la dose recherchée ne sera pas administrée correctement.

Pour éviter ce genre d'erreurs, l'ANSM a recommandé aux fabricants de graduer leur dispositif d'administration dans la même unité que les posologies qui sont indiquées dans le RCP de la spécialité (34).

Quant aux seringues graduées en doses poids, elles sont sources d'erreur en cas d'interversion de seringues entres spécialités différentes. En effet, de nombreuses erreurs médicamenteuses sont rapportées à l'ANSM concernant les dispositifs d'administration des médicaments. La plupart d'entre elles sont liées au fait que les aidants (le cas échéant les parents) ou le patient lui-même utiliseraient le dispositif d'administration d'une autre spécialité que celle qui est destinées à être administrée au patient. Ces erreurs concernent surtout les suspensions, solutions buvables et sirops pour lesquelles les dispositifs sont majoritairement des pipettes doseuses graduées.

D'après un rapport de l'ANSM, ces erreurs médicamenteuses cibleraient en grande partie la population pédiatrique âgée de 2 à 11 ans (35).
En effet, comme énoncé précédemment, les pipettes graduées en doses poids sont confectionnées pour une unique spécialité en fonction son volume, de la densité et de la viscosité du liquide destiné à être prélevé et ne doivent en aucun cas être échangées entre elles.

Concernant les pipettes graduées en mL, l'impact en cas d'échange sera bien évidemment moindre si le médicament prélevé doit être mesuré en mL. Néanmoins, utiliser une pipette graduée en poids pour mesurer un volume en mL ou inversement pourrait avoir des conséquences désastreuses.

Autre source d'erreurs retrouvées en officine, les cas de surdosages pour certaines spécialités administrées en doses poids. En effet, pour certaines spécialités délivrées avec une pipette poids, il y a une certaine dose poids à ne pas dépasser, même si l'enfant à qui le médicament est administré présente un poids supérieur.

*Par exemple, pour la spécialité ZITHROMAX® pédiatrique à base d'azithromycine dosée à 40 mg/mL (poudre pour suspension buvable), la dose poids maximale est fixée à 25 kg (correspondant à 500 mg d'azithromycine, à savoir la dose maximale journalière) et ne doit pas être dépassée même si l'enfant pèse plus de 25 kg (36).*

Il est donc essentiel pour le pharmacien de rappeler ces éléments à chaque délivrance de médicament sous forme liquide. Il ne faut pas hésiter à sortir le dispositif de sa boite pour montrer au patient comment celui-ci fonctionne.

### *3.3. Erreurs liées aux cuillères mesures :*

Les cuillères mesures sont très présentes dans les spécialités antibiotiques (solutions et suspensions buvables, sirops) utilisées en pédiatrie. En effet, elles permettent de mesurer une unité de prise facilement pour une administration rapide. Elles sont majoritairement faites de plastique alimentaire et ont en général une capacité volumétrique de 5 à 10 mL. Le conditionnement secondaire de la spécialité doit indiquer la masse de principe actif contenu dans une cuillère mesure de solution ou de suspension.
*Par exemple, la boite d'amoxicilline 250 mg de chez Biogaran® présente l'inscription « Amoxicilline 250mg/5mL ». Cela laisse envisager que le dispositif utilisé est une cuillère mesure de 5mL de suspension buvable et que la masse de principe actif contenue dans une telle cuillère mesure est de 250 mg d'amoxicilline.*

Le volume de solution ou de suspension mesuré par la cuillère mesure reste néanmoins assez variable et approximatif. Un mésusage de cet instrument peut conduire à un sous-dosage en principe actif.

De plus, certaines cuillères mesures présentent une démarcation pour mesurer une demi-dose, ce qui est une source d'erreurs supplémentaire. En effet, de nombreuses erreurs ont été rapportés suite à une mesure d'une demi-dose de solution ou de suspension au lieu d'une dose pleine. En effet, sans information au comptoir, de nombreux parents ne remplissent la cuillère mesure que jusqu'à la démarcation de demi-dose, pensant qu'il s'agit du volume correspondant à une dose complète.

Tout comme leurs voisines les pipettes/seringues doseuses, le fabricant déconseille d'utiliser un dispositif fourni avec la spécialité pour administrer un autre médicament. Chaque dispositif doit être utilisé pour son médicament.

On peut parfois rencontrer des cuillères mesures doubles : Elles sont composées d'un manche et de chaque côté de ce dernier se trouve une cuillère. En général, leur volume est de 2,5 mL et de 5 mL pour pouvoir ajuster la dose en cas de nécessité de demi-dose. On rencontre ce type de dispositif dans la RIFADINE® 2% (rifamycine). Elles sont plus précises que les cuillères à graduation exposées précédemment pour mesurer une demi-dose mais elles sont également sources d'erreurs. En effet, il est possible que les parents utilisent le mauvais côté de la cuillère et exposent leur enfant à un surdosage ou au contraire à un sous-dosage.

Le pharmacien d'officine ne doit pas hésiter à ouvrir la boite de la spécialité délivrée au comptoir dans le but de montrer comment se servir du dispositif d'administration. Cette pratique limite considérablement le nombre d'erreurs médicamenteuses liées aux cuillères mesures.

### *3.4. Utilisation d'instruments domestiques pour l'administration de la spécialité :*

Les spécialités liquides (suspensions, solutions et sirops) sont parfois, au domicile, administrées aux moyens d'un dispositif domestique, le plus souvent la cuillère.
Rappelons qu'une cuillère dite « à café » peut contenir en théorie un volume de 5 mL, une cuillère « à dessert » 10 mL et une cuillère « à soupe » 15 mL.

Le manque de précision de ces dispositifs en fonction des différents constructeurs peut nuire à l'efficacité thérapeutique ou encore engendrer des surdosages.

D'une autre manière, une confusion entre les différents types de cuillères peut également conduire à un surdosage ou au contraire à un sous dosage. En effet, selon une étude menée en Tunisie, près de 78% des patients en âge de s'autoadministrer les médicaments ne savent pas différencier tous les types de cuillères domestiques (37). Il est donc bien important de rappeler la différence entre ces dispositifs au comptoir lors de la différence et d'éviter au maximum leur usage.

### *3.5. Mauvaise compréhension des instructions lors de la délivrance en pharmacie ou lors de la prescription :*

Il peut s'agir d'une mauvaise compréhension de la part de la personne qui administre le traitement :

- Des doses à administrer
- Du rythme d'administration : Bien souvent, c'est l'écart entre les différentes prises quotidiennes qui n'est pas respecté. Il est important pour le pharmacien qui délivre l'ordonnance de se référer au résumé des caractéristiques de la spécialité pour s'assurer du bon intervalle entre les prises. Ce dernier doit donc bien préciser celui-ci à son interlocuteur.
- De la méthode de reconstitution de la forme galénique (voir paragraphe suivant)
- De la durée du traitement (notion particulièrement importante dans le domaine de l'antibiothérapie pour éviter l'apparition de résistances). Le pharmacien doit à tout prix insister sur l'importance de suivre le traitement d'une manière optimale et jusqu'à la fin de la durée préconisée par le prescripteur, même si les symptômes disparaissent. Il s'agit ici d'éradiquer totalement l'infection, d'éviter ainsi les rechutes et de ne pas favoriser l'antibiorésistance.

Mais il peut s'agir aussi d'une mauvaise compréhension de la prescription de la part du pharmacien :

- Du nom de la spécialité (en particulier sur les ordonnances manuscrites) : Cette source d'erreurs se raréfie avec l'avènement des prescriptions informatiques, beaucoup plus lisibles, bien qu'avec cette révolution surviennent d'autres problèmes (erreurs de saisie sur le logiciel d'aide à la prescription, copié collé d'une ordonnance…)
- Du dosage et de la posologie prescrits, pouvant être à l'origine d'un surdosage ou d'un sous-dosage.
- De la durée du traitement
- D'un mauvais relai ville-hôpital. Il peut y avoir ainsi des doublons dans les prescriptions ou au contraire, des omissions et cela peut conduire à une perte de chances pour le jeune patient. Il faut également porter une attention particulière à la voie

d'administration sur ce type de prescriptions. En effet, dans de nombreux cas, un traitement antibiotique a été initié par voie parentérale en milieu hospitalier et doit se poursuivre à domicile. Cependant, la voie parentérale étant toujours beaucoup plus à risque d'infections, et dans un souci pratique, le traitement est le plus souvent poursuivi *per os* à domicile. Le prescripteur doit donc ajuster la posologie du traitement oral en fonction de la biodisponibilité associée à cette voie, étant donné que la biodisponibilité de la voie parentérale est de 100%.

- D'une mauvaise explication au patient des modalités d'administration, notamment pour les formes liquides orales.

### 4. Erreurs de reconstitution des formes orales

Certaines formes galéniques orales nécessitent d'être reconstituées extemporanément avant l'administration du médicament. C'est le cas de nombreuses spécialités antibiotiques, destinées à l'usage pédiatrique comme les poudres pour suspensions et solutions buvables. Pour ce type de forme galénique, il est nécessaire, avant l'administration d'ajouter un volume d'eau donné, pour obtenir la concentration recherchée en principe actif. Cela permettra, avec le dispositif fourni dans le conditionnement, de mesurer la quantité nécessaire de principe actif dans une prise.

La reconstitution des solutions et des suspensions buvables peut se faire de plusieurs manières :

- A l'aide d'un repère gravé sur le flacon en verre ou sur l'étiquette qui y est collée. Il suffit d'y ajouter de l'eau jusqu'à ce repère pour obtenir la concentration adéquate.
- A l'aide d'un dispositif de reconstitution, majoritairement un godet doseur fourni également dans le conditionnement secondaire.

La reconstitution se fait en général par les parents avant l'administration à l'enfant.

L'utilisation de ces deux méthodes de reconstitution est à l'origine de nombreux mésusages du médicament. En effet, l'ajout d'une trop grosse quantité d'eau dans le flacon va diminuer la concentration en principe actif (il sera dilué) et donc l'enfant sera exposé à un sous-dosage

en substance active et à un risque d'échec thérapeutique et donc à une propagation de l'infection qui aurait dû être traitée. Si au contraire, la quantité d'eau ajoutée est trop faible, la concentration se verra augmentée (la solution ou suspension sera trop concentrée) et le patient sera donc surdosé, et par conséquent exposé à des effets indésirables.

D'autres cas ont été déclarés. En effet, on a rapporté des mésusages liés à une administration de la suspension ou de la solution buvable avec son dispositif de reconstitution. En effet, ces derniers sont délivrés dans le conditionnement secondaire de la spécialité, tout comme les dispositifs d'administration. Il est donc aisé de confondre ces deux dispositifs. Cependant, la quantité de principe actif délivrée en utilisant le dispositif de reconstitution peut être parfois considérablement supérieure à celle qui aurait été administrée avec le dispositif correct. Cela expose le jeune patient à des effets indésirables parfois graves nécessitant une hospitalisation.

La concentration en principe actif dans la solution ou dans la suspension buvable peut aussi être modifiée dans les cas où la poudre n'est pas décollée du fond du flacon avant d'ajouter l'eau. En effet, il y a un risque d'agglutination au fond du flacon, une partie du principe actif ne sera pas dispersée ou dissoute, ainsi la concentration se verra diminuée.

De la même manière, dans le cas des suspensions buvables, si la suspension n'est pas agitée avant administration, il y a risque de sédimentation et de floculation des particules dans le flacon, ce qui diminuera assurément la concentration de la suspension buvable obtenue.

L'Assurance Maladie, face aux nombreuses déclarations d'erreurs médicamenteuses liées à la reconstitution des formes orales, a publié des conseils et recommandations pour protocoliser la reconstitution (38) :

- Hygiène des mains (à l'eau et au savon)
- Retourner le flacon et tapoter le fond de ce dernier pour décoller la poudre
- Déboucher le flacon
- Ajouter de l'eau <u>non gazeuse</u>, à température ambiante
    - D'abord jusqu'aux deux tiers du niveau d'eau à ajouter délimité par un trait ou verser les deux tiers du godet doseur après y avoir ajouté l'eau

    - Agiter une première fois jusqu'à l'obtention d'une solution ou suspension homogène
    - Compléter jusqu'au repère ou verser le reste du contenu du godet doseur
    - Agiter une seconde fois en n'hésitant pas à retourner plusieurs fois le flacon
- Laisser reposer une minute

Il convient pour le pharmacien de connaître ce protocole et de savoir l'expliquer de manière claire et intelligible aux parents directement au comptoir, en n'hésitant pas à sortir tous les éléments de la boite pour appuyer son propos.

### 5. La conservation et la stabilité :

La conservation et la stabilité sont deux notions étroitement liées, particulièrement en antibiothérapie pédiatrique. En effet, les formes orales destinées à l'enfant ont souvent des conditions particulières de conservation.

Pour rappel, les conditions de conservations peuvent concerner :

- La température de conservation
- La lumière
- Le temps de conservation
- La période de conservation (avant ou après reconstitution)

En pratique, il est important de connaître la durée de conservation de la solution ou suspension après reconstitution pour savoir combien de flacon il faut délivrer au patient pour qu'il puisse suivre jusqu'au bout son antibiothérapie.

Concernant la température, une grande partie des antibiotiques oraux pédiatriques sont disponibles sous forme buvable et se conservent, après reconstitution, au réfrigérateur, c'est-à-dire entre 2 et 5°C. Cette donnée varie en fonction des spécialités et parfois même au sein d'un même groupe générique.

*Par exemple, dans la rubrique « conservation » du RCP de l'Amoxicilline 250 mg en suspension buvable de Biogaran®, on peut lire « à conserver à température ne dépassant pas 25°C », c'est-à-dire à température ambiante. Cependant, dans le RCP de la spécialité Amoxicilline 250 mg en suspension buvable de chez Arrow®, on peut lire « 14 jours au réfrigérateur ». Il y a donc des différences de conservation au sein d'un même groupe générique.*

Ces différences, si elles ne sont pas rappelées au patient à chaque délivrance, peuvent donner lieu à des erreurs de conservation. Cela peut rendre le médicament moins actif voire inactif par dégradation de la substance active. De plus, une conservation au réfrigérateur permet limiter la prolifération bactérienne, l'eau étant un milieu de vie très propice au développement des micro-organismes.

Le temps de conservation est également variable entre les spécialités et au sein des groupes génériques. Celui-ci dépendant de la présence de conservateur(s) ou non afin de limiter la prolifération bactérienne. Il varie en général de 7 à 14 jours. Le pharmacien doit donc vérifier dans le RCP de la spécialité la durée de conservation après reconstitution et doit bien la communiquer à la personne qui va administrer le médicament.

Les rayons lumineux représentent l'un des facteurs pouvant altérer le principe actif, c'est pourquoi il est important de conserver la suspension ou la solution à l'abri de la lumière, dans leur boite.

Certains laboratoires ont pris le parti d'inscrire ces informations sur le conditionnement secondaire de leur spécialité, il est également important pour le pharmacien de rappeler tous ces éléments et de conseiller aux parents d'inscrire la date de reconstitution de la suspension/solution sur la boite pour éviter de dépasser la date limite de conservation.

### 6. <u>Quelques chiffres :</u>

Une étude a été menée dans différents hôpitaux parisiens au sein desquels on a interrogé les aidants en charge de l'administration des médicaments. Deux spécialités antibiotiques en forme liquide ont été étudiées, à savoir le CLAMOXYL® (amoxicilline) et la JOSACINE®

(josamycine, récemment retirée du marché) du fait de leur mode d'administration différent (avec une cuillère mesure pour le CLAMOXYL® et avec une pipette doseuse pour la JOSACINE®).

Il en est ressorti que dans 46% des cas, le CLAMOXYL® en suspension buvable n'était pas reconstitué correctement. Dans 56% des administrations, la préparation dans la cuillère mesure était incorrecte.

Pour la JOSACINE®, la reconstitution n'était pas correcte dans 56% des cas et les administrations dans 10% des cas.

On remarque ainsi que le risque d'erreurs d'administration est plus élevé en utilisant une cuillère mesure qu'en utilisant une pipette doseuse.

Concernant la conservation, dans 43% des cas, la suspension buvable après reconstitution était conservée au réfrigérateur alors que le RCP ne le recommandait pas.

Pour ce qui est de la perte du dispositif d'administration, dans 12% des cas, les accompagnants se servaient d'un dispositif fourni avec une autre spécialité tandis que dans 25% des cas, ils utilisaient plutôt un instrument domestique (cuillère) (39).

Ces chiffres mettent en valeur la nécessité de l'intervention du pharmacien d'officine, surtout dans l'éducation thérapeutique en insistant sur l'administration et la conservation du médicament.

## 7. Actions correctives et préventives des erreurs d'administration

### *7.1. Délivrance optimisée et personnalisée :*

Le pharmacien d'officine est l'un des acteurs de santé les plus proches du patient. En effet, il est souvent le premier interlocuteur auquel nous nous adressons du fait de sa disponibilité

(souvent sur des grandes amplitudes horaires), sa proximité géographique mais aussi grâce à sa formation médicale.

Selon l'article L. 5125-1-1 du Code de la Santé Publique, le pharmacien doit contribuer aux actions de premier secours, participe à l'éducation thérapeutique du patient, met en place un accompagnement et un suivi de ce dernier. Il est également très impliqué dans la prévention et dans la promotion de la santé par la réalisation des dépistages, de la vaccination etc… (40)

Le pharmacien est donc l'acteur majeur dans la prévention des erreurs médicamenteuses tout comme dans l'éducation thérapeutique du patient. Il va donc falloir mettre en place différents éléments pour sécuriser la prise en charge de l'enfant lors de son antibiothérapie.

### *7.2. Déclarer les erreurs :*

Déclarer les erreurs semble indispensable pour pouvoir les corriger. Il est important pour le pharmacien de déclarer au CRPV auquel il est rattaché toutes les erreurs relevées au comptoir lors de la délivrance des médicaments ou du suivi.
Il faut également sensibiliser le patient à la déclaration de ces erreurs, en l'encourageant notamment à retourner consulter son pharmacien s'il rencontre quelconque problème d'administration.

### *7.3. Sensibilisation du patient au respect des Bonnes Pratiques :*

Le but de la déclaration des erreurs médicamenteuses et de pouvoir se servir des éléments de mésusage relevés pour pouvoir en faire la prévention au comptoir. Ainsi, lors de la délivrance d'une spécialité antibiotique pédiatrique, il convient :

- De sensibiliser l'accompagnant à l'importance de l'observance de ce type de traitement (respect de l'intervalle entre les prises, du nombre de prises quotidien et de la durée de l'antibiothérapie),

- D'analyser scrupuleusement la prescription, en vérifiant la compatibilité de l'état physiopathologique du jeune patient avec la prise du médicament et de vérifier la compatibilité avec son poids et son âge,
- De vérifier que la galénique se prête aisément à l'administration du médicament, sachant que l'on évite les formes à avaler chez les enfants âgés de moins de 6 ans,
- D'expliquer correctement à l'accompagnant ou au patient lui-même s'il est en âge et en capacité de s'autoadministrer le médicament comment le faire dans les bonnes pratiques et dans quelles conditions environnementales le conserver,
- De vérifier la bonne compréhension du patient de tous les éléments.

### *7.4. Mise en place de conciliations médicamenteuses de sortie d'hospitalisation :*

Pour sécuriser le retour à domicile d'un enfant après une hospitalisation, de nombreux centres hospitaliers mettent en place progressivement des conciliations médicamenteuses de sortie. Elles consistent à préparer et effectuer un entretien avec le jeune patient et les aidants pour pouvoir former ces derniers aux différents éléments à mettre en place au retour à domicile, y compris l'administration des médicaments. Un courrier est également rédigé au médecin traitant et un plan de prise est rédigé.

Mais là ou le bât blesse, c'est qu'aucun élément n'est transmis au pharmacien d'officine. Or, ce dernier va tôt ou tard être confronté aux parents au comptoir mais n'aura aucun élément pour faire la transition entre l'hospitalisation et le retour au domicile. Il serait peut-être utile d'envisager de protocoliser un tel courrier pour mettre au fait le pharmacien d'officine des traitements mis en place lors de l'hospitalisation.

### *7.5. Formation des professionnels de santé :*

Il est indispensable que les laboratoires, lorsqu'une nouvelle spécialité arrive sur le marché, mettent en place des formations sur ce nouveau produit, notamment sur la reconstitution si elle est nécessaire, mais surtout sur l'administration. Cela pourrait se faire assez rapidement au comptoir lors du passage de l'agent commercial à l'officine, ou de manière plus large via

un e-learning. En effet, un personnel formé correctement sera moins enclin à favoriser les erreurs médicamenteuses.

### *7.6. Actions au niveau des laboratoires :*

Pour éviter certaines erreurs médicamenteuses, il serait préférable, au niveau industriel, de ne produire que des médicaments sous forme unidose pour faciliter l'administration du médicament. En effet, de cette façon, il n'y aurait pas de manipulation préalable à l'administration, pas de reconstitution, pas d'erreur de manipulation du dispositif d'administration. Cela diminuerait donc considérablement le taux d'erreurs médicamenteuses. Cependant, cela n'est pas toujours envisageable pour des raisons techniques ou économiques.

Les fabricants sont obligés de fournir avec le médicament, dans le conditionnement secondaire, une notice destinée au patient. Cette notice doit comporter des informations sur l'administration, la reconstitution, la conservation du produit, les effets indésirables etc.. Cependant, la notice n'est pas toujours aisément lisible, parfois avec un vocabulaire trop spécifique. Il semble important que les fabricants vulgarisent d'avantage les informations que contient la notice.

## 8. Importance du conseil associé

Le conseil associé se définit comme tout élément d'explication qui accompagne la délivrance des médicaments. C'est l'élément central du métier de pharmacien et dans la lutte contre les erreurs médicamenteuses.

Comme évoqué précédemment, le pharmacien est un interlocuteur privilégié du patient. La difficulté, en pédiatrie, réside dans le fait que dans la majorité des cas, l'interlocuteur que nous avons face à nous n'est pas le patient mais son ou ses aidant(s), les parents. Il faut ainsi savoir faire l'éducation thérapeutique d'une tierce personne pour que cette dernière puisse administrer le médicament en respectant les règles de bon usage.

### *8.1. Les outils à disposition :*

Le pharmacien dispose d'outils pour appuyer son propos lors du conseil associé. Il s'appuie évidemment en grande partie sur ses connaissances médicales, mais il peut également sur servir du RCP du médicament, pour en faire un résumé vulgarisé pour les parents. Il peut également s'appuyer sur le contenu de la boite qu'il délivre, en n'hésitant pas à sortir les différents éléments d'administration ou de reconstitution. En faire une démonstration a pour but de stimuler la mémoire visuelle et ainsi, de mieux savoir reproduire les bons gestes.
On peut également s'appuyer de supports numériques, par exemple en recherchant sur le net des vidéos de démonstration que les parents, pourront s'ils le souhaitent, visionner juste avant d'administrer le médicament.

Depuis quelques années, l'Assurance Maladie a mis en place des fiches conseils, accessibles à tous afin de sécuriser la prise en charge médicamenteuse. Parmi-elles, on retrouve une fiche explicative pour la reconstitution des médicaments, il est donc également possible de s'appuyer sur cette dernière.

Cette fiche est disponible sur https://ameli.fr (38).

### *8.2. Les points d'attention :*

Le pharmacien devra insister sur les éléments suivants :

- La posologie de prise, la durée du traitement et l'intervalle entre les prises
- Le mode d'administration
- Le mode de reconstitution (si elle est nécessaire)
- Le mode de conservation, en distinguant bien la conservation avant et après reconstitution
- Le mode d'élimination : Ne pas hésiter à parler de la filière CYCLAMED®.

## 9. Émergence de nouvelles formes galéniques

Depuis quelques années, le marché des médicaments est en pleine évolution, notamment au niveau de la galénique. En effet, les laboratoires se penchent de plus en plus sur les éléments nécessaires pour faciliter l'observance ainsi que l'administration des médicaments. Bien que ces nouvelles formes galéniques ne soient pas encore appliquées à l'antibiothérapie, elles pourraient l'être dans les années à venir.

### *9.1. Les gommes à mâcher « gummies » :*

Elles sont déjà très répandues dans nos officines et sont rapidement devenues des incontournables. Elles sont majoritairement composées d'un agent gélifiant, d'édulcorants, de colorants et d'aromes. Ces gommes à mâcher séduisent le patient par sa facilité d'administration. En effet, ce dernier n'a pas besoin d'eau pour administrer son médicament et peut le prendre à tout moment (à l'école, au travail etc…). Elles ont également en général un goût et une couleur attractifs qui facilitent l'administration aux enfants, en améliorant l'acceptabilité du médicament. Cependant, elles ont de nombreux points communs qui font d'elles un mauvais candidat pour l'antibiothérapie. En effet, leur aspect attractif augmente le risque de surdosage par surconsommation. Cela pourrait aussi augmenter le taux d'accidents domestiques, qui ciblent surtout les enfants, par confusion avec des friandises. De plus, cette galénique est peu adaptée pour l'antibiothérapie car il n'est pas possible de mettre plus de 10% de substance active par gummy (contre 50% dans les autres formes). La question de la stabilité se pose également.

Bien qu'omniprésentes dans le marché des compléments alimentaires, les gummies ne représentent pas une forme avantageuse pour la formulation des antibiotiques.

### *9.2. Les seringues préremplies :*

Elles ne sont pas encore très répandues dans le marché des médicaments de par leur fabrication onéreuse, mais elles pourraient bien se vulgariser et remplir nos tiroirs dans les années à venir.

Ce sont des seringues en plastiques qui contiennent une dose fixe de principe actif (formes unidoses) sous forme liquide et qui sont prêtes à être administrées telles quelles.

Actuellement, sur le marché, on peut retrouver la spécialité BUCCOLAM® sous cette forme, indiqué dans la prise en charge d'urgence de l'épilepsie (Midazolam) en administration buccale.

Ces formes galéniques auraient pour avantage de contenir une dose fixe de substance active, évitant ainsi les sous-dosages ou les surdosages. La reconstitution serait alors non nécessaire, ce qui limiterait considérablement le taux d'erreurs médicamenteuses.

### *9.3. Les films orodispersibles*

C'est une autre galénique qui facilite considérablement l'administration car elle ne nécessite pas d'eau, ce sont des formes unidoses donc la reconstitution et la mesure de la dose ne sont pas nécessaires.

Cependant, c'est une forme qui ne permet pas l'incorporation de beaucoup de principe actif, ce qui la rend peu adaptée à l'antibiothérapie.

## IV) Conclusion

Comme évoqué dans cette thèse, les sources d'erreurs médicamenteuses sont nombreuses et particulièrement en pédiatrie sachant que les répercutions peuvent être graves, tant sur le plan de la thérapie que sur les effets indésirables.

Le pharmacien d'officine tient un rôle indispensable dans la prévention de ces erreurs car il fait le lien entre les différents professionnels de santé et le patient. Il a un rôle de coordinateur des informations. Il est également l'un des acteurs les plus importants de la pharmacovigilance, par la déclaration des erreurs médicamenteuses au CRPV auquel il est rattaché.

En pédiatrie, parmi les erreurs médicamenteuses les plus souvent rencontrées, on trouve les erreurs au niveau de la prescription, les erreurs de reconstitution du médicament (notamment pour les solutions et suspensions buvables), les erreurs d'administration (qui sont majoritairement causées par un mauvais usage du dispositif d'administration s'il existe), et les erreurs de conservation. Toutes ces erreurs sont par définition évitables et c'est sur chacun de ces éléments que le pharmacien d'officine doit intervenir pour intercepter la source de l'erreur.

La formation et la sensibilisation du pharmacien à ces erreurs médicamenteuses sont primordiales pour être capable de repérer ces erreurs et de les corriger.

Au niveau des laboratoires, les recherches sont constamment en cours, en s'appuyant sur les déclarations de pharmacovigilance pour faciliter l'administration des médicaments et pour éviter un maximum leur manipulation. En effet, l'émergence de nouvelles formes galéniques vont révolutionner l'administration des médicaments, et cela sera peut-être applicable à l'antibiothérapie par voie orale en pédiatrie.

# V) BIBLIOGRAPHIE


1. pharmacies.fr LM des. Médicaments pédiatriques : sécuriser leur utilisation - 29/03/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/medicaments-pediatriques-securiser-leur-utilisation.html

2. Rehn C, Odouard E, Poncet F, Cochat P, Breant V, Dode X. Facteurs influençant l'acceptabilité des formulations galéniques en pédiatrie – revue de la littérature. Ann Pharm Fr. 1 mai 2018;76(3):163-71.

3. van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in the Netherlands. Br J Clin Pharmacol. sept 2011;72(3):465-73.

4. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Pédiatrie. févr 2006;13(2):181-5.

5. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr. 21 mai 2013;13:81.

6. van der Vossen AC, Al-Hassany L, Buljac S, Brugma JD, Vulto AG, Hanff LM. Manipulation of oral medication for children by parents and nurses occurs frequently and is often not supported by instructions. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. août 2019;108(8):1475-81.

7. Hue V, Pruvost I, Martinot A. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. Urgences 2010. 2010;Chapitre 10:57.

8. Nacka F, Benadjaoud L, Fayon M, Jacqz-Aigrain E. Recherche en pédiatrie (1) : dispositions juridiques relatives au consentement. Arch Pediatr. 2015;9(22):983-8.

9. Définition antibiotique [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/antibiotique

10. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/

11. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. N Engl J Med. 18 sept 2003;349(12):1157-67.

12. pharmacies.fr LM des. Quelle est la différence entre un comprimé orodispersible et un comprimé sublingual ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 2875 du 26/03/2011 - Revues - Le

Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2875/quelle-est-la-difference-entre-un-comprime-orodispersible-et-un-comprime-sublingual.html

13. pharmacies.fr LM des. Nourrissons et enfants Nourrissons et enfants Nourrissons et enfants Nourrissons et enfants - Le Moniteur des Pharmacies n° 3242 du 11/10/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3242/nourrissons-et-enfants-nourrissons-et-enfants-nourrissons-et-enfants-nourrissons-et-enfants.html

14. Cohen R, Grimprel E. Pharmacocinétique et pharmacodynamique sériques des antibiotiques utilisés dans les infections ostéoarticulaires de l'enfant. :6.

15. Cassir N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences. Arch Pédiatrie. 1 juin 2012;19(6):579-84.

16. Sakulchit T, Goldman RD. L'antibiothérapie pour une otite moyenne aiguë chez l'enfant. Can Fam Physician. 1 sept 2017;63(9):688-90.

17. ANSM. Plan d'investigation pédiatrique - ANSM [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/plan-dinvestigation-pediatrique

18. Journal Officiel de l'Union européenne. Ligne directrice sur le format et le contenu des demandes d'égrément ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et demandes de dérogation ou de repirt et concernant le fonctionnement des contrôles de conformité et sur les critères d'évaluation des études significatives. [Internet]. C338/1, 2014/C. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014XC0927(01)&from=EN

19. ad346640-8417-467b-8021-b892fb7f7cc5.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/ad346640-8417-467b-8021-b892fb7f7cc5

20. medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique.pdf [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr&print=pdf

21. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/

22. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament

23. Fodil M, Fillette A, Trivalle C. Considérations portant sur l'écrasement des comprimés

en gériatrie. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 févr 2013;13(73):35-40.

24. Les différentes formes de médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html

25. sirop-simple.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/sirop-simple.pdf

26. DT3_Notice_pipettes_et_seringues_doseuses_Rev_D_10-2020_EN_FR.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: https://www.union-plastic.com/pdf/Notices_UP/DT3/DT3_Notice_pipettes_et_seringues_doseuses_Rev_D_10-2020_EN_FR.pdf

27. Ammar DO. Différentes approches pour l'amélioration de la solubilité des P.A hydrophobes. Pharm Galénique. :16.

28. Frogerais A. Les sirops pharmaceutiques Histoire de la fabrication industrielle. :35.

29. P109 2017.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15853/P109%202017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

30. Grenier B, Paret N, Gilles-Afchain L, Faudel A, Lepelley M, Roy M, et al. Erreurs médicamenteuses en Auvergne Rhône-Alpes : étude pilote descriptive collaborative entre structures régionales de vigilance et d'appui (SRVA). Therapies. mai 2020;75(3):239-51.

31. Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Paris: Société Française de Pharmacie Clinique; 2006.

32. La pharmacovigilance, surveillance des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance

33. Marcus C. Le relais hôpital-ville en pédiatrie: comment améliorer la qualité des prescriptions de sortie d'hospitalisation. :90.

34. pharmacies.fr LM des. Les pièges des formes galéniques - Le Moniteur des Pharmacies n° 3291 du 19/10/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3291/les-pieges-des-formes-galeniques.html

35. 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]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.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

36. Notice patient - ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67287098&typedoc=N

37. Hedi Ben Cheikh M, Sakka G, Ouaz M, Attia H, Majdoub A. Analyse des préférences et des comportements envers les dispositifs d'administration des formes orales liquides et étude de l'impact d'une éducation pharmaceutique sur la sécurité de leur utilisation. Ann Pharm Fr. mars 2021;79(2):170-8.

38. Préparer un médicament buvable [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/reconstituer-medicament-buvable

39. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Brion F, et al. Les formes orales liquides sont-elles preparées correctement par les familles ? Étude PREPAFOLI : préparation et erreurs par les accompagnants des formes orales liquides. Pharm Hosp Clin. juin 2014;49(2):e27-8.

40. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/2020-01-01

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Année Universitaire 2023/2024

**Nom :** BOIDIN
**Prénom :** Romain

**Titre de la thèse :** Bon usage des antibiotiques pédiatriques par voie orale : Sources d'erreurs et importance du conseil pharmaceutique.

**Mots-clés :** Antibiotiques, Pédiatrique, Voie orale, Erreurs médicamenteuses, Conseil Pharmaceutique

---

**Résumé :**

La formulation galénique en pédiatrie est un processus long et fastidieux, c'est pourquoi peu de laboratoires prennent le parti de développer des médicaments pédiatriques. De ce fait, le corps médical se voit parfois contraint de prescrire chez une population pédiatrique des spécialités destinées à l'origine à l'âge adulte en extrapolant les doses adultes à l'enfant. Cela n'est pas toujours envisageable car la galénique de la spécialité ne le permet pas toujours. Ce qui peut conduire à des pratiques dangereuses lors de l'administration (comprimés coupés ou écrasés, ouverture des gélules …).
D'autre part, des erreurs médicamenteuses surviennent aussi au moment de l'administration du médicament par les aidants (membres de la famille le plus souvent), ou lors de la reconstitution à cause d'une mauvaise compréhension des instructions ou d'un défaut lors de la délivrance du médicament. C'est là qu'intervient le rôle du pharmacien d'officine dont fait l'objet cette thèse.

---

**<u>Membres du jury</u> :**

**Président :** Pr Marie-Bénédicte ROMOND, Docteur en pharmacie, Professeur des Universités en bactériologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr Younès KARROUT, Docteur en Pharmacie, Maitre de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** Dr Isabelle DEMEY, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie de l'Arbrisseau à Wattignies