

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/ TOU3 / 2014

# **THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

KHALIL Inès

**BON USAGE DES MÉDICAMENTS PAR VOIE ORALE EN PÉDIATRIE  
ET BONNES PRATIQUES DE RECONSTITUTION ET DISPENSATION**

17 mars 2023

Directeur de thèse : Mme le Docteur VIARD Caroline, Praticien Hospitalier

## **JURY**

Président : Mr le Professeur CESTAC, Philippe - Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

1er assesseur : Mme le Docteur CAMBON, Amandine – Pharmacien coordinateur REIPO

2ème assesseur : Mr le Docteur GUILLERMIN, Jean Marie – Pharmacien Titulaire



**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 20 février 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe Cestac, président du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'avoir accordé de votre temps. J'ai beaucoup apprécié vos enseignements et votre façon de transmettre vos connaissances tout au long de mon cursus. J'ai énormément appris lors de vos cours. Je vous en remercie.

Au Docteur Caroline Viard, directrice de thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer et de m'accompagner dans ce travail. Merci d'avoir dirigé ma thèse avec beaucoup de patience et d'efforts.

Merci pour votre temps et vos précieux conseils, ce fut un honneur pour moi de travailler avec vous.

Au Docteur Amandine Cambon,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury, vous avez su me guider dans mon choix de sujet de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

Au Docteur Jean- Marie Guillermin,

J'ai beaucoup appris à vos côtés lors de mon stage de sixième année, merci de m'avoir transmis votre expérience et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A MILLI,

Marie, Inès, Laetitia, Lucie, mes pharmaciennes préférées, merci pour votre éternel soutien, ces années à la fac n'auraient pas été les mêmes sans vous. On a partagé tellement d'aventures ensemble et j'ai tellement hâte pour la suite avec vous.

A Farah,

Ma sœur, la femme la plus forte que je connaisse. Je suis tellement reconnaissante que tu fasses partie de ma vie, merci pour ton soutien, ta force, et de toujours répondre présente dans les bons comme les mauvais moments.

A Safaa,

Mon pilier, que ferais-je sans toi ? Je ne pourrais jamais te remercier assez pour ton soutien inconditionnel, ta patience, ta présence en toutes circonstances. Merci de toujours me tirer vers le haut. Tu as été ma force pendant toutes ces années, sans toi je n'en serais pas là.

A Imane,

Mon double, mon duo infernal depuis mes 4 ans, on a appris à compter l'une sur l'autre depuis toutes petites, merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue.

A mes parents et à Jihane,

Merci de m'avoir soutenue dans tout ce que j'ai entrepris dans ma vie, merci de m'avoir encouragée et d'avoir toujours cru en moi. Vous m'avez permis de poursuivre ces longues études dans les meilleures conditions possibles, et pour cela, je ne vous remercierai jamais assez. Toute ma réussite je la dois à vous, et vos prières pour moi à chaque étape de ma vie.

Si je suis là, c'est grâce à vous, vous êtes mes piliers. Je vous dédie cette thèse, j'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

## Table des matières

<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>15</b>
1. Repères sur la croissance.....	15
2. Particularités pharmacocinétiques.....	19
3. Particularités pharmacodynamiques .....	25
4. Essais cliniques et règlement européen .....	27
5. Prescriptions hors AMM .....	29
<b>II. LES PROBLÈMES LIÉS AUX FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES À L'ENFANT .....</b>	<b>32</b>
1. Différentes formes orales disponibles.....	32
a. Les formes orales solides : Les comprimés, gélules, comprimés effervescents orodispersibles, les poudres et granulés.....	32
b. Les formes orales liquides : solutions buvables, sirops, suspensions buvables.....	34
2. Formes orales en fonction de l'âge .....	35
3. Avantages et inconvénients de la forme orale .....	36
a. Tableau comparatif.....	36
b. L'acceptabilité .....	38
c. La palatabilité .....	38
d. L'administration .....	39
4. Dispositifs d'administration des formes orales liquides.....	40
5. Problèmes de reconstitution.....	45
6. Problèmes de concentration et équivalences .....	47
7. Exemples de prescriptions incohérentes avec le dispositif d'administration ....	50
<b>III. LES SOLUTIONS POSSIBLES.....</b>	<b>55</b>
1. Les comprimés dispersibles, effervescents et oro-dispersibles.....	55

<b>2. Les nouvelles formes innovantes .....</b>	<b>56</b>
a. Les mini comprimés .....	56
b. Les comprimés solubles : l'exemple du Kigabeq® .....	57
<b>3. Les médicaments en Autorisation d'Accès Précoce et Autorisation d'Accès Compassionnel .....</b>	<b>58</b>
<b>4. Les préparations magistrales en pédiatrie.....</b>	<b>60</b>
<b>5. Les médicaments injectables par voie orale .....</b>	<b>63</b>
<b>6. Les aides à l'administration .....</b>	<b>64</b>
a. Sucettes doseuses .....	64
b. Medibottle®.....	65
c. Pacidose®.....	66
<b><i>PERSPECTIVES ET CONCLUSION .....</i></b>	<b><i>67</i></b>
<b><i>ANNEXE 1 .....</i></b>	<b><i>69</i></b>
<b><i>ANNEXE 2 .....</i></b>	<b><i>70</i></b>
<b><i>ANNEXE 3 .....</i></b>	<b><i>71</i></b>
<b><i>ANNEXE 4 .....</i></b>	<b><i>72</i></b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE.....</i></b>	<b><i>85</i></b>





## ABRÉVIATIONS

<b>AAC</b>	Autorisation d'Accès Compassionnel
<b>AAP</b>	Autorisation d'Accès Précoce
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>AUDC</b>	Acide UrsoDésoxyCholique
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DGOS</b>	Direction Générale de l'Offre des Soins
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>EMA</b>	<i>European Medical Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IOTF</b>	<i>International Obesity Task Force</i>
<b>OMEDIT</b>	Observatoire du Médicament des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PDCO</b>	<i>Paediatric Committee</i>
<b>PIP</b>	Plan d'Investigation Pédiatrique
<b>PNNS</b>	Programme National Nutrition Santé
<b>POPI</b>	Pédiatrie - Omissions et Prescriptions Inappropriées
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SFPC</b>	Société Française de Pharmacie Clinique
<b>TSA</b>	Trouble du Spectre de l'Autisme

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Courbe de croissance staturale et pondérale des garçons de 1 à 18 ans AFPA- CRESS/Inserm (carnet de santé).....	17
Figure 2. Courbe IMC des filles de 1mois à 18 ans AFPA- CRESS/Inserm (carnet de santé).....	18
Figure 3. Changements développementaux des facteurs physiologiques qui influencent l'élimination des médicaments chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.....	22
Figure 4. Les différents dispositifs d'administration.....	44
Figure 5. Graduation d'une cuillère doseuse et risques de confusion.....	44
Figure 6. Flacon Amoxicilline 250mg/5ml Teva®.....	47
Figure 7. Flacon Amoxicilline 250mg/5ml Biogaran®.....	47
Figure 8. Posologie prescrite en mg pour un dispositif d'administration gradué en ml. .....	50
Figure 9. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml.....	51
Figure 10. Posologie prescrite en mg pour un dispositif d'administration gradué en ml .....	51
Figure 11. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml.....	52
Figure 12. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml.....	53
Figure 13. Ordonnance avec une même posologie pour deux spécialités différentes .....	53
Figure 14. Sucette doseuse.....	64
Figure 15. Système Rx Medibottle®.....	65
Figure 16. Pacidose®.....	66

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Adaptation des formes pharmaceutiques orales en fonction de l'âge .....	35
Tableau 2. Tableau comparatif des formes orales en pédiatrie .....	36
Tableau 3. Doses de vitamine D par goutte en fonction de la spécialité.....	48
Tableau 4. Différentes spécialités de paracétamol en fonction du poids .....	49
Tableau 5. Exemple des préparations magistrales orales les plus fréquentes en pédiatrie .....	61

## INTRODUCTION

*« Pediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies, but . . . has its own independent range and horizon.»*

- Dr. Abraham Jacobi, 1888

La population pédiatrique âgée de moins de 15 ans représente, en France au 1<sup>er</sup> janvier 2023, 17,3% de la population (INSEE 2023).

La prise en charge médicamenteuse de cette population est spécifique et complexe. En effet, les enfants sont identifiés comme une population particulièrement exposée au risque d'erreurs médicamenteuses, qui peuvent intervenir lors de la prescription, dispensation ou administration du médicament (1) (2).

On a longtemps considéré les enfants comme des « petits adultes » sans se pencher sur la spécificité de cette population et ses variations au cours de la croissance tant sur le plan pharmacocinétique, pharmacodynamique que physiologique.

En pratique clinique, le choix de la forme galénique va être primordial pour le succès de la prise en charge thérapeutique. En pédiatrie, la voie orale est la plus utilisée car elle permet une administration simple et à toutes sous-populations, cependant toutes les molécules ne sont pas disponibles dans une formulation galénique adaptée.

L'absence de disponibilité de formulations pédiatriques s'explique par l'absence d'intérêt par les laboratoires pharmaceutiques pour des raisons financières (maladies rares) et des problèmes éthiques. En effet, dû aux modifications métaboliques et physiologiques en constante évolution au cours de l'âge, les essais doivent être

conduits dans chaque tranche d'âge ce qui rajoute une difficulté et des coûts supplémentaires lors du développement d'une molécule destinée à cette population. Afin de faciliter le développement de médicaments adaptés à la population pédiatrique et d'inciter les laboratoires pharmaceutiques, les autorités sanitaires, en France et Europe, ont mis en place des nouveaux règlements qui garantissent une recherche éthique, de bonne qualité et conforme aux exigences réglementaires.

L'objectif de ce travail a été dans un premier temps d'établir un état des lieux des situations à risque d'erreurs médicamenteuses lors de l'administration d'un médicament par voie orale dans la population pédiatrique.

Puis dans un deuxième temps, de proposer des solutions et des outils à destination des professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient pédiatrique afin de sécuriser la dispensation et l'administration de médicaments chez l'enfant.

# **I. GÉNÉRALITÉS**

Les patients pédiatriques ne peuvent être considérés comme de « petits adultes », ainsi la prescription en pédiatrie ne se résume pas à utiliser des doses réduites par rapport aux adultes. En effet, la population pédiatrique est d'une grande complexité tant sur le plan pharmacocinétique, du fait de la variation constante des paramètres pharmacocinétiques, de la maturation physiologique durant la croissance de l'enfant que sur le plan pharmacodynamique (3).

Pour comprendre et traiter correctement cette population il est donc important de connaître ses différentes spécificités.

## **1. Repères sur la croissance**

La croissance en pédiatrie est un processus biologique correspondant à l'augmentation de la taille des différents éléments de l'organisme entre la naissance et l'adolescence (4). Cette croissance ne répond pas à un modèle linéaire, en effet, les changements liés à l'âge dans la composition corporelle et la fonction des organes sont dynamiques et peuvent être incohérents au cours des premières années de la vie. La population pédiatrique est composée de différentes classes en fonction de l'âge : les prématurés (<37 semaines d'aménorrhée), les nouveau-nés à terme (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à 23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (de 12 ans à 17 ans) (5).

On retrouve alors quatre grandes phases de la croissance : fœtale, du nourrisson, de l'enfance, et la puberté (6).

Il est important de connaître ces différentes phases étant donné qu'en pédiatrie les posologies seront exprimées en milligramme/kilogramme ou milligramme/mètre carré.

Ainsi selon le stade de croissance, les posologies peuvent varier considérablement, ce qui pourra être source d'erreurs de prescription ou d'administration.

Les standards de croissance sont fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4), et ce sont ceux que l'on va retrouver dans le carnet de santé de chaque enfant. On y retrouve des courbes staturo-pondérales alliant les critères poids/âge, taille/âge, poids/taille et masse corporelle/âge (figure 1 et 2), ces paramètres feront l'objet d'une surveillance lors de consultations pédiatriques durant toutes les différentes phases de croissance de l'enfant. Depuis 2018, de nouvelles courbes de croissance sont disponibles dans les carnets de santé (7). Ces dernières prennent en compte les changements morphologiques résultant de l'évolution de la population depuis les années 50 et proposent des valeurs de référence différentes, des courbes supplémentaires pour chaque tranche d'âge, ainsi que des messages clés au fil des pages. Elles ont pour but de détecter de manière précoce des maladies mais aussi les premiers signes de surpoids ou d'obésité.

L'obésité de l'enfant est un facteur important à prendre en compte lors de la prescription du fait de la modification des paramètres pharmacocinétiques par rapport à un enfant du même âge mais avec un indice de masse corporelle (IMC) rentrant dans les seuils de courbes de corpulence. Ils sont définis par les références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF) préconisés par le Plan National Nutrition Santé (PNNS) (8) (9).



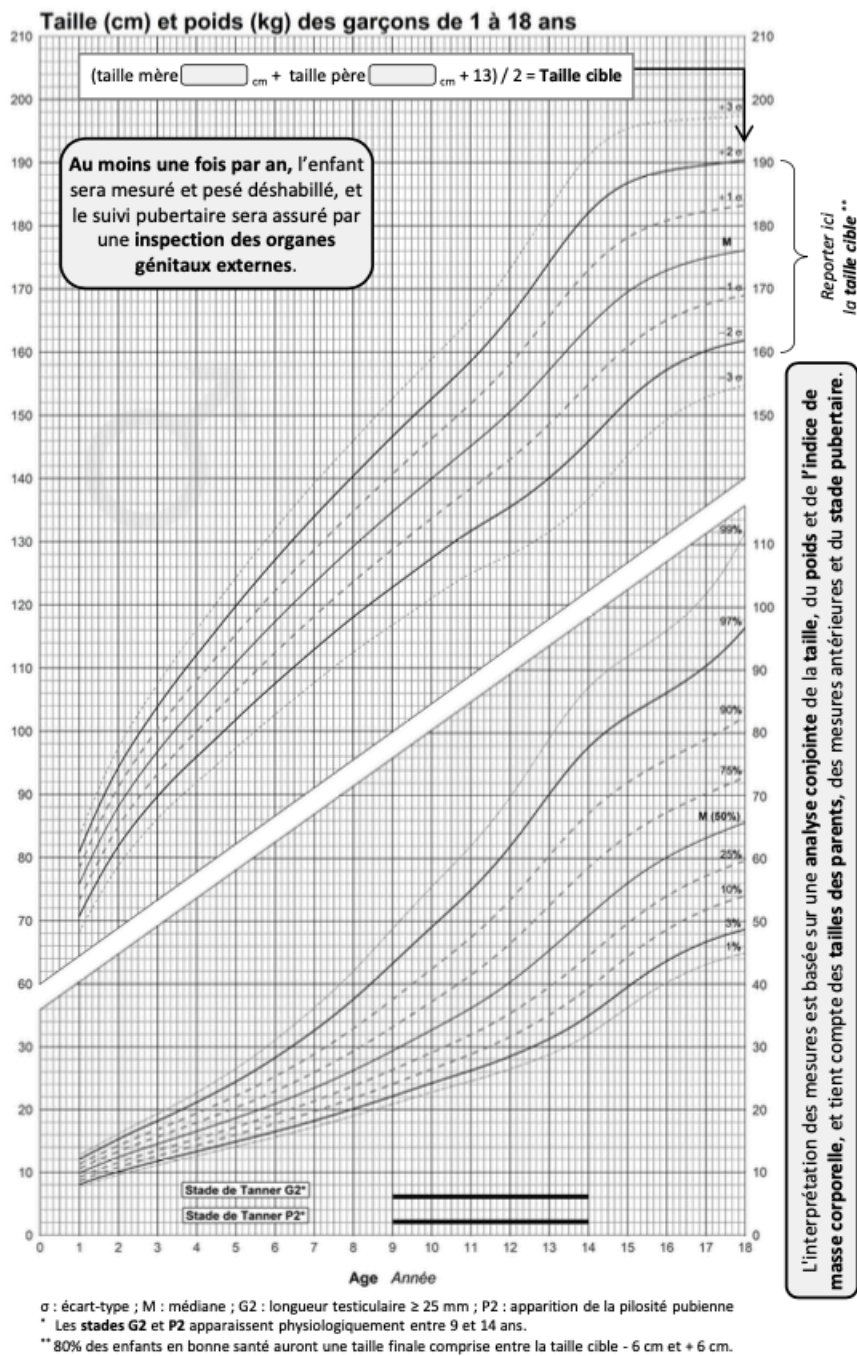
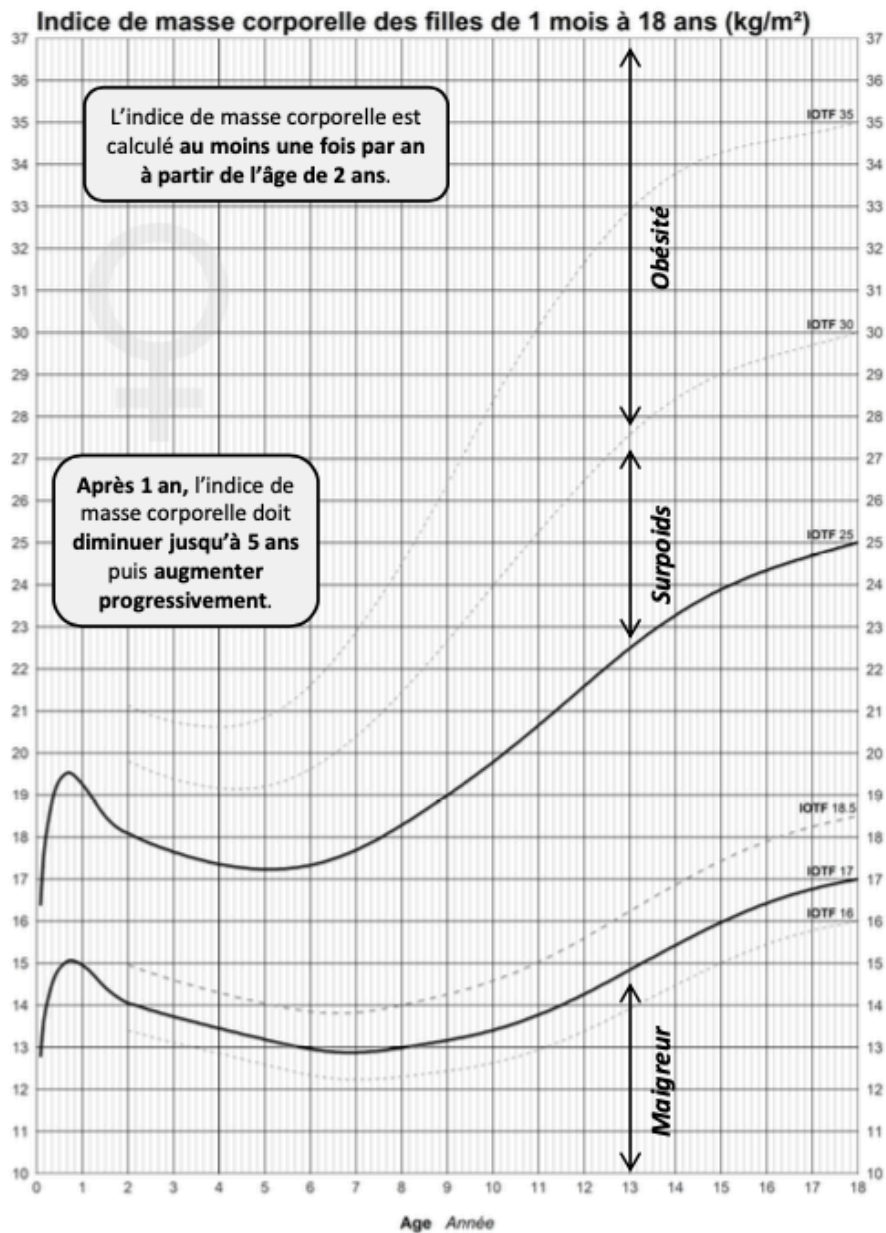


Figure 1. Courbe de croissance staturale et pondérale des garçons de 1 à 18 ans AFPA- CRESS/Inserm (carnet de santé)



Après 2 ans : courbes de l'International Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. *Pediatric Obesity* 2012.  
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA – CRESS/INSERM – CompuGroup Medical, 2018.

Figure 2. Courbe IMC des filles de 1 mois à 18 ans AFPA-CRESS/Inserm (carnet de santé)

## 2. Particularités pharmacocinétiques

Pendant ces périodes de croissance, d'autres paramètres vont évoluer, par exemple, selon l'âge, la répartition des sites de distribution va varier.

Lorsqu'un médicament est administré par voie orale, il subit plusieurs étapes pharmacocinétiques dans l'organisme : l'absorption, la distribution, la métabolisation puis l'élimination.

### a. Absorption

L'absorption d'un médicament est son passage dans la circulation sanguine après son administration (10). Celle-ci va dépendre de la voie d'administration du médicament, on traitera ici uniquement de l'absorption par voie orale.

L'absorption sera principalement influencée par les fluctuations de pH gastrique. En effet, selon l'âge, le pH gastrique sera significativement différent. A la naissance, il sera par exemple autour de 1-2 puis il se neutralisera avec l'âge pour atteindre les valeurs adultes vers l'âge de 2 ans (11). A titre d'exemple, les molécules contenant des composés acides, telles que les pénicillines de type G, auront une meilleure biodisponibilité chez les nouveau-nés dû à un pH gastrique relativement élevé (11).

Le péristaltisme intestinal et la vidange gastrique jouent aussi un rôle majeur lors de l'absorption des médicaments, chez le nouveau-né on observera une vidange gastrique plus lente et un transit intestinal assez irrégulier. L'alimentation va avoir une influence sur ces facteurs ainsi que sur la colonisation de la flore bactérienne du nourrisson.

Les modifications liées à l'âge vont aussi concerner la fonction biliaire et l'activité des enzymes pancréatiques ce qui va altérer la capacité de l'organisme à dissoudre et

absorber certains médicaments lipophiles, par exemples les vitamines liposolubles ou les médicaments disponibles sous forme de d'esters (pro-drogues) et nécessitant une solubilisation (3).

Ainsi, il convient de prendre en compte ces paramètres lors de la prescription de médicaments chez les patients pédiatriques.

### **b. Distribution**

La distribution représente le passage du médicament du sang vers les tissus ou des tissus vers le sang et le taux de médicament dans les différents tissus ou dans le sang (10).

La distribution va quant à elle dépendre de la quantité d'eau dans l'organisme, qui va déterminer le volume de distribution du médicament dans l'organisme. Celui-ci évoluera de manière décroissante avec l'âge. En effet, à la naissance le corps humain est composé à 80% d'eau puis dès la première année de vie, il atteindra des valeurs adultes correspondant à 60% du poids total du corps.

Ces variations auront surtout un impact sur les caractéristiques physico-chimiques du médicament. Ainsi, les molécules hautement solubles auront un volume de distribution plus important chez les nourrissons par rapport aux adultes. Par conséquent, pour certaines spécialités, contrairement à ce que l'on pourrait penser, des doses de charge plus importantes peuvent être nécessaires pour atteindre les concentrations thérapeutiques souhaitées chez le nouveau-né. On peut citer l'exemple de la gentamicine qui a un volume de distribution de 0,5L/kg chez le nourrisson, et de 0,25 à 0,3 L/kg en comparaison chez l'adulte (12).

La masse graisseuse et musculaire étant moins importante chez l'enfant, une attention particulière devra être portée sur les médicaments à redistribution musculaire et

graisseuse, comme les barbituriques par exemple (Gardenal®), qui seront moins absorbés par les tissus et passeront dans le sang, exposant l'enfant à un surdosage. D'autres paramètres vont influencer la distribution du médicament, notamment les quantités de protéines plasmatiques totales circulantes telles que l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine, ou encore l'augmentation de la bilirubinémie et des acides gras libres (non estérifié) en période néonatale. Ceci aura un impact sur la fraction libre des médicaments circulant dans le sang par déplacement des molécules des sites de liaison à l'albumine.

On peut aussi citer d'autres facteurs importants intervenant dans la distribution et la liaison des médicaments, amenés à évoluer au cours de la croissance et à prendre en compte, tels que la perfusion des organes, la perméabilité des membranes ou la modification de l'équilibre acido-basique (figure 3) (12).

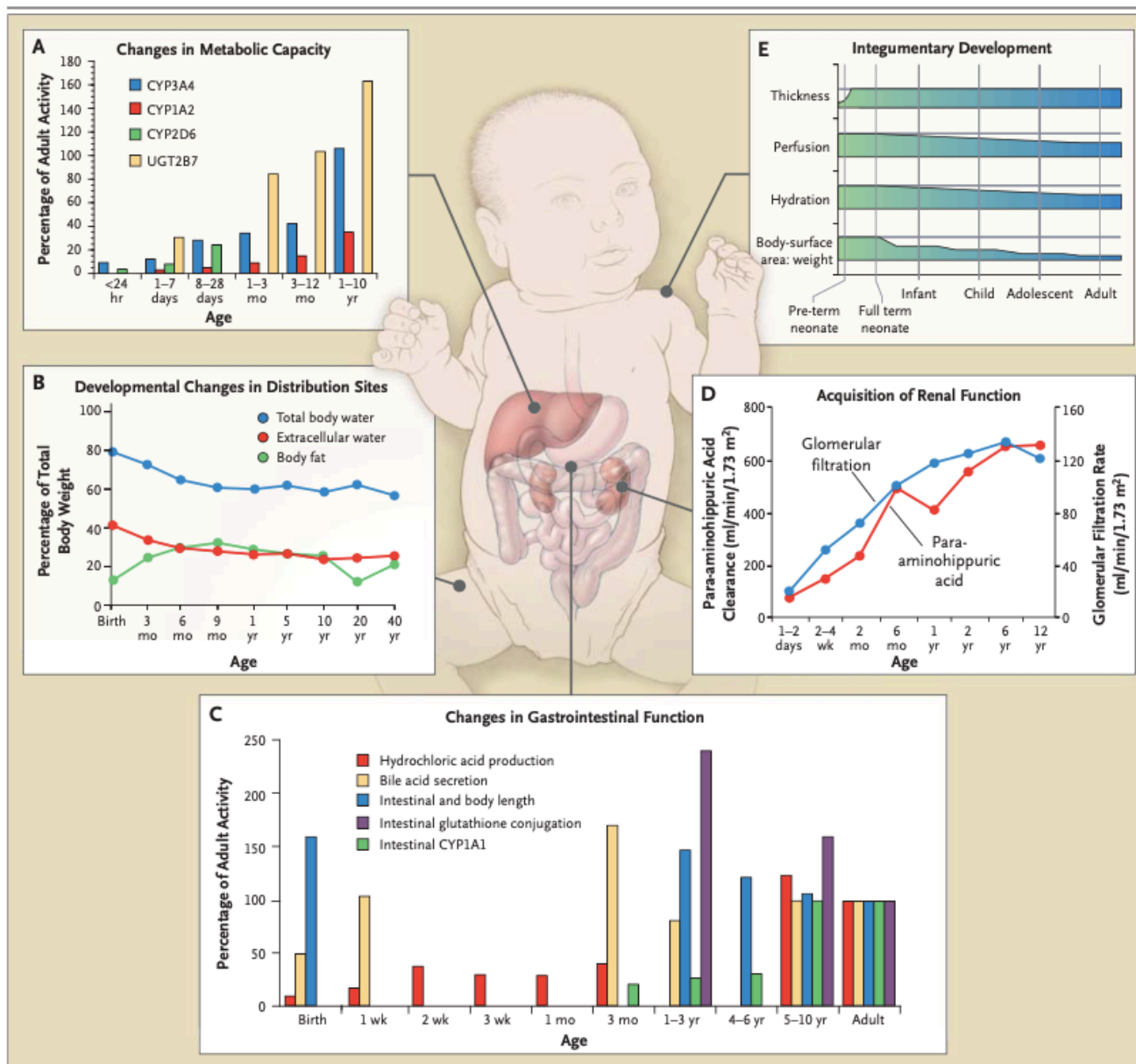


Figure 3. Changements développementaux des facteurs physiologiques qui influencent l'élimination des médicaments chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

### **c. Métabolisme**

Le métabolisme d'un médicament est sa biotransformation dans l'organisme en métabolites actifs ou inactifs grâce à des systèmes enzymatiques qui eux aussi vont être modifiés au cours de la croissance (10).

La métabolisation comprend deux phases : la phase I de détoxification faisant entrer en jeu les cytochromes (3A,2B,2D,1A) et la phase II de conjugaison avec un substrat endogène (glucurono-conjugaison, glutathion-transférase) ; qui seront immatures à la naissance (12). La population pédiatrique est donc grandement exposée à une toxicité médicamenteuse du fait de cette immaturité qui entrainera l'augmentation de la demi-vie d'un médicament par exemple ou encore une diminution de sa clairance. Par conséquent, pour certains médicaments et jusqu'à un certain âge, il sera nécessaire d'espacer les doses ou de les diminuer afin d'éviter tout risque d'accumulation ou d'intoxication (13).

En fonction des molécules, on peut aussi se trouver face à des demi-vies diminuées, en effet au cours des premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson jusqu'à dépasser celle de l'adulte. Ainsi, la clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie d'élimination est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte, d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale.

Selon les cytochromes concernés, la maturation sera atteinte à un âge variable (3) et certains ne seront matures qu'au moment de la puberté. C'est pour cela que certaines molécules seront contre-indiquées jusqu'à un certain âge, c'est le cas de la codéine par exemple. En effet, avant 12 ans le cytochrome CY2D6, qui va permettre de métaboliser la codéine en morphine, aurait une activité variable chez les enfants, entraînant des risques de surdosage pour cette population (14).

#### d. Élimination

L'élimination correspond à l'excrétion du médicament de l'organisme. La plupart des médicaments, particulièrement les médicaments hydrosolubles, sont éliminés par les reins dans l'urine (10).

Elle se déroule selon trois processus : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. Les deux premiers processus atteignent leur maturation complète vers l'âge de 3 ans. La réabsorption tubulaire n'est complète qu'à partir de l'âge de 2 ans.

La clairance de la créatinine est de 2-4 mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez le nouveau-né en comparaison avec celle de l'adulte qui est de 100-120 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, qui sera atteinte vers la première année de vie (10).

Pour la population pédiatrique de moins d'un an, il faudra être vigilant face aux médicaments ayant une excrétion rénale importante étant donné que la fonction rénale ne sera pas totalement mature. Cela aura pour conséquence une augmentation du temps de demi-vie du médicament et donc une potentielle toxicité de celui-ci. On peut citer en exemple les molécules telles que les aminosides, les pénicillines ou les céphalosporines.

Afin de suivre l'évolution de la fonction rénale en pédiatrie, on utilisera la formule de Schwartz qui a été simplifiée et réajustée aux nouvelles méthodes de mesure de la créatininémie en 2009, pour le calcul de la clairance de la créatinine (15) :

$$\text{DFGe (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{taille (en cm)} \times 36,5 / \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/L)}$$

Ou

$$\text{DFGe (mL/min/ 1,73m}^2\text{)} = \text{taille (en cm)} \times 0,413 / \text{créatininémie (en mg/dL)}$$



La croissance staturo-pondérale et les phénomènes de maturation sont donc des éléments clés à prendre en compte lors de la prescription et de l'administration des médicaments. De ce fait, la population pédiatrique aura une sensibilité accrue à certains médicaments, ce qui pourra également mettre en évidence des particularités pharmacodynamiques.

### 3. Particularités pharmacodynamiques

La pharmacodynamie représente l'influence du médicament sur l'organisme, on trouvera d'une part les effets thérapeutiques, c'est-à-dire l'efficacité, et d'autre part les effets indésirables, c'est-à-dire la toxicité du médicament. Les paramètres pharmacodynamiques vont aussi dépendre de la pharmacocinétique, ainsi, cette dernière étant influencée par la croissance de l'enfant, une attention particulière devra être portée à la pharmacodynamie de chaque médicament prescrit en pédiatrie. (13)

Les particularités pharmacodynamiques pourront être mises en évidence par la survenue d'effets indésirables liés à des immaturités des récepteurs et des organes cibles des molécules. On comprend ainsi la sensibilité particulière de la population pédiatrique à certains médicaments, de part ces phénomènes de croissance et de maturation.

On retrouvera entre autres les retards de croissance induit par les corticoïdes, la dyschromie dentaire associée au cyclines, le syndrome de Reyes lié à la prise d'aspirine, l'épaississement des os longs et l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison avec les quinolones, macrolides et les rétinoïdes(13).

Face à cela l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) a mis en place différents outils pour sécuriser les prescriptions en pédiatrie,

notamment la réévaluation de certains médicaments déjà couramment prescrits. En 2011, elle décide de contre indiquer chez l'enfant de moins de deux ans des médicaments antitussifs antihistaminiques H1 de 1ère génération et le fenspiride utilisés dans le traitement de la toux (16). En effet, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché a estimé que le rapport bénéfice/risque des antihistaminiques H1 de première génération dans le traitement de la toux, était défavorable chez le nourrisson. Ces médicaments ont été associés dans certains cas à des complications neuropsychiatriques (ex : convulsions) ou des dépressions respiratoires lors de leur utilisation chez les enfants. Il existe en particulier, un risque de potentialisation de l'effet sédatif chez le nourrisson qui pourrait être délétère en cas d'encombrement bronchique. Il en est de même pour l'utilisation avant 30 mois ainsi que chez les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions, des dérivés terpéniques, présents dans les suppositoires, contre-indiqués par l'ANSM et l'EMA en raison du risque d'atteinte neurologique (17).

En 2014, l'EMA (European Medicine Agency) a réévalué le rapport bénéfice/risque de la dompéridone (Motilium®) chez l'enfant de moins de 12 ans. Les études d'efficacité n'ayant montré aucune différence d'efficacité par rapport au placebo, et face aux effets indésirables cardiaques potentiels de ce médicament, l'ANSM a décidé de restreindre la prescription de dompéridone aux patients de plus de 12 ans (18).

Suite à une enquête de pharmacovigilance, les mucolytiques, mucofluidifiants et l'Helicidine® ont aussi fait l'objet d'une contre-indication par l'ANSM pour les enfants de moins de 2 ans, du fait du risque que présente ces médicaments d'aggraver l'encombrement bronchique chez les nourrissons (19).

En 2021, l'ANSM émet une autre alerte concernant l'utilisation de diosmectite chez l'enfant de moins de 2 ans (20). Il a été demandé aux laboratoires commercialisant des médicaments à base d'argile de s'assurer de l'absence de risque de passage de

plomb dans le sang chez les patients, mais ce risque n'a pu être écarté pour les enfants de moins de 2 ans, les exposant à un risque de saturnisme.

Ces particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent être prises en considération lors de la prescription d'un traitement chez l'enfant notamment lorsque celui-ci est prescrit hors AMM.

## 4. Essais cliniques et règlement européen

Pour être commercialisée une spécialité pharmaceutique doit obtenir au préalable une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour cela, le laboratoire pharmaceutique constitue un dossier comportant des données d'efficacité et de sécurité pour une indication spécifique, appuyées par des essais cliniques menés chez l'homme selon des normes internationales (21).

On retrouve un manque d'essai clinique dans la population pédiatrique, qui est principalement justifié par l'aspect éthique, un retour d'investissement insuffisant pour les laboratoires et la complexité de cette population. En effet, comme expliqué précédemment, des essais pour chaque catégorie d'âge seraient nécessaires étant donné les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques importantes tout au long de la croissance (22).

L'ANSM s'est cependant engagée à promouvoir les essais cliniques chez l'enfant grâce au Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) et au Règlement Pédiatrique Européen mis en place en 2007. Ainsi ces PIP sont obligatoires :

- Avant toute demande d'AMM

- Avant toute demande modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration
- Lors d'une demande d'un « pediatric-use marketing authorization » qui sont des AMM pour les médicaments destinés exclusivement à la pédiatrie (22).

Le but étant de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique et de s'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches cliniques de qualité sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles ou nocifs.

La Commission Européenne a publié en 2017 un rapport d'examen sur les dix années depuis la publication du PIP, et ce dernier a montré qu'entre 2007 et 2016, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique (nouvelles autorisations de mise sur le marché et nouvelles indications) ont été autorisés et plus de 1000 PIP ont été approuvés en 2017. Le nombre médicaments disponibles en 2017 s'est vu augmenté de l'ordre de 5 à 10 % (23).

Toutefois, une AMM approuvée en pédiatrie ou un ajout d'informations pédiatriques sur les Résumés des Caractéristiques Produits (RCP) préexistants ne veut pas dire une disponibilité immédiate du médicament pour tous les patients.

Ainsi, malgré ces mesures mises en place par l'ANSM, on retrouve encore au quotidien des prescriptions hors AMM en pédiatrie.

## 5. Prescriptions hors AMM

Les prescriptions hors AMM représentent 30% des prescriptions en ville en pédiatrie (24).

Lors d'une étude menée sur les caractéristiques des prescriptions hors AMM en pédiatrie dans les cabinets de médecine générale, 37% des patients aurait reçu au moins une prescription hors AMM. Parmi les raisons pour lesquelles la prescription était hors AMM, on retrouve : indication non approuvée, dosage inférieur, dosage supérieur, voie d'administration incorrecte, contre-indication ou aucune d'information pour la population pédiatrique dans le RCP (25).

D'après les données fournies par l'Assurance Maladie de la région Midi-Pyrénées, les catégories de médicaments suivantes ont été prescrites hors AMM chez les enfants car elles étaient prescrites en dehors des indications pour lesquelles elles avaient obtenues l'autorisation de mise sur le marché : décongestionnants nasaux (tioxorcotol, tuaminoheptane : Pivalone® ou Rhinofluimicil®), antihistaminiques H1 (mequitazine, desloratadine), corticostéroïdes (bétaméthasone, prednisolone). De même, on retrouve également des médicaments prescrits pour une catégorie d'âge pour laquelle l'AMM n'a pas été approuvée, c'est notamment le cas des anti-inflammatoires en topique, analgésiques, anti-diarrhéiques (racécadotril) (25).

L'absence d'AMM est liée à une insuffisance d'évaluation des médicaments, on la retrouve de manière d'autant plus marquée que la pathologie est rare. En pédopsychiatrie par exemple, du fait du manque de recherche et d'études menées dans cette population, la prescription de psychotropes hors AMM est devenue une pratique presque courante. Lors d'une étude menée dans un hôpital pédiatrique français en 2006, il a été recensé que 68% des prescriptions de psychotropes étaient

faites en dehors du cadre de l'AMM (26). Ces usages hors AMM exposent les enfants à un risque accru d'erreurs d'administration.

Dans la population pédiatrique, les posologies doivent être précises, elles sont généralement calculées individuellement en se basant sur l'âge du patient, son poids et sa clinique, ce qui expose également à un plus grand risque d'erreurs de dosage. Même si la plupart des erreurs concernent la voie injectable, on note aussi des erreurs liées au reconditionnement du médicament dont la forme galénique n'était pas adaptée à la population pédiatrique pour administrer la posologie adéquate (24).

Les médicaments ayant une posologie et une galénique adaptée à la population pédiatrique doivent être prescrits en priorité.

Les contre-indications de certains médicaments dans la population pédiatrique peuvent avoir différentes causes, c'est ce que va permettre au prescripteur de prendre la décision de prescription (27) :

- Contre-indication fondée sur la galénique : par exemple un comprimé à avaler pour un enfant de moins de 6 ans, le prescripteur expose l'enfant à un risque de fausse route.
- Contre-indication liée au fait que le médicament n'ait pas été évalué chez l'enfant. Cela sous-entend alors un manque de preuve d'efficacité et constitue une contre-indication relative car le prescripteur devra justifier, en cas d'effets indésirables, l'intérêt attendu à partir de critères scientifiques
- Contre-indication liée à l'absence de posologie pédiatrique. La dose est à ce moment-là souvent calculée à partir de la dose adulte et rapportée au poids ou à la surface corporelle.

Lors d'une étude menée à partir de la base de données de la caisse d'Assurance Maladie et basée sur les prescriptions remboursées provenant de cabinets en ville sur

deux mois chez des enfants de moins de 16 ans, il a été démontré que le taux de prescriptions de médicaments contre-indiqués augmentait avec l'âge des patients, alors que le taux de prescriptions hors AMM diminuait avec l'âge (28). Les classes thérapeutiques les plus prescrites, bien qu'étant contre-indiquées pour cette classe de patients, étaient les médicaments systémiques pour les symptômes ORL et les topiques.

Les médicaments les plus fréquemment prescrits malgré leur contre-indication parmi les médicaments utilisés pour la sphère ORL sont les vasoconstricteurs, les AINS parmi les topiques, la loratadine parmi les anti H1 et le lopéramide en suspension orale parmi les anti-diarrhéiques. Les raisons relevées pour lesquelles ces molécules étaient contre indiquées à cette population sont :

- Effets toxiques
- Données insuffisantes
- Formulation inadaptée
- Dosage non adapté

L'utilisation de médicaments destinés à la population adulte a pour conséquence l'administration de médicaments ayant des formulations inadaptées à des enfants.

Ainsi, pour une prise en charge adéquate des patients en pédiatrie, il est nécessaire de prendre en compte cette problématique, et ce en s'assurant de l'obtention d'une efficacité thérapeutique et de la bonne observance du traitement.

## **II. LES PROBLÈMES LIÉS AUX FORMES GALÉNIQUES ADMINISTRÉES À L'ENFANT**

Les formes médicamenteuses disponibles en pédiatrie sont diverses mais la voie orale reste l'administration privilégiée chez l'enfant. On retrouve les formes orales solides et liquides bien qu'en pédiatrie, et en particulier pour les enfants de moins de 6 ans, les formes orales solides ne sont pas toujours envisageables car elles présentent un risque de fausse route pour l'enfant. Pour répondre aux besoins en pédiatrie, il est nécessaire de choisir une forme galénique adaptée en tenant compte de la posologie adéquate pour assurer le succès de l'administration et donc du traitement.

Lors de la prise en charge de l'enfant, on va se heurter à plusieurs contraintes notamment les modalités d'utilisation des médicaments, le manque d'informations concernant cette population dans les RCP ainsi que le manque de spécialités adaptées disponibles.

### **1. Différentes formes orales disponibles**

On distingue les formes orales solides et les formes orales liquides.

#### **a. Les formes orales solides : Les comprimés, gélules, comprimés effervescents orodispersibles, les poudres et granulés**

Les comprimés sont obtenus par compression de poudre. Pour contribuer à sa bonne conservation, et éventuellement masquer un goût, le comprimé est le plus souvent entouré d'une pellicule ou d'un enrobage (comprimé pelliculé ou enrobé). Une barre de sécabilité est parfois présente pour permettre de prendre un demi-comprimé.



Le comprimé effervescent et le comprimé dispersible doivent être dissous dans un demi-verre d'eau. Le comprimé sublingual (ou lyoc) doit être placé sous la langue, où il se dissout rapidement.

Pour une administration à l'enfant, en fonction des études réalisées par l'industriel ou de la littérature, les comprimés peuvent être coupés, écrasés et dispersés dans un liquide (29).

Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure. Elles renferment une dose unitaire de principes actifs et d'excipients sous forme de poudre, de micro-granules gastro-résistantes ou à libération prolongée. Certaines gélules peuvent être ouvertes et administrées sous forme de poudre (29).

Il est important de savoir que pour les comprimés et les gélules, le laboratoire a pour obligation de garantir la dose de principe actif délivrée par unité de prise mais pas celle de tester l'homogénéité de la répartition du principe actif au sein de celle-ci. Ainsi, sauf mention contraire de l'industriel, le fractionnement ne garantit pas la dose administrée et peut être responsable d'un sous ou surdosage (30).

Face à cela, différents outils sont maintenant disponibles pour sécuriser l'administration et assurer une bonne efficacité du médicament : depuis 2015, une liste nationale des médicaments écrasables est mise à disposition, produite par l'Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) en partenariat avec la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (31).

Les poudres ou granulés peuvent être administrées directement dans la bouche ou après dispersion dans une petite quantité de liquide ou d'aliment solide. L'administration sous forme solide ne sera envisageable qu'à partir du moment où le nourrisson sera capable d'avaler une alimentation solide (32). Le laboratoire doit

théoriquement fournir la liste des aliments liquides et solides compatibles ainsi que les données de stabilité.

**b. Les formes orales liquides : solutions buvables, sirops, suspensions buvables**

Les solutions buvables sont définies par la Pharmacopée Européenne, comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté dans l'eau (33). Les volumes de dilution doivent être les plus faibles possibles pour assurer l'administration de la dose totale et éviter un sous-dosage.

Les suspensions buvables sont des préparations liquides obtenues par dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides dans un solvant aqueux (33). Elles assurent la dispersion de principes actifs de mauvais goût et la mise en suspension de molécules peu solubles dans l'eau. Elles nécessitent d'être accompagnées d'informations concernant les modalités d'agitation avant administration (30).

Les sirops sont des solutions sucrées de consistance visqueuse. De par leur teneur en sucre, les sirops sont à éviter dans les traitements de pathologies chroniques car elles favorisent le risque cariogène et sont à exclure pour les patients diabétiques (32).

## 2. Formes orales en fonction de l'âge

Pour choisir la forme pharmaceutique la plus adaptée à l'enfant il faut prendre en considération son âge et sélectionner celle qui permettra une administration simple et sécuritaire. L'EMA a réalisé une enquête en 2006 (30) afin de déterminer la forme pharmaceutique à utiliser en fonction de l'âge. Les résultats de l'enquête sont résumés dans le tableau suivant.(30)

Tableau 1. Adaptation des formes pharmaceutiques orales en fonction de l'âge

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

### 3. Avantages et inconvénients de la forme orale

#### a. Tableau comparatif

Afin de comprendre la complexité et les challenge de la forme orale en pédiatrie, comparons ses avantages et inconvénients (30) (34) :

*Tableau 2. Tableau comparatif des formes orales en pédiatrie*

<b>Voies d'administrations et formes galéniques</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Formulation liquide</b>	Acceptabilité, flexibilité des doses, facilité d'administration.	Volume d'administration < 5 mL pour les moins de 5 ans.  Présence d'excipients à effet notoire et conservateurs, permettant la stabilité et de masquer le goût. (35)
<b>Suspensions buvables</b>	Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité	Agitation avant emploi pour assurer l'homogénéité.  Risque de sous et surdosage en cas d'agitation inadéquate ou mauvaise reconstitution.
<b>Solutions buvables</b>	Meilleure uniformité, flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité	Instabilité potentielle des formes multi doses. Dispositif d'administration inadapté.
<b>Sirops</b>	Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité	Contenance en sucre
<b>Gouttes</b>	Utile pour administrer de petites doses, de petits volumes, acceptabilité.	Non applicable aux principes actifs à marge thérapeutique étroite.

<b>Formes effervescentes, solubles et dispersibles</b>	Meilleure stabilité avant reconstitution	Dissolution ou dispersion dans un liquide avant administration. Grand volume de liquide + volume de rinçage nécessaire. Apports en électrolytes pour les formes effervescentes.
<b>Formulation solide</b>	Meilleure acceptabilité de principes actifs au goût amer. Possibilité d'administrer avec des aliments ou des liquides	Impossibilité d'administrer sous forme intacte avant 6 ans
<b>Comprimés</b>	Potentiellement utilisables chez les enfants qui peuvent déglutir des formes solides, selon la taille du comprimé et la co-administration avec des aliments. Possibilité de les couper ou broyer dans certains cas.	Risques associés à l'écrasement /au broyage des comprimés, pour le parent / le soignant. Dose administrable moins flexible. Acceptabilité moindre de principes actifs amers
<b>Gélules</b>	Peuvent être administrées intactes ou ouvertes selon la capacité de déglutition	Incapacité d'avaler la forme intacte avant 6 ans. Risques associés à l'ouverture des gélules, pour le parent / le soignant. Dose administrable moins flexible. Acceptabilité moindre de principes actifs amers.
<b>Poudre, granulés, mini-comprimés</b>	Potentiellement utilisables chez les nouveau-nés selon la taille du comprimé et la co-administration avec des aliments	Nécessité de déglutir une forme solide avec risque d'étouffement et de fausse route
<b>Orodispersibles et gommes à mâcher</b>	Peuvent être dispersés dans un liquide avant administration. Bonne acceptabilité	Risque d'étouffement et de fausse route.

## **b. L'acceptabilité**

L'acceptabilité d'un médicament est susceptible d'avoir un impact sur l'observance du traitement et donc sur son efficacité : elle va dépendre des caractéristiques du médicament et du patient. Les enfants diffèrent des adultes en termes d'acceptabilité des médicaments et nécessitent donc des considérations particulières. (36)

Le goût est essentiel pour l'acceptation du traitement par les enfants, qui ont une tolérance plus faible que les adultes aux goûts désagréables. Concernant le médicament, des facteurs comme la palatabilité, la texture, l'apparence, le volume à administrer et la posologie, le dispositif d'administration, le conditionnement peuvent influencer l'observance. Elle doit être étudiée au cours du développement d'un médicament et testée chez les enfants par des méthodes appropriées (34).

## **c. La palatabilité**

La palatabilité est un facteur clé de l'acceptation d'une forme orale par l'enfant. Elle est définie par le ressenti en termes de goût, d'arrière-goût, de saveur et de texture. Elle dépend du principe actif et elle va influencer sur la facilité avec laquelle les parents seront capables d'administrer le médicament à l'enfant (37). Les comprimés et les gélules sont généralement plus agréables au goût que les liquides ou les suspensions car la pellicule et l'enrobage permettent de masquer le goût amer, cependant ces formes galéniques solides ne sont pas applicables pour les enfants de moins de six ans.

Par conséquent, le choix de la galénique appropriée permet une bonne observance et un succès du traitement et est à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement (38). Par exemple, la forme choisie pour un traitement chronique doit avoir

un goût neutre pour ne pas dégoûter le patient, et ne pas être trop attractif pour éviter une consommation récréative à risque d'intoxication.

#### **d. L'administration**

En pédiatrie, lors de l'administration d'une forme orale, plusieurs facteurs sont à considérer. Tout d'abord en ce qui concerne le dispositif d'administration, s'il permet ou non de réaliser la posologie prescrite et les manipulations à réaliser en amont, telles que la reconstitution, qui doivent être simples et accessibles à tous. Un médicament en pédiatrie devrait pouvoir s'administrer sans le mélanger à des aliments, mais étant donné la particularité de la population concernée, la modification de la galénique de la forme commercialisée est fréquente, par exemple en broyant ou en dispersant une forme orale solide. Il est donc nécessaire que cette possibilité soit étudiée par le fabricant afin d'éviter toutes interactions ou incompatibilités, ce qui n'est pas toujours le cas en pratique courante (39).

Le volume administré avec les formes orales liquides est aussi important à prendre en compte. En effet, au long cours, le volume et la fréquence d'administration peuvent réduire l'acceptabilité par les patients, particulièrement chez les enfants poly-médiqués ou pour un traitement chronique. L'EMA recommande des limites de volume par dose de moins de 5 ml pour les enfants de moins de 5 ans, et moins de 10 ml pour les plus âgés (32). Pour cela, pour une même spécialité il existera différentes concentrations de formulation liquide, c'est le cas par exemple de la Josacine® disponible en suspension buvable à 125, 250 et 500mg/ml, afin d'éviter un volume trop important à administrer à l'enfant (40).

## 4. Dispositifs d'administration des formes orales liquides

Les formes orales les plus fréquemment prescrites en pédiatrie restent les formes orales liquides, notamment le paracétamol, l'ibuprofène et l'amoxicilline (25). Ce sont des formes liquides qui nécessitent l'utilisation d'un dispositif d'administration telles que les pipette doseuses graduées en kilogrammes, les pipettes doseuses graduées en millilitres, les pipettes comptes gouttes, les gobelets doseurs, les cuillères doseuses (figure 5). De par la variété des nombreux dispositifs d'administrations différents, le patient est exposé à des erreurs d'administrations liés au mélange de pipettes de chaque médicament.

La plupart des formes orales liquides en France sont disponibles avec des seringues doseuses ou des cuillères mesures. Il est important de connaître les limites à une bonne utilisation de cette forme galénique.

A titre d'exemple, plusieurs présentations d'ibuprofène sont disponibles en France, AdvilMed®, Antarène®, NurofenPro®, Ibuprofène Mylan®. Elles ont la même concentration en solution, cependant la dose délivrée par chaque graduation en dose-kg va varier entre les différentes présentations, d'où l'importance de souligner que les seringues doseuses ne sont pas interchangeables entre les présentations (40). La posologie maximale étant de 30 mg/kg/jour, pour les spécialités délivrant 10 milligrammes par dose-poids, les prises devront être réparties trois fois par jour. L'AdvilMed® permet une délivrance 7,5 milligrammes par dose poids, la posologie sera répartie en 4 prises par jour.

De même, pour un même nom commercial, des pipettes différentes peuvent être retrouvées selon les présentations, c'est le cas pour le Keppra® (lévétiracétam) : avec



les flacons de 300 mL on retrouve une seringue doseuse de 10 mL graduée tous les 0,25 mL, et avec les flacons de 150 mL, une seringue de 3 mL graduée tous les 0,1 mL ou une seringue de 1 mL graduée tous les 0,05 mL.(40) L'EfferganMed® 30mg/ml en solution buvable pédiatrique est disponible avec deux dispositifs différents, l'un avec une pipette doseuse, l'autre avec une cuillère doseuse [38]. Les deux permettent une administration par dose poids mais les deux dispositifs ne sont pas interchangeables, ce qui constitue un risque d'erreur considérable si les parents ont un ancien flacon contenant une pipette doseuse et qu'ils l'utilisent avec le flacon fourni avec la cuillère doseuse.

La posologie devra être en adéquation avec le dispositif d'administration qui accompagne la spécialité prescrite afin d'assurer le respect de la dose prescrite. Cependant, en fonction des spécialités, il peut exister des incohérences entre l'unité de dosage prescrite et le dispositif d'administration.

Par exemple, pour des spécialités telles que l'Amoxicilline accompagnées d'une cuillère mesure graduée à 1,25 ml, 2,5ml et 5ml, la posologie retrouvée sur les prescriptions sera exprimée en cuillère mesure matin et soir, une cuillère mesure correspond en fait à 5 ml qu'il faut compléter jusqu'au trait indiquant 5 ml sur la cuillère. Cette formulation de prescription peut prêter à confusion pour les parents qui ne comprennent pas forcément que la dose à administrer doit être précise et correspondre au trait indiqué sur la cuillère (42) (figure 5). On retrouve aussi des prescriptions en milligrammes avec un dispositif en millilitres, il est alors important pour l'enfant que le pharmacien fasse la conversion pour que le parent puisse donner la bonne dose (figure 9).

De même, dans certaines prescriptions les doses seront exprimées en gouttes alors que le dispositif permet de délivrer uniquement des ml. C'est le cas pour le Célestène® en flacon liquide, la pipette est graduée en millilitres tandis que les prescriptions par les pédiatres ou médecins peuvent se faire en gouttes. Les génériques Bétaméthasone quant à eux proposent une pipette graduée en gouttes. Ainsi, en fonction de la spécialité délivrée, il y a un risque de confusion exposant à risque d'erreur médicamenteuse. Il est donc nécessaire pour le pharmacien d'intervenir lors de chaque prescription de forme liquide pour présenter le dispositif d'administration et la marche à suivre.

On peut aussi citer l'exemple du Zinnat® 125 mg/5 ml, suspension buvable enfants et nourrissons, qui depuis juin 2022, est délivré avec une nouvelle seringue doseuse pour administration orale graduée en millilitres et non plus en kilogrammes. L'ANSM a donc appelé les professionnels de santé à indiquer la posologie en ml, et les parents à être attentifs aux règles d'administration (43). Ce changement de graduation du dispositif d'administration résulte d'une harmonisation dans toute l'Europe des autorisations de mise sur le marché pour cet antibiotique, car les pays disposaient de seringues différentes.

Face aux particularités des dispositifs d'administrations et suite à plusieurs signalements de risques d'erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs d'administration inadaptés, l'ANSM a créé la campagne « Ne vous mélangez pas les pipettes » en 2013 (44), pour sensibiliser sur la nécessité d'utiliser le dispositif d'administration fourni avec la solution buvable concernée, et ce, de manière à administrer le médicament à la posologie prescrite.

Dans le cadre de l'objectif de la loi de santé publique de réduire les événements indésirables liés aux médicaments (votée en 2004) (45), l'ANSM a mis en place en 2005 une cellule dédiée au recueil et à la gestion des erreurs de médicaments (EM) ou d'erreurs potentielles liées au conditionnement, à l'étiquetage ou au nom du médicament, et permettant d'assurer le suivi de celles pouvant présenter un risque pour la santé publique (46). Le "Guichet des erreurs médicamenteuses" permet aux professionnels de santé de signaler directement à l'ANSM, les erreurs médicamenteuses sans effets indésirables ou quasi-accidents en plus des signalements par la pharmacovigilance.

En 2011 et 2012 respectivement 1 734 et 1 589 erreurs médicamenteuses ont été recueillies. Les erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans. L'analyse des signalements met en cause les administrations du médicament A avec le dispositif d'un médicament B, l'incompréhension des prescriptions avec l'administration par exemple de X pipettes ou seringues au lieu de X gouttes prescrites. Les signalements remettent également en cause directement le dispositif d'administration du fait par exemple de la présence d'une double graduation ou d'un manque de lisibilité (46). La campagne rappelle notamment qu'à chaque médicament correspond son dispositif d'administration(47).

En avril 2016, l'ANSM a publié de nouvelles recommandations aux laboratoires industriels sur les dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvables multi doses(47). L'objectif était d'établir des normes sur chaque dispositif doseur associé à un médicament (dénomination du médicament sur le dispositif, graduation dans la même unité que la posologie recommandée sur le RCP...) afin de faciliter l'administration du médicament et diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses

## Différents dispositifs d'administration existent

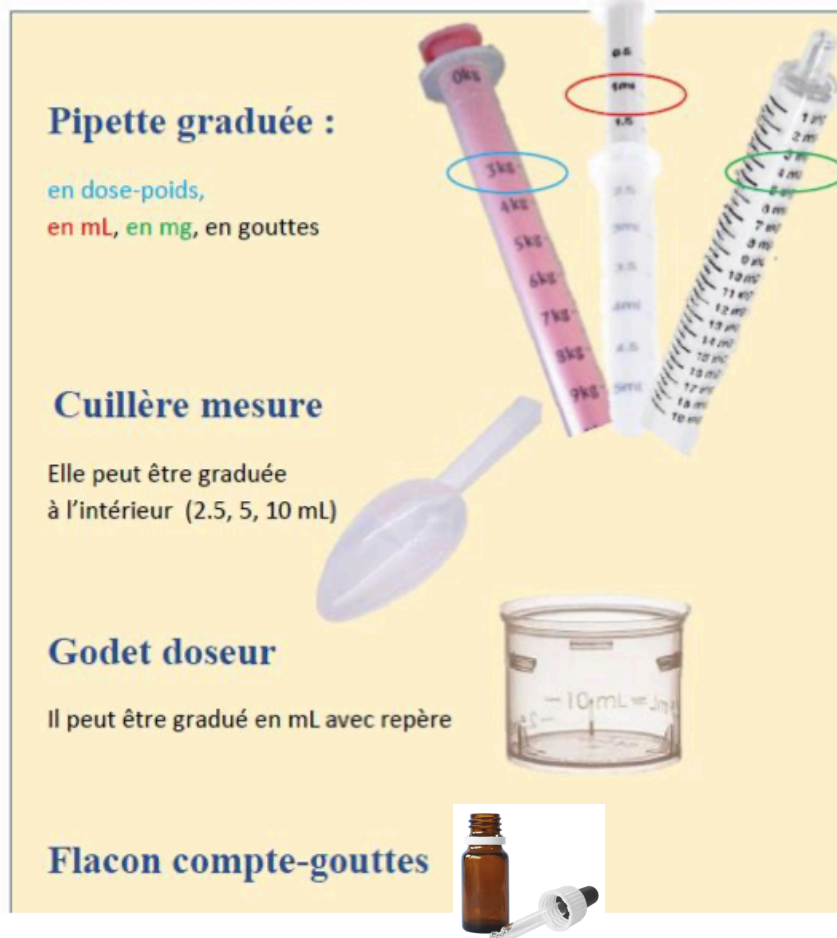


Figure 4. Les différents dispositifs d'administration  
(48)

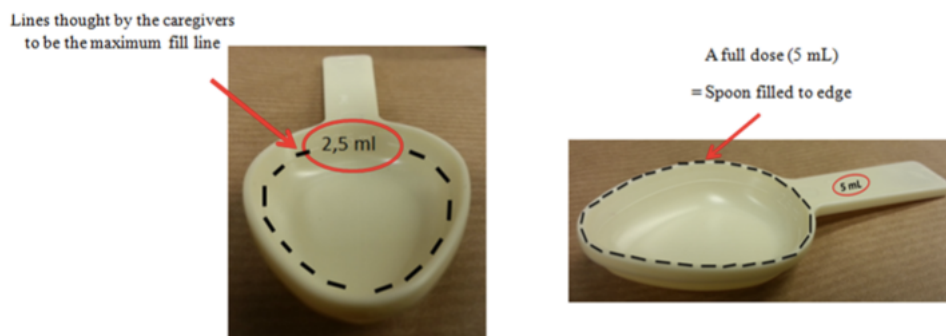


Figure 5. Graduation d'une cuillère doseuse et risques de confusion (42)

## 5. Problèmes de reconstitution

La préparation des formes orales liquides peut nécessiter plusieurs étapes : reconstitution par dilution et homogénéisation des suspensions, calcul du volume à administrer en fonction du poids de l'enfant, mesure du volume au moyen de seringues parfois graduées en dose-poids ou en ml, ou au moyen de cuillères à café ou à soupe, cuillères mesures etc. Chacune de ces étapes constituent des sources de risque d'erreurs médicamenteuses (2).

La majorité des antibiotiques oraux pour les patients en pédiatrie sont fabriqués sous forme de poudre et doivent donc être reconstitués en suspensions buvables. On peut citer parmi les principaux l'amoxicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, le céfuroxime et l'azithromycine, etc. Des erreurs peuvent survenir pendant le processus de reconstitution concernant le volume ou la température du liquide reconstitué, la durée de conservation du médicament, les conditions de stockage et le dosage qui doit être précis. Dans certains pays développés comme les États-Unis ou la Finlande, pour éviter de telles erreurs, la reconstitution des médicaments est effectuée par des pharmaciens (49).

Parmi les erreurs possibles de reconstitution, on peut citer le volume d'eau à ajouter, en effet, en fonction de la spécialité, mais aussi du laboratoire commercialisant la spécialité, les règles peuvent varier. Berthe Aucejo et al ont souligné les erreurs liées à cette particularité en étudiant la capacité des parents à reconstituer un flacon de Clamoxyl® et Josacine®. Cette étude a montré un pourcentage d'erreur considérable dans la reconstitution et la préparation des suspensions buvables par les parents (42). L'erreur principale lors de la reconstitution du Clamoxyl® portait sur l'ambiguïté du flacon. Certains flacons vont présenter une ligne incrustée dans le verre pour indiquer

le volume à ajouter, tandis que d'autres flacons indiqueront cette limite au niveau de l'étiquette apposée sur le flacon avec une flèche et un trait (figure 6 et 7) (7). Ainsi, pour une même molécule, la technique de reconstitution sera différente selon le laboratoire pharmaceutique.

C'est le cas par exemple pour l'Amoxicilline 250mg/5ml du laboratoire Biogaran® et l'Amoxicilline 250mg/ml du laboratoire Teva® (figure 6 et 7). Les parents ayant déjà reconstitués un flacon d'Amoxicilline pour leur enfant ne vont pas forcément prêter attention à cette différence s'ils sont à nouveau amenés à préparer une suspension buvable de la même spécialité mais provenant d'un laboratoire différent, ce qui peut être source d'erreur lors de la reconstitution en ajoutant trop ou pas assez de liquide et ainsi compromettre l'efficacité thérapeutique du traitement.

Des cas d'erreurs d'administration du Ciflox® en suspension buvable ont aussi été rapportées (50). La ciprofloxacine en suspension buvable contient un flacon de 15,9 g de granulés et un flacon de 86 ml de solvant avec bouchon sécurité enfant, et cuillère-mesure bleue graduée de 5 ml. La présence de deux flacons peut porter à confusion, pouvant entraîner une administration du solvant seul non reconstitué. Le Vidal ainsi que le RCP du produit rappellent les modalités de reconstitution mais il reste important de sensibiliser les parents à ce mode de reconstitution particulier qui ne nécessite pas d'ajout d'eau.

L'ANSM a publié les bonnes pratiques de reconstitution d'un médicament buvable à partir d'une poudre à destination des parents (51), mais le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer dans la capacité de ces derniers à préparer et reconstituer les formes liquides correctement.

L'impact du pharmacien a été démontré dans plusieurs études, recevoir des instructions par un pharmacien associées à la délivrance du médicament concernant la reconstitution d'une suspension buvable semble éviter de nombreuses erreurs, par rapport à la distribution de fiches explicatives ou des notices produits seules (42). Le pharmacien doit également être vigilant quant aux incohérences entre les unités de prescription et les unités du dispositif d'administration (52).



Figure 6. Flacon Amoxicilline 250mg/5ml Teva®

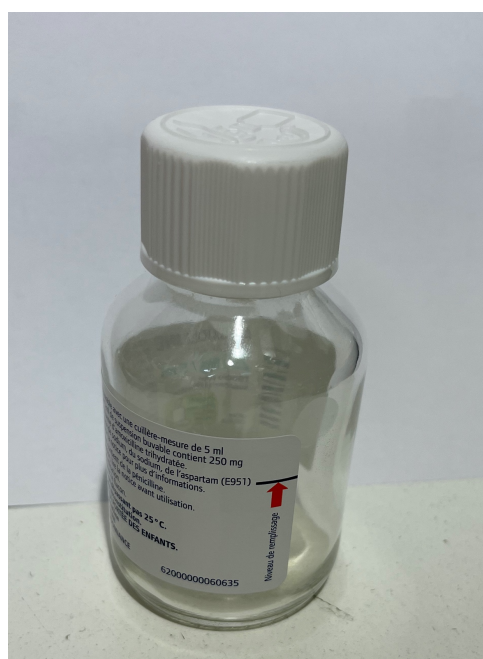


Figure 7. Flacon Amoxicilline 250mg/5ml Biogaran®

## 6. Problèmes de concentration et équivalences

Les solutions buvables en gouttes peuvent constituer un moyen utile pour administrer des médicaments à faibles doses ou en petits volumes. Étant donné le risque de compter le nombre incorrect de gouttes, d'autres dispositifs de mesure doivent être envisagés lorsque la dose comprend plus de 10 gouttes. Sauf justification contraire, les gouttes orales ne seront considérées comme acceptables que pour les

médicaments pédiatriques contenant des substances actives à large fenêtre thérapeutique (32). Tout comme les autres dispositifs d'administration, les comptes gouttes ne sont pas équivalents entre chaque spécialité.

En mars 2021, l'ANSM a alerté au sujet de la vitamine D en gouttes (53), en effet, plusieurs cas d'hypercalcémies sévères, parfois avec lithiase - néphrocalcinose nécessitant des hospitalisations chez des nourrissons, auparavant en bonne santé, ayant été exposés à une supplémentation en vitamine D sous forme de compléments alimentaires ont été rapportés (54). L'ANSM a donc appelé les professionnels de santé, ainsi que les parents à vérifier la quantité de vitamine D par goutte en fonction de la spécialité utilisée et ce surtout en cas de substitution par un complément alimentaire. A titre d'exemple :

*Tableau 3. Doses de vitamine D par goutte en fonction de la spécialité*

<b>Spécialité</b>	<b>Dose de vitamine D par goutte</b>
ZymaD®	une goutte correspond à 300 UI de vitamine D
Adrigyl®	une goutte correspond à 333 UI de vitamine D
Vitamine D3 de Pediakid®	une goutte correspond à 200 UI de vitamine D
ErgyDPLUS®	une goutte correspond à 800 UI de vitamine D

Il en est de même pour le paracétamol, largement utilisé en pédiatrie, mais avec des spécialités différentes n'ayant pas les mêmes indications de poids. Aujourd'hui en France, on retrouve les spécialités suivantes à base de paracétamol, sous forme orale liquide, à destination de la population pédiatrique.



Tableau 4. Différentes spécialités de paracétamol en fonction du poids

<b>Spécialité</b>	<b>Forme</b>	<b>Indication de poids</b>
Doliprane®	Suspension buvable 24mg/ml	De 3 à 26kg
EfferalganMed®	Solution buvable 30mg/ml	De 4 à 32kg
Dolko®	Solution buvable 30mg/ml	De 3,5 à 12kg

Ainsi, pour une même substance active, on retrouve des divergences au niveau des conditions d'emploi. Ceci peut participer à la confusion des parents, en plus du risque d'interchanger les pipettes entre les différentes spécialités et ce particulièrement dans ce contexte de tension d'approvisionnement (55).

## 7. Exemples de prescriptions incohérentes avec le dispositif d'administration

La posologie est ici exprimée en mg, l'Amoxicilline pédiatrique est disponible sous forme buvable et le dispositif d'administration permet de mesurer la posologie en millilitres. Dans ce cas, 750 mg correspond donc à 1 cuillère mesure et demi de 5ml d'Amoxicilline 500mg/ml. Lors de l'administration, si le parent souhaite se référer à la prescription, il sera difficile pour lui de comprendre les équivalences.

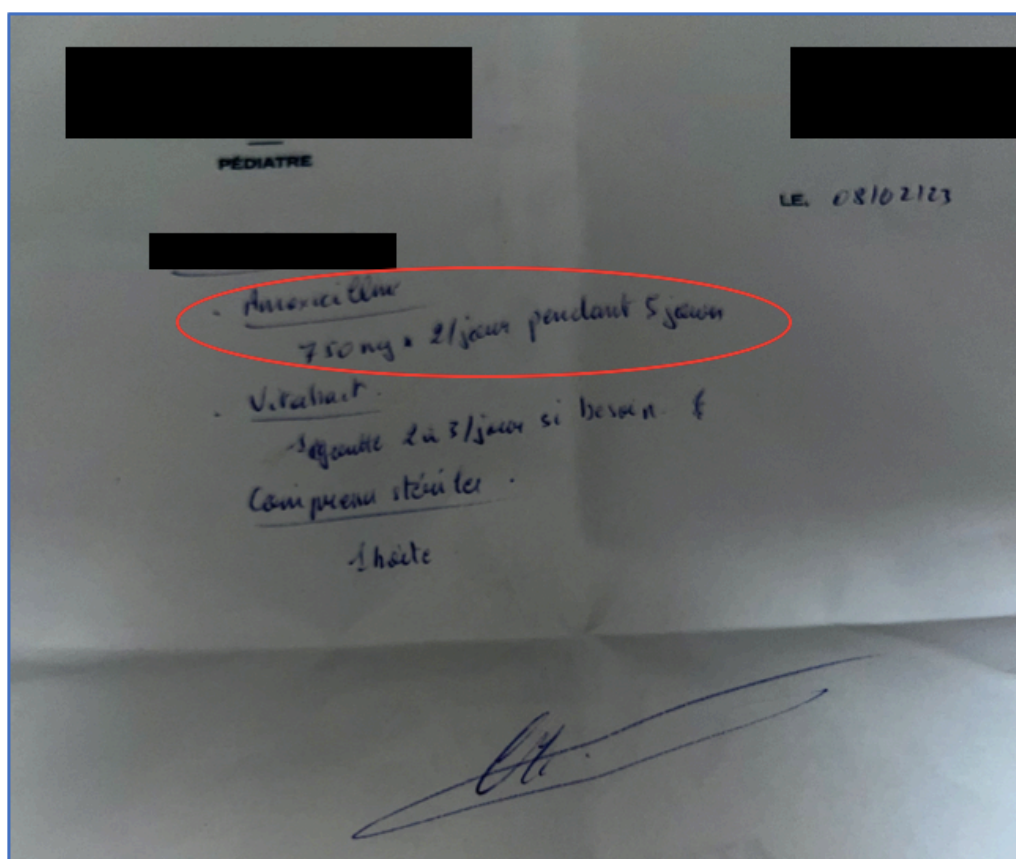


Figure 8. Posologie prescrite en mg pour un dispositif d'administration gradué en ml.

Sur ces ordonnances l'Atarax® 200ml en sirop est prescrit en dose-poids ou en mg, cependant la pipette fourni avec la solution buvable est graduée en ml

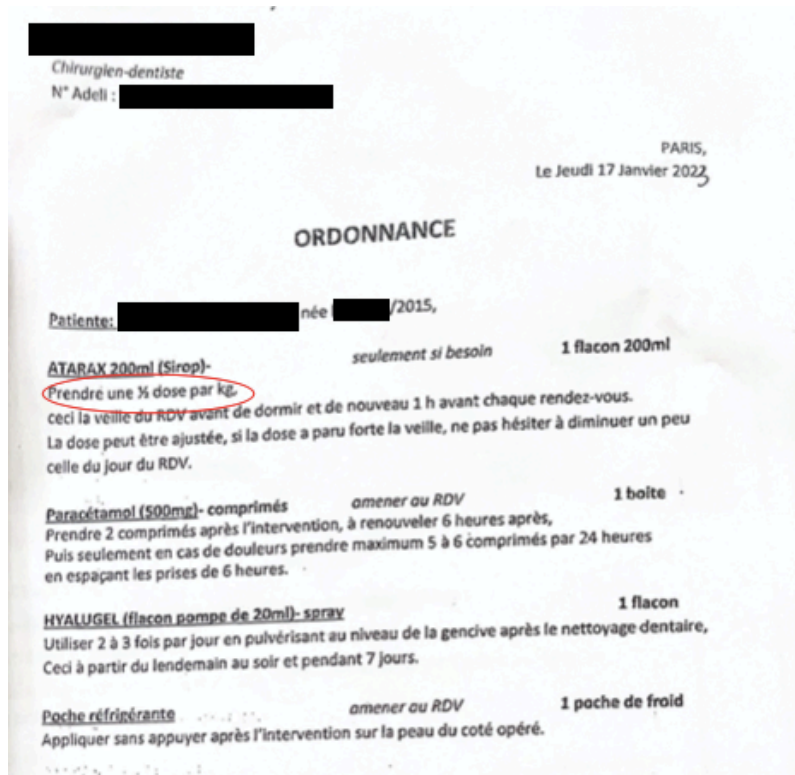


Figure 9. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml

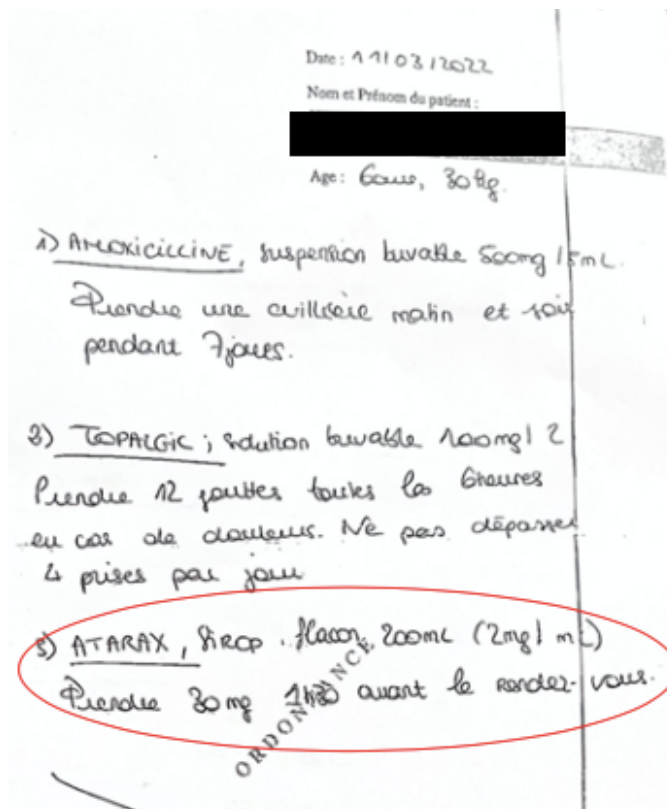


Figure 10. Posologie prescrite en mg pour un dispositif d'administration gradué en ml

L'Amoxicilline 500mg est prescrite en dose-poids ce qui n'est pas réalisable avec le dispositif d'administration (figure 11). De plus, la posologie de l'Amoxicilline varie en fonction du poids mais aussi de l'indication.

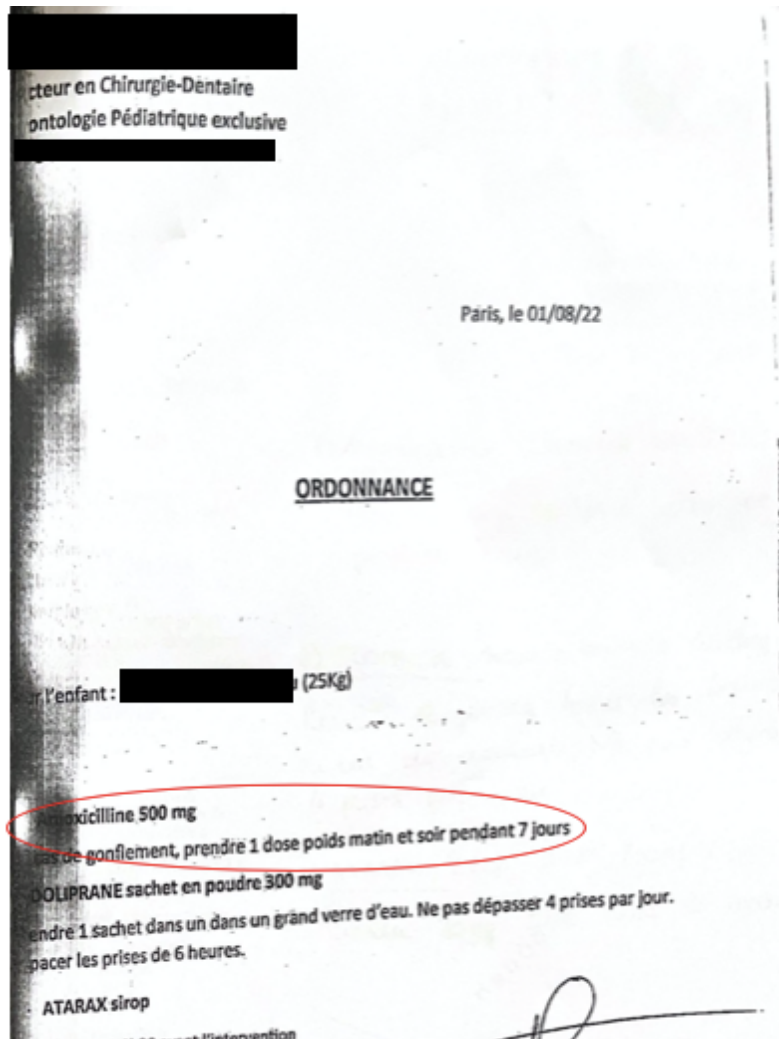


Figure 11. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml

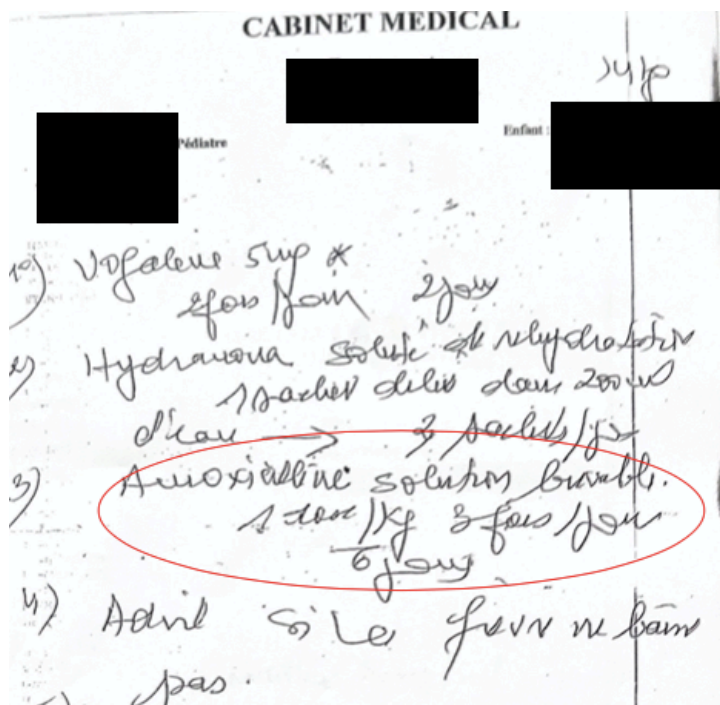


Figure 12. Posologie prescrite en dose-kg pour un dispositif d'administration gradué en ml

Ici la posologie est bien exprimée en cuillère-mesure, cependant une cuillère-mesure d'Amoxicilline 250mg/5ml ne correspond pas à la même dose qu'une cuillère-mesure d'Amoxicilline 500mg/5ml. Il y a ici un risque de confusion sur la posologie réellement prescrite, les dispositifs d'administrations n'étant pas équivalents d'une spécialité à l'autre.

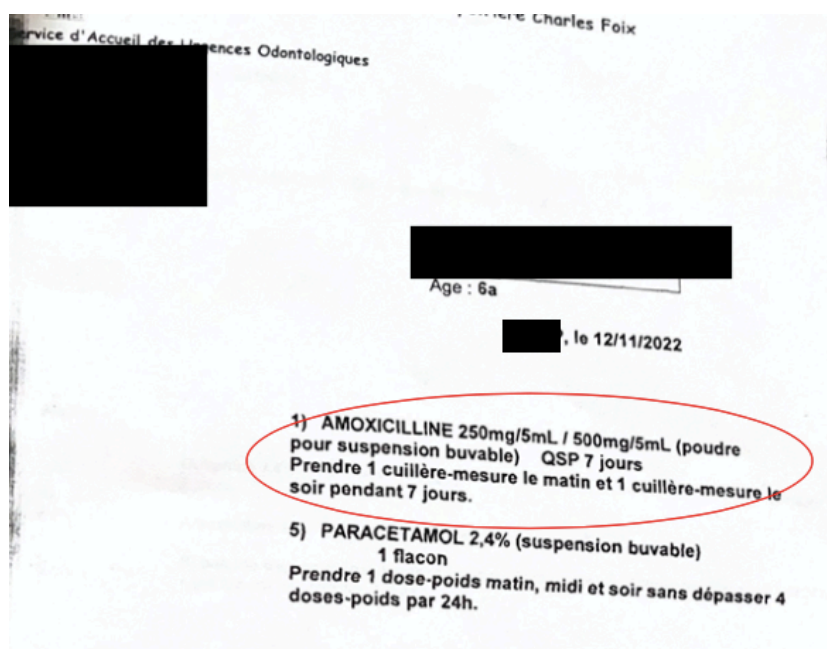


Figure 13. Ordonnance avec une même posologie pour deux spécialités différentes

La forme orale est la forme à privilégier pour la population pédiatrique du fait de sa facilité d'administration et de sa bonne acceptabilité grâce aux arômes attractifs pour les formes liquides. Elle présente cependant des contraintes et facteurs de risques non négligeables quant à la sécurité de l'enfant.

Il est ainsi nécessaire de proposer des solutions pour assurer la sécurité du patient à chaque étape du circuit du médicament.

### **III. LES SOLUTIONS POSSIBLES**

Traiter des enfants avec des médicaments nécessite un dosage précis des médicaments pour une population vaste et complexe. Avant chaque prescription pédiatrique, le prescripteur doit être capable de visualiser le médicament afin de déterminer les éventuelles difficultés d'administration.

#### **1. Les comprimés dispersibles, effervescents et oro-dispersibles**

Les comprimés dispersibles, solubles et effervescents sont des formes galéniques solides qui peuvent être dispersées ou dissoutes dans un liquide pour former une solution ou une suspension. Ces formes galéniques permettent une administration simple et sans risques à la population pédiatrique. Elles nécessitent cependant un masquage efficace du goût grâce à l'ajout d'arômes.

Les comprimés oro-dispersibles présentent l'avantage de pouvoir être administrés sans eau et grâce à leur dissolution au contact de la salive, ils ne présentent pas de risque de fausse route. Cette forme peut donc être utilisée pour les enfants de moins de six ans, par exemple le Zophren® 4mg en lyophilisat oral, indiqué pour nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois (56).

Les comprimés orodispersibles n'ont cependant pas toujours un goût agréable, les goûts de certains principes actifs étant difficiles à masquer malgré l'ajout d'arômes (ex : Solupred®).

## 2. Les nouvelles formes innovantes

Au cours des dernières années, il y a eu une réelle avancée dans le développement de formulations pédiatriques favorisées par des incitations réglementaires (36).

L'EMA impose depuis 2007 aux laboratoires pharmaceutiques d'évaluer tous les médicaments pouvant avoir une indication en pédiatrie. Dans ce contexte, le développement de médicaments chez l'adulte doit systématiquement s'accompagner de la soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du Comité Pédiatrique de l'EMA (PDCO) (22). Grâce au PIP, de nombreuses spécialités, avec une indication en pédiatrie, ont été autorisées en Europe.

### a. Les mini comprimés

Bien que la plupart des RCP ne fournissent aucune information sur la forme orale solide pour un enfant avant l'âge de six ans, l'EMA suggère que les enfants atteints d'une maladie chronique soient habitués à prendre des médicaments sous forme galénique solide dès l'âge de 3 ans (57). D'après l'EMA, l'acceptabilité de cette forme galénique solide serait conditionnée par l'âge du patient et par la taille du comprimé. Des études ont montré que l'acceptabilité par les enfants était supérieure avec l'administration de comprimés de petite taille, par rapport à l'administration d'un sirop (58).

Les mini comprimés semblent faire partie du futur des formes galéniques pédiatriques grâce à leur taille permettant une administration aux enfants de moins de 6 ans(59). On retrouve déjà des spécialités commercialisées en France sous forme de mini comprimés.

Le Slenyto® est une spécialité à base de mélatonine indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du



spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes (60).

La spécialité initialement commercialisée avec le même principe actif est le Circadin®. La taille d'un comprimé de Circadin® est de 8 mm de diamètre ce qui poussait les parents à couper le comprimé afin de faciliter sa prise, mais cette pratique empêchait de garder l'enrobage du comprimé intact, et conduisait donc à l'altération de l'effet libération prolongée attendu du médicament.

La taille d'un comprimé de Slenyto® est de 3 mm de diamètre soit environ 2,6 fois plus petit que le Circadin®. Cela en fait des mini-comprimés qui seront beaucoup plus faciles à avaler pour les jeunes enfants ce qui va considérablement améliorer l'observance et éviter les risques de fausse route.

Depuis longtemps, du fait du risque de fausse route, l'administration des formes sèches pour les moins de 6 ans était généralement contre-indiquée. Mais aujourd'hui, avec de nouvelles formes sèches telles que les micro-comprimés, on peut envisager cette forme galénique pour la population pédiatrique de moins de 6 ans.

#### **b. Les comprimés solubles : l'exemple du Kigabeq®**

Le Kigabeq® est une spécialité à base de vigabatrine indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West), le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées (61).

Il est bio équivalent au Sabril®, disponible sous forme de granulés pour forme buvable. Il est disponible sous forme de comprimé sécable soluble et propose deux dosages (100 mg et 500 mg) permettant une adaptation des doses en pédiatrie. Les comprimés doivent être dissous dans un volume petit volume d'eau équivalent à 5 ou 10 ml selon l'âge du patient.

### **3. Les médicaments en Autorisation d'Accès Précoce et Autorisation d'Accès Compassionnel**

La prescription hors AMM s'observe régulièrement en pédiatrie, elle est néanmoins de plus en plus encadrée. Ainsi, en France, pour certains médicaments un encadrement juridique est prévu en dehors du cadre de leur AMM. Les patients en situation d'impasse thérapeutique, peuvent bénéficier à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments innovants n'ayant pas encore leur AMM dans l'indication concernée. Ce sont les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). A titre d'exemple, le Slenyto®, cité précédemment, bénéficie du statut RTU depuis 2021.

L'article 78 de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2021, prévoit une refonte du système actuel de dérogation, les termes ATU et RTU ne seront donc plus d'actualité afin de simplifier et d'harmoniser les procédures, de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif (62).

Ainsi depuis juillet 2021, il existe l'Autorisation d'Accès précoce (AAP) pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée (données

cliniques disponibles ou en cours de recueil) ; et l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée sur initiative de l'ANSM, à la demande de professionnels de santé, des ministres ou sur signalements.

Voici quelques exemples d'AAC octroyés en pédiatrie :

- Dalacin 75mg/5ml granulés pour solution buvable pour les infections nécessitant la prise de clindamycine chez des patients ne pouvant pas avaler des gélules de clindamycine.(63)
- Levofloxacin 25mg/ml, solution buvable, dans l'infection nécessitant la prise de levofloxacin chez des patients ne pouvant pas avaler les comprimés et chez l'enfant ou l'adolescent en phase de croissance, en l'absence d'alternative appropriée, après avis collégial impliquant un référent en infectiologie.(64)
- Methotrexate 2mg/ml, solution buvable, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde juvénile ou traitement d'entretien d'une leucémie aigüe lymphoblastique. chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés.(65)

Ces dérogations permettent une alternative encadrée lorsque la prescription hors AMM est nécessaire et justifiée.

## 4. Les préparations magistrales en pédiatrie

De nombreux médicaments couramment utilisés ne sont pas disponibles dans des formulations adaptées aux enfants que ce soit par leur dosage ou par leur forme galénique. Par conséquent, les pharmaciens doivent parfois adapter les formulations pour adultes déjà disponibles en créant des préparations magistrales.

La Préparation Magistrale est définie par le Code de la Santé Publique comme « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé » (66).

Le choix de réaliser une préparation magistrale orale à partir d'une forme solide permet à la fois de réaliser une forme galénique administrable à l'enfant en fonction de son âge mais aussi de proposer un dosage adapté au poids de l'enfant. Elle va ainsi favoriser l'observance notamment en facilitant la déglutition, et par conséquent, l'efficacité du traitement.

La réalisation de préparations spécifiques pour l'enfant ne doit se faire qu'en absence de toute alternative thérapeutique car la qualité d'une préparation magistrale ne peut atteindre les critères de qualité d'un médicament industriellement produit.

En pédiatrie, il existe des préparations magistrales réalisées couramment pour la voie orale (67), présentées dans le tableau suivant :

Tableau 5. Exemple des préparations magistrales orales les plus fréquentes en pédiatrie

Spécialité	Molécule	Forme	Avantage / Intérêt
<b>Neurologie</b>	Mélatonine	Gélule Suspension buvable	Adaptation de la posologie et forme galénique administrable en pédiatrie
	Topiramate	Gélules	Adaptation de la posologie à partir de spécialités présentes sur le marché
	Vigabatrine	Solution buvable	Adaptation de la posologie et forme galénique administrable en pédiatrie
<b>Cardiologie</b>	Spironolactone	Gélules Suspension buvable	Adaptation de la posologie et forme galénique administrable en pédiatrie
	Captopril	Gélules	
	Amiodarone	Suspension buvable	
<b>Gastro-entérologie</b>	Oméprazole	Gélules	Adaptation de la posologie en rendant disponible des dosages non commercialisés (1 à 5 mg)
<b>Autres</b>	Acide folique	Gélules Suspension buvable	Adaptation de la posologie et forme galénique administrable en pédiatrie
	Sulfadiazine	Gélules Suspension buvable	Adaptation de la posologie et forme galénique administrable en pédiatrie

Les préparations magistrales peuvent aussi être une solution pour pallier la pénurie d'un médicament. Par exemple, depuis plusieurs mois, l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique à destination pédiatrique, fait l'objet d'une tension d'approvisionnement. Afin de pallier cette pénurie et d'assurer une continuité des soins dans la population pédiatrique, l'ANSM a publié le 29 décembre 2022 une

recommandation permettant aux pharmaciens de délivrer directement, à titre exceptionnel et temporaire, une préparation magistrale adaptée pour les enfants de moins de 12 ans si le médicament prescrit n'est pas disponible, à savoir : Amoxicilline en poudre pour suspension buvable dosée à 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml ou 500mg/5ml (68).

Certaines officines, autorisées par leur Agence Régionale de Santé à réaliser des préparations magistrales à visée pédiatrique, peuvent ainsi réaliser des gélules d'amoxicilline de 125 mg ou 250 mg selon les monographies sur le site de l'ANSM (69).

Cette délivrance doit obligatoirement s'accompagner de la remise d'une fiche d'utilisation aux parents ou aux patients, disponible sur le site Internet de l'ANSM (70). Ces fiches indiquent que les gélules doivent être ouvertes par les parents et administrées avec un peu d'alimentation ou sous forme liquide lorsque le pharmacien leur a fourni une seringue doseuse.

Ainsi, les préparations magistrales offrent une solution aux prescripteurs, non seulement en termes de dosage, mais aussi en terme de galénique, étant donné que même pour les gélules, il y a une possibilité de les ouvrir pour les administrer sous forme de poudre.

Ces préparations doivent être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Préparation mentionnées dans le Code de la Santé Publique (71). En septembre 2022, l'ANSM a publié de nouvelles règles des Bonnes Pratiques de Préparation qui ont été élaborées grâce au Comité Scientifique regroupant pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs et universitaires, ainsi qu'à partir des propositions formulées lors de

plusieurs consultations publiques. Elles répondent aux évolutions scientifiques et réglementaires (69).

Enfin, pour bénéficier d'une prise en charge par la sécurité sociale des préparations magistrales réalisées en ville, le prescripteur doit spécifier sur l'ordonnance : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». Cette prise en charge n'est pas systématique et une entente préalable avec l'assurance maladie est parfois nécessaire.

## **5. Les médicaments injectables par voie orale**

Lorsque la forme liquide buvable n'est pas disponible, il est possible, dans certains cas, d'administrer des médicaments initialement destinés à être injectés par voie orale. Cette pratique peut néanmoins être source d'effets indésirables graves car tous les médicaments injectables ne peuvent être pris per os du fait de la présence de substances potentiellement irritantes pour la muqueuse digestive notamment (72).

En France seules la vitamine K1, la vitamine B12, la vitamine D3 Bon et le citrate de caféine ont un double usage oral et injectable expressément précisé dans le RCP. Pour les autres spécialités il n'y a aucune mise en garde explicite officielle concernant l'administration par voie orale des formes injectables. Ainsi, l'administration per os de toute autre forme injectable relève d'une utilisation hors AMM qui doit être justifiée, c'est le cas notamment du folinate de calcium, furosémide et chlorhydrate de morphine (73).

En pratique, pour utiliser cette solution, en l'absence de données cliniques, il convient d'étudier le rapport bénéfice-risque et de s'assurer qu'aucune autre alternative n'est

envisageable. Il faudra alors se référer aux recommandations publiées par la littérature pour une administration en toute sécurité.(74)

## 6. Les aides à l'administration

### a. Sucettes doseuses

La sucette doseuse est composée d'une tétine et d'un réservoir ou sera placé le médicament à administrer sous forme liquide. Le médicament est ainsi délivré par succion de la tétine par le nourrisson. Ce dispositif peut être utilisé pour l'administration de sirops ou de faibles quantités de liquide.

Certains liquides peuvent néanmoins passer difficilement à travers la tétine et il est difficile de s'assurer que toute la dose a bien été ingérée. Il peut par conséquent en résulter des administrations de volume erronés (75) (76)



*Figure 14. Sucette doseuse*



## **b. Medibottle®**

L'acceptabilité des médicaments administrés avec une seringue doseuse par les enfants n'est pas toujours favorable, en particulier avec des liquides au goût désagréable. Le Rx Medibottle®, un dispositif d'administration de médicaments, est un biberon pour nourrissons qui contient un manchon central dans son corps dans lequel une seringue est insérée. Tout au long de la succion du nourrisson, une pression est exercée sur le piston de la seringue qui permet de délivrer le médicament en jets courts et rapides tout en empêchant la dilution du médicament dans le liquide à l'intérieur de la tétine du biberon. Ainsi, le médicament administré dans l'extrémité de la tétine est directement avalé par l'enfant puis « rincé » par le liquide présent dans le biberon (77) (76). Il faut veiller à utiliser un liquide auquel l'enfant est habitué et ne présentant pas d'incompatibilité avec le médicament présent dans la seringue.

Ce dispositif n'est actuellement pas utilisé en France et aucune étude ne montre une différence significative dans l'acceptabilité du médicament par Medibottle par rapport à une seringue doseuse (78) (79).



*Figure 15. Système Rx Medibottle®*

### c. Pacidose®

Pacidose® est un dispositif d'administration alternatif de formes orales liquides, constitué d'une seringue reliée à une tétine (80). Cela permet au liquide d'être administré par l'intermédiaire d'un dispositif familier à un enfant qui a déjà utilisé une tétine. La seringue est graduée en millilitres ce qui permet une administration précise de la dose du médicament. Cette méthode d'administration a été étudiée par Hansen, K et al auprès de nourrissons de 0 à 24 mois avec l'acétaminophène, Pacidose® a permis une administration relativement bien tolérée par les nourrissons ayant l'habitude d'utiliser une tétine.

Ce dispositif présente une bonne alternative pour les médicaments qui doivent s'administrer avec un gobelet-doseur, souvent craché par les nourrissons ou pour les enfants réticents à l'utilisation d'une seringue directement dans leur bouche.

Le Pacidose® est un dispositif originaire des États-Unis, un dispositif semblable est disponible en France sous le nom Tetimedoc®.



Figure 16. Pacidose®

## PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Le choix d'une forme pharmaceutique orale adaptée chez l'enfant est un défi pour les professionnels de santé dans la pratique courante, et pour les laboratoires pharmaceutiques lors du développement du médicament. Avec l'aide des autorités de santé, l'innovation pharmaceutique en pédiatrie est en progression mais la population pédiatrique reste exposée à un grand risque de iatrogénie médicamenteuse. De la prescription à l'administration en passant par la dispensation, chaque étape peut constituer une source d'erreur médicamenteuse.

Les erreurs de dosage étant les plus courantes, elles peuvent résulter d'une mauvaise compréhension de la prescription, d'une incohérence entre le dosage prescrit et le dispositif d'administration disponible ou encore d'une mauvaise reconstitution ou conservation du médicament.

Dans le cadre de la sécurisation de la prise en charge des patients en pédiatrie, nous avons décidé de proposer, en lien avec la Fédération Pharmaceutique hospitalo-universitaire Occitanie, un webinaire pluri-professionnel, destiné aux médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens d'officines, sur le bon usage des médicaments en pédiatrie et les bonnes pratiques de reconstitution, d'administration et de dispensation. Le webinaire aura pour support ce travail, et permettra de sensibiliser les professionnels de santé sur les prescriptions de la forme orale en pédiatrie en leur proposant des outils, telles que des fiches pratiques sur les bonnes pratiques de reconstitution et d'administration (présentées en annexes), l'outil POPI (81), auxquels ils pourront se référer lors de la prescription et/ou dispensation de formes orales en pédiatrie.

La complexité de la population pédiatrique rend le choix de la forme pharmaceutique la plus appropriée pour les enfants un réel défi pour les professionnels de santé.

La grande variété des formes orales disponibles sur le marché permet à cette voie d'administration d'être un choix pratique pour la population pédiatrique, elle n'est cependant pas sans risque si elle n'est pas correctement utilisée. Les prescriptions hors AMM en pédiatrie et l'absence de formes galéniques adaptées exposent grandement cette population à un risque médicamenteux.

Grâce à la nouvelle législation visant à améliorer la qualité de vie et la santé des enfants en Europe, ces dernières décennies l'industrie pharmaceutique a pu développer des médicaments et proposer des formes galéniques innovantes destinée à la population pédiatrique pour une population jusque-là délaissée.

L'administration des médicaments à la population pédiatrique représente un réel enjeu dans la prise en charge des enfants. Pour assurer une prise en charge thérapeutique sécurisée, les professionnels de santé acteurs doivent travailler en cohésion. Le pharmacien d'officine a un rôle primordial lors de la dispensation. En effet, sa prévention des risques de iatrogénie médicamenteuse comprend de vérifier la conformité de la prescription, la faisabilité de la posologie avec le dispositif d'administration et le conseil aux parents sur les modalités de préparation, d'administration et de conservation des médicaments prescrits.

Pour cela, il est important de sensibiliser les professionnels de santé sur les particularités de la voie orale en pédiatrie et de leur proposer des outils pour un bon usage des formes pharmaceutiques orales en pédiatrie.

## MESSAGES CLÉS

- Identifier le liquide à ajouter : eau ou liquide fournit dans un flacon annexe
- L'eau utilisée doit être plate et à température ambiante
- Noter la date de reconstitution sur le flacon
- Indiquer les modalités de conservation
- Bien réhomogénéiser à chaque utilisation

## SANS GOBELET DOSEUR

- Repérer le trait limite pour ajout de liquide.  
**Attention le trait peut être présent sur l'étiquette indiqué par une flèche ou directement sur le flacon.**
- Commencer par agiter le flacon pour décoller la poudre du fond de la bouteille.
- Remplir d'abord aux 2/3 avant le trait.
- Agiter vigoureusement.
- Patienter que la mousse formée par l'agitation redescende.
- Puis compléter jusqu'au trait, en veillant à poser le flacon sur une surface plate et se mettre en face du trait limite.
- Agiter vigoureusement en retournant le flacon dans un sens puis dans l'autre.
- Attendre que la mousse redescende pour vérifier que l'eau se situe au même niveau que le trait limite.

## AVEC GOBELET DOSEUR

- Remplir le gobelet d'eau jusqu'à la graduation indiquée.
- Transvaser les deux tiers d'eau du gobelet dans le flacon.
- Agiter vigoureusement.
- Patienter que la mousse formée par l'agitation redescende.
- Compléter avec l'eau restante du gobelet doseur.
- Agiter vigoureusement en retournant le flacon dans un sens puis dans l'autre.

**BONNES  
PRATIQUES DE  
RECONSTITUTION**

## MÉDICAMENT RECONSTITUÉ

- Vérifier que la dose prescrite soit réalisable avec le dispositif d'administration
- Si le flacon est conservé au frais, le sortir 30 minutes avant l'administration.
- Agiter le flacon de manière à réhomogénéiser la suspension.
- Utiliser le dispositif d'administration fourni avec le médicament cela peut être :
  - Une cuillère doseuse graduée en millilitres
  - Une pipette graduée en poids
  - Une pipette graduée en ml
- Le moment de prise sera dépendant de la molécule. S'il doit être effectué au cours du repas, préférer l'administration au début du repas pour éviter que l'enfant ne soit rassasié et n'accepte pas le médicament.

## SOLUTION BUVABLE

UTILISER LE DISPOSITIF D'ADMINISTRATION FOURNI

- PIPETTE COMPTE-GOUTTE** : graduée en ml ou gouttes.
- Si les graduations ne correspondent pas à la dose prescrite, veiller à faire la conversion pour les parents gouttes vers ml ou ml vers gouttes

**PIPETTE GRADUÉE KG** : le poids de l'enfant doit être indiqué

**PIPETTE GRADUÉE EN ML** : le nombre de ml doit être spécifiquement indiqué

**CUILLERE-DOSEUSE** : bien identifier le trait correspondant à la dose

S'IL LE DISPOSITIF D'ADMINISTRATION N'EST PAS FOURNI

IDENTIFIER AVEC LE PARENT LE DISPOSITIF A UTILISER POUR ADMINISTRER LA DOSE

- Cuillère à café = 5ml
- Cuillère à dessert = 10ml
- Cuillère à soupe = 15ml

Si une seringue doit être fournie pour administrer la dose : veiller à donner une seringue adaptée en fonction du volume à prélever et revoir la technique de prélèvement avec le parent.

### CUILLÈRE DOSEUSE

Donner la contenance de la cuillère directement dans la bouche de l'enfant. S'assurer que toute la dose a bien été administrée.

### PIPETTE

Placer la pipette dans le creux de la joue de l'enfant et appuyer lentement sur le piston pour éviter tout risque de fausse routes

Laver le dispositif après chaque administration.

**BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION**

## MESSAGES CLÉS

- Ne pas conseiller de mélanger le médicament dans le biberon de lait :
  - Pas de possibilité de chauffer le lait car le médicament doit être administré à température ambiante
  - Interaction de certains médicaments avec le lait
  - Si le médicament a mauvais goût et qu'il altère le goût du lait, possibilité de refus du lait par l'enfant ultérieurement
  - Aucune possibilité de savoir quelle dose a été réellement administrée si le biberon n'est pas terminé ou si le médicament colle sur les parois ou sur la tétine.
- Pour les liquides, éviter : jus trop sucrés, jus de pamplemousse, jus d'orange, jus de pomme, boissons gazeuses

## QUELQUES ASTUCES POUR MASQUER LE GOUT

- Mettre le médicament au frais si cela est possible
- Manger un aliment qui colle au palais (fromage frais, banane)
- Se brosser les dents ou prendre un bonbon à la menthe ou à la réglisse juste avant
- Prendre le médicament avec une paille

## OUTILS DE RÉFÉRENCE

- OMEDIT NORMANDIE - LISTE DES MÉDICAMENTS ECRASABLES
- OMEDIT NORMANDIE - GUIDE D'AIDE À LA PRESCRIPTION - ADMINISTRATION - DISPENSATION EN PÉDIATRIE
- OUTILS POPI

## MÉDICAMENTS & ALIMENTS

# ANNEXE 4

(82), (84), (85)

## ANTIBIOTIQUES - ANTI-INFECTIEUX

MOLÉCULE	FORME	ALIMENTATION SEMI-SOLIDE	JUS	EAU	NOTES
Acide fusidique	Susp buv	X	X	X	
Amoxicilline	Susp buv	X	X		Eviter les boissons trop sucrées – lait pour ne pas perturber l'absorption gastrique
Amoxicilline-Acide clavulanique	Susp buv	X	X		
Amphotéricine B	Susp buv				En dehors des repas
Azithromycine	Susp buv	X	X	X	
Cefixime	Susp buv	X	X	X	Plutôt à jeun ou en dehors des repas
Cefpodoxime	Susp buv	X	X	X	Plutôt à la fin du repas
Cefuroxime	Susp buv	X	X	X	
Ciprofloxacine	Susp buv	X	X	X	Ne pas administrer avec produits laitiers (yaourt)
Clarithromycine	Susp buv	X	X	X	
Ethambutol	Cp	X	X	X	

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES D'ADMINISTRATION



## ANTIBIOTIQUES - ANTI-INFECTIEUX

MOLÉCULE	FORME	ALIMENTATION SEMI-SOLIDE	JUS	EAU	NOTES
Flubendazole	Susp buv	X	X	X	
Fluconazole	Susp buv	X	X	X	
Isoniazide	Susp buv	X	X		A prendre à jeun
Josamycine	Susp buv	X	X	X	
Metronidazole	Susp buv	X	X	X	
Nystatine	Susp buv	X	X	X	En dehors des repas
Osetamivir	Susp buv	X	X	X	
Pristinamycine	Comprimé	X	X	X	Eau sucrée. Ok avec lait
Rifampicine	Suspension buvable	X	X	X	A prendre 30mn avant le petit-déjeuner
Roxithromycine	Comprimé pour suspension buvable			X	Avant les repas
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Susp buv	X	X	X	

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## ANTALGIQUES - ANTIPIRÉTIQUES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Paracétamol</b>	Suspension buvable	X	X	X	
<b>Tramadol</b>	Gouttes buvables	X	X	X	Possible sur un sucre

## ANTI-INFLAMMATOIRES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Acide acétyl salicylique</b>	Poudre pour solution buvable		X	X	Au cours du repas/ Possibilité de mélanger la poudre
<b>Ibuprofène</b>	Suspension buvable	X	X	X	Au cours du repas
<b>Ketoprofène</b>	Sirup	X	X	X	Au cours du repas

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## CORTICOIDES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
Bétaméthasone	Solution buvable			X	A la fin du repas
Prednisolone	Cp effervescents		X	X	A la fin du repas
Prednisolone	Cp orodispersible		X	X	A la fin du repas

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## DIURÉTIQUES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Furosemide</b>	Solution buvable	X	X	X	
<b>Spironolactone</b>	Gélules	X	X	X	Eviter les aliments riches en potassium : bananes, pruneaux, jus d'orange
<b>Spironolactone</b>	Susp buvable				Préparation déjà aromatisée

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## ANTI-EMETIQUES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Metoclopramide</b>	Solution buvable			X	
<b>Metopimazine</b>	Susp buvable	X	X	X	

## ANTI-SPASMODIQUES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Phloroglucinol</b>	Lyophilisat Oral			X	
<b>Trimebutine</b>	Granulés pour suspension buvable		X	X	

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## LAXATIFS

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Lactulose</b>	Solution buvable en sachet		X	X	Dilution possible dans le lait
<b>Macrogol</b>	Poudre pour solution buvable			X	

## PANSEMENTS DIGESTIFS

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Alginat de sodium Bicarbonate de sodium</b>	Suspension buvable				Avant le repas. Pas de mélange avec aliments ou lait
<b>Diosmectite</b>	Poudre	X	X	X	Biberon de 50ml d'eau

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

## INHIBITEURS DE POMPE A PROTON

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Esomeprazole</b>	Granulés	X	X	X	Pas de lait
<b>Omeprazole</b>	Gélules à ouvrir	X	X		Aliment légèrement acides : yaourt, compote de pomme, jus d'orange

## ANTI - DIARRHÉIQUE

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
Racecadotril	Poudre	X		X	



## NEUROLOGIE

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Acide valproïque</b>	Solution buvable Sirop		X	X	
<b>Alimemazine</b>	Solution buvable Sirop			X	
<b>Carbamazépine</b>	Suspension buvable			X	
<b>Cyamémazine</b>	Solution buvable			X	
<b>Ethosuximide</b>	Sirop			X	
<b>Hydroxyzine</b>	Susp buvable			X	
<b>Lamotrigine</b>	Cp dispersibles ou à croquer		X	X	
<b>Levetiracetam</b>	Sol buvable			X	
<b>Melatonine</b>	Comprimé	X	X		Sans écraser
<b>Phenobarbital</b>	Comprimé	X	X	X	
<b>Risperidone</b>	Solution buvable		X	X	Possible dans le lait

BONNES PRATIQUES  
D'ADMINISTRATION

MÉDICAMENTS & ALIMENTS

## ANTI-HISTAMINIQUES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Cetirizine</b>	Gouttes			X	
<b>Desloratadine</b>	Suspension buvable				Pas d'infos
<b>Mequitazine</b>	Sirop				Pas d'infos
<b>Montelukast</b>	Granulés Comprimés	X			Pas de dilution dans liquide

## AUTRES

Molécule	Forme	Alimentation semi solide	Jus	Eau	Notes
<b>Cholecalciférol</b>	Ampoule	X	X	X	Possible dans le lait
<b>Cholecalciférol</b>	Gouttes	X			Pas dans le lait
<b>Feredetate de sodium</b>	Sirop	X			
<b>Vitamine K1</b>	Ampoule				Préférable de l'administrer pure



## BIBLIOGRAPHIE

1. Wong ICK, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and Nature of Dosing Errors in Paediatric Medications: A Systematic Review. *Drug Safety*. 2004;27(9):661-70.
2. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse Drug Events in Pediatric Outpatients. *Ambulatory Pediatrics*. sept 2007;7(5):383-9.
3. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 1 oct 2014;19(4):262-76.
4. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Archives de Pédiatrie*. janv 2009;16(1):47-53.
5. Dossier thématique - Classes d'âge des enfants et adolescents - ANSM [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-d-age-des-enfants-et-adolescents>
6. Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Coutant R. Croissance staturopondérale normale. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. mars 2018;31(1):2-17.
7. eliseD. Courbes de croissance 2018 [Internet]. Centre of Research in Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité - CRESS UMR1153. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante/>
8. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (actualisation des recommandations 2003) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_964941/fr/surpoids-et-obsesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003](https://www.has-sante.fr/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obsesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003)
9. Quelle posologie de médicaments chez l'enfant obèse ? *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2009;16(6):965-7.
10. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann JM, Decleves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicologie Analytique et Clinique*. sept 2014;26(3):156-64.
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 [Internet]. <https://dx-doi-org.docadis.univ-tlse3.fr/10.1056/NEJMra035092>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www-nejm-org-s.docadis.univ-tlse3.fr/doi/full/10.1056/NEJMra035092>
12. 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.

13. Autret-Leca E. Le bon usage des médicaments en pédiatrie. 2010;5.
14. Wei Chern Gan R, Kamani T, Daniel M. Place de l'Oramorph en complément de l'ibuprofène et du paracétamol dans la prise en charge de la douleur après adéno-amygdalectomie chez l'enfant. Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale. 1 févr 2017;134(1):23-5.
15. Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant)
16. Contre-indication chez l'enfant de moins de deux ans des médicaments antitussifs antihistaminiques H1 de 1ère génération et du fenspiride utilisés dans le traitement de la toux - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Contre-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-deux-ans-des-medicaments-antitussifs-antihistaminiques-H1-de-1ere-generation-et-du-fenspiride-utilises-dans-le-traitement-de-la-toux-Communiqué>
17. Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-des-suppositoires-contenant-des-derives-terpeniques-chez-les-enfants-de-moins-de-30-mois-et-les-enfants-ayant-des-antecedents-d-epilepsie-ou-de-convulsion-febrile-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
18. Actualité - La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans - ANSM [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-domperidone-motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-lenfant-de-moins-de-12-ans>
19. Hélicidine, mucolytiques et mucofluidifiants contre-indiqués avant 2 ans [Internet]. VIDAL. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/3274-helicidine-mucolytiques-et-mucofluidifiants-contre-indiques-avant-2-ans.html>
20. Actualité - Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant - ANSM [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-dargile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigue-chez-lenfant>
21. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Autorisation de mise sur le marché (AMM) [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>

22. Nos missions - Médicaments en pédiatrie - ANSM [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-en-pediatrie>
23. EUR-Lex - I22148 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/medicinal-products-for-paediatric-use.html>
24. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. févr 2006;13(2):181-5.
25. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. Pediatrics. 1 janv 2015;135(1):49-58.
26. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. Archives de Pédiatrie. sept 2009;16(9):1252-60.
27. Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatrica. 2 janv 2007;88(9):965-8.
28. Bensouda-Grimaldi L, Sarraf N, Doisy F, Jonville-Béra AP, Pivette J, Autret-Leca E. Prescription of drugs contraindicated in children: a national community survey. Eur J Clin Pharmacol. 21 déc 2006;63(1):99-101.
29. Guide d'aide à la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments en pédiatrie.pdf.
30. reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population\_en.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf)
31. Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
32. TRS 970 - Annex 5: Development of paediatric medicines: points to consider in formulation [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/trs970-annex-5-development-of-paediatric-medicines-points-to-consider-in-formulation>
33. Pharmacopée Européenne 11.0. 2023.
34. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. Pediatrics. 1 août 2014;134(2):361-72.
35. Toxicité des excipients en pédiatrie - Pharmacie des HUG [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/excipient\\_ped.pdf](https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/excipient_ped.pdf)

36. on behalf of European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI), Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, et al. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)—Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech*. févr 2017;18(2):257-62.
37. Cram A, Breitskreutz J, Desselbrethes S, Nunn T, Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 5 janv 2009;365(1-2):1-3.
38. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*. :7.
39. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2005;59(6):674-6.
40. Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 7 févr 2023]. p. 1119-1132.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000621>
41. EFFERALGANMED 30 mg/ml sol buv pédiatrique [Internet]. VIDAL. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/efferalganmed-30-mg-ml-sol-buv-pediatrique-192376.html>
42. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Mercier JC, et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. avr 2016;101(4):359-64.
43. Actualité - La nouvelle seringue doseuse de l'antibiotique Zinnat (céfuroxime) buvable utilisé chez l'enfant, est maintenant graduée en millilitres - ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-nouvelle-seringue-doseuse-de-lantibiotique-zinnat-cefuroxime-buvable-utilise-chez-lenfant-est-maintenant-graduee-en-millilitres>
44. Les solutions buvables : à chaque dispositif d'administration son médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Les-signalements-permettent-d-agir-quelques-exemples/Les-signalements-permettent-d-agir-quelques-exemples/Les-solutions-buvables-a-chaque-dispositif-d-administration-son-medicament>
45. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1).
46. Dahani M, Durand D, Cardona F, Maison P, Falip E. Management of Medication Errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs – The French Drug Agency.
47. Dispositifs doseur d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses .pdf.
48. Page d'Accueil - Site de l'OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/>



49. Hu H, Wu FLL, Hu FC, Yang HY, Lin SW, Shen LJ. Effectiveness of Education Programs About Oral Antibiotic Suspensions in Pediatric Outpatient Services. *Pediatrics & Neonatology*. févr 2013;54(1):34-42.
50. Lajoinie A, Valla FV, Kassai B. P-314 – Erreurs d’administration du Ciflox© en suspension buvable pédiatrique à reconstituer. *Archives de Pédiatrie*. mai 2015;22(5):313.
51. Préparer un médicament buvable [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/reconstituer-medicament-buvable>
52. Shah R, Blustein L, Kuffner E, Davis L. Communicating Doses of Pediatric Liquid Medicines to Parents/Caregivers: A Comparison of Written Dosing Directions on Prescriptions with Labels Applied by Dispensed Pharmacy. *The Journal of Pediatrics*. mars 2014;164(3):596-601.e1.
53. Actualité - Vitamine D chez l’enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage - ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>
54. Avis complémentaire au Point d’information du 27 janvier 2021 « Vitamine D chez l’enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage ».
55. Fiche pharmaciens paracetamol alternatives pediatrique - ANSM 16/03/23 [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/16/20230216-fiche-pharmaciens-paracetamol-alternatives-pediatriques.pdf>
56. Résumé des caractéristiques du produit - ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61187301&typedoc=R>
57. EMA. Formulations of choice for the paediatric population - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline>
58. Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Frömke C, Bosse HM, et al. Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. *The Journal of Pediatrics*. déc 2013;163(6):1728-1732.e1.
59. Strickley RG. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. avr 2019;108(4):1335-65.
60. SLENYTO (mélatonine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3080473/fr/slenyto-melatonine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080473/fr/slenyto-melatonine)

61. KIGABEQ (vigabatrine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2973592/fr/kigabeq-vigabatrine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2973592/fr/kigabeq-vigabatrine)
62. DGOS ;DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
63. ATU/RTU - Dalacin - ANSM [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dalacin>
64. ATU/RTU - Levofloxacin - ANSM [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/levofloxacin>
65. ATU/RTU - Méthotrexate - ANSM [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/methotrexate>
66. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-22](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-22)
67. Brochures pédiatriques - Easyprep Pédiatrie [Internet]. 2017 [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.easypreppediatrie.fr/brochures-pediatriques/>
68. Actualité - Amoxicilline : l'ANSM accompagne la mise à disposition de préparations magistrales pour contribuer à garantir la couverture des besoins en pédiatrie - ANSM [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-lansm-accompagne-la-mise-a-disposition-de-preparations-magistrales-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-en-pediatrie>
69. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
70. FICHE D'UTILISATION DE PREPARATION MAGISTRALE AMOXICILLINE 125 mg gélule.pdf.
71. Article L5138-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404937/2022-07-31](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404937/2022-07-31)
72. ADMINISTRATION DE PRODUITS INJECTABLES PAR VOIE ORALE OU ENTERALE.pdf.
73. Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Archives de Pédiatrie. oct 2004;11(10):1173-84.

74. Recommandations d'utilisation - Pharmacie à Genève aux HUG [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug.ch/infos-medicaments/recommandations-d-utilisation>
75. Holscher E, Kistersky I, Raspaud S, Taburet AM, Drouot S, Gonzales E. La sucette-doseuse : intérêt dans l'aide à l'administration de médicaments en pédiatrie. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2016;51(1):73.
76. Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics*. août 2011;415(1-2):221-31.
77. Kraus DM, Stohlmeyer LA, Hannon PR, Freels SA. Effectiveness and Infant Acceptance of the Rx Medibottle versus the Oral Syringe. *Pharmacotherapy: Official Journal of the American College of Clinical Pharmacy*. avr 2001;21(4):416-23.
78. Combeau D, Micard S, Fontan JE. Évaluation d'un nouveau dispositif d'aide à l'administration de médicaments en pédiatrie : le système Rx Medibottle. 2003;56(4).
79. Infant Acceptance of a Bitter-Tasting Liquid Medication A Randomized Controlled Trial Comparing the Rx Medibottle With an Oral Syringe.pdf.
80. Hansen K, Yee L, Lee J, Horeczko T, Saidinejad M, Padlipsky PS, et al. Parent and Nurse Satisfaction Using Pacidose® Oral Medication Delivery Device in the Pediatric Emergency Department: A Pilot Study. *Journal of Pediatric Nursing*. sept 2018;42:100-3.
81. Prot-Labarthe S, Weil T, Nguyen NPK, Berthe-Aucejo A, Angoulvant F, Boulkedid R, et al. Validation par consensus d'un outil d'identification de prescriptions inappropriées en pédiatrie (POPI). *Archives de Pédiatrie*. mai 2016;23(5):481-90.
82. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
83. Prendre des médicaments : pas si facile ! [Internet]. Sparadrap. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://sparadrap.org/enfants/medicaments/prendre-des-medicaments-pas-si-facile>
84. Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 21 mars 2017;69(4):384-97.
85. Johnson DA, Roach AC, Carlsson AS, Karlsson AAS, Behr DE. Stability of Esomeprazole Capsule Contents After In Vitro Suspension in Common Soft Foods and Beverages. *Pharmacotherapy*. juin 2003;23(6):731-4.

**Title :****PROPER USE OF ORAL PEDIATRIC MEDICINES AND GOOD PRACTICES IN RECONSTITUTION AND DISPENSATION****Summary :**

For many years, children have been considered as "small adults", however the pediatric population has its own specificities. Due to a lack of suitable specialties available, off-label prescriptions in this population are frequent, exposing these patients to the risk of medication errors. A medication error can occur during the prescription, dispensing or administration of the drug.

The purpose of our work was to establish an inventory of drug risk situations during the administration of a drug by the oral route. The second step was to propose solutions to avoid medication errors when prescribing, dispensing and administering oral medication to children. This work will be the base for multi-professional learning in order to provide health professionals involved in the care of children with tools enabling them to secure the dispensing and administration of oral medications and to ensure their efficiency.

**Titre :**

BON USAGE DES MÉDICAMENTS PAR VOIE ORALE EN PÉDIATRIE ET BONNES PRATIQUES DE RECONSTITUTION ET DISPENSATION

**Auteur :** KHALIL Inès

**Directeur de thèse :** Docteur VIARD Caroline

**Lieu et date de la soutenance :** à Toulouse le 17 mars 2023

**Résumé :**

Les enfants ont longtemps été considérés comme des « petits adultes » cependant la population pédiatrique présente ses propres spécificités. Dû à un manque de spécialités adaptées disponibles, les prescriptions hors AMM dans cette population sont fréquentes, exposant ces patients à des risques d'erreurs médicamenteuses.

L'erreur médicamenteuse peut survenir lors de la prescription, dispensation ou administration du médicament.

L'objectif de notre travail a été d'établir un état des lieux des situations à risque médicamenteuses lors de l'administration d'un médicament par voie orale. Dans un deuxième temps, il s'agissait de proposer des solutions pouvant éviter les erreurs médicamenteuses lors de la prescription, dispensation et administration de médicament par voie orale chez l'enfant. Ce travail sera le support pour une formation pluri-professionnelle afin de fournir aux professionnels de santé intervenant dans la prise en charge de l'enfant des outils leur permettant de sécuriser la dispensation et l'administration de médicaments par voie orale et d'assurer son efficacité.

**Mots clés :** Pédiatrie, dispositif d'administration, hors AMM, iatrogénie médicamenteuse, voie orale, bonnes pratiques de reconstitution

**Discipline :** Sciences Pharmaceutiques