



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2010

par

Mlle CLERC Christelle

Née le 17 février 1983

à Chambéry (73)

**LE MEDICAMENT EN NEUROPEDIATRIE : MISE EN PLACE D'UN REPERTOIRE A L'USAGE DU
PERSONNEL INFIRMIER DU SERVICE DE NEUROPEDIATRIE DE L'HOPITAL FEMME-MERE-ENFANT
(HOSPICES CIVILS DE LYON)**

JURY

M. LE BORGNE Marc, Professeur

Mme BREANT Valentine, Docteur en Pharmacie

Mme VILLE Dorothee, Docteur en Médecine spécialisée en Neuropédiatrie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. Lionel COLLET
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Guy ANNAT
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Daniel SIMON

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : M. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. François LOCHER
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR de Sciences et Technologies	Directeur : M. François GIERES
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Claude COLLIGNON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Joseph LIETO
I.U.T. A	Directeur : M. Christian COULET
I.U.T. B	Directeur : M. Roger LAMARTINE
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Jean Claude AUGROS
I.U.F.M.	Directeur : M. Régis BERNARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon
Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER
Directeurs Adjoints : Madame J. BARDON (MCU) – Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU)
Directrice Administrative : Madame S. FANTON

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Monsieur Julien PILME (MCU)
Monsieur Bruno RIBON (MCU - HDR)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)
Mademoiselle Truc Thanh Ngoc HUYNH (ATER)
Mademoiselle Sabine COHEN (ATER)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)
Madame Valérie BERTHOLLE (AHU)
Monsieur Olivier ROUALDES (CDD)
Mademoiselle Chiraz JAAFAR MAALEJ (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU)
Madame Sophie LANCELOT (MCU)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**

Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

Monsieur Frédéric PALESI (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET HOMEOPATHIE**

Monsieur Joël REYNAUD (MCU - HDR)

- **PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Genève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

• TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)

• PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)
Monsieur Pierre NIVOIT (ATER)

• PHARMACOLOGIE

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (Pr)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

• MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Madame Janine ANDRE (MCU - HDR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (AHU)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

• PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)
Monsieur Bruno MATHIAN (MCU – PH - HDR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Madame Marie VILLEDIEU (MCU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
Mademoiselle Mirna SABRA (ATER)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (PAST)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences Universitaire

MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

ATER : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

SOMMAIRE

Table des tableaux.....	7
Liste des abréviations, sigles et acronymes.....	8
Introduction.....	9
1. Présentation du service de neuropédiatrie de l’Hôpital Femme- Mère-Enfant.....	10
2. Le circuit du médicament à l’hôpital.....	12
2.1. Généralités.....	12
2.2. Rôle spécifique des infirmiers dans le circuit du médicament.....	13
2.2.1. <i>Définition.....</i>	13
2.2.2. <i>Cadre juridique.....</i>	13
2.2.3. <i>Mise en œuvre.....</i>	19
3. Problèmes liés aux médicaments.....	22
3.1. Pouvant être provoqués par les infirmiers.....	24
3.2. Pouvant être repérés par les infirmiers.....	25
3.2.1. <i>Avant l’administration.....</i>	25
3.2.2. <i>Après l’administration.....</i>	26
4. Problèmes spécifiques à l’utilisation des médicaments en neuropédiatrie.....	27
4.1. Manque d’essais cliniques en pédiatrie.....	27
4.2. Utilisation de médicaments hors AMM.....	32
4.3. Formes galéniques inadaptées à la pédiatrie.....	36
5. Présentation du travail réalisé à l’intention du personnel infirmier du service de neuropédiatrie de l’Hôpital Femme-Mère-Enfant.....	43
5.1. Méthode de réalisation.....	43
5.2. Problèmes soulevés par la réalisation du répertoire.....	47
Conclusion.....	49
Annexes.....	50
Références bibliographiques.....	106

Table des tableaux

Tableau I : Tableau-type utilisé pour réaliser le répertoire.....	44
---	----

Liste des abréviations, sigles et acronymes

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CECOS : Centres d'Etudes et de Conservation des Oeufs et du Sperme

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

COP : Comité d'Orientation Pédiatrique

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

GHE : Groupement Hospitalier Est

HCL : Hospices Civils de Lyon

HFME : Hôpital Femme-Mère-Enfant

PIPs : Plans d'Investigation Pédiatriques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIPPS : Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé

Introduction

Le médicament est un produit nécessitant une démarche sécurisée et standardisée lors de l'ensemble du circuit allant de sa prescription à son administration en passant par sa dispensation.

Le personnel infirmier joue un rôle important lors de la dernière étape de ce circuit : l'administration.

En effet, il est le garant de la sécurité lors de la préparation extemporanée et de l'administration du médicament. Néanmoins, ces étapes peuvent être source d'erreurs préjudiciables à l'état de santé du patient. Le rôle du personnel infirmier est également de vérifier l'adéquation entre le patient et son traitement et de surveiller son état de santé. Par conséquent, il peut repérer des inadéquations et des effets indésirables éventuels.

Au sein des Hospices Civils de Lyon, l'Hôpital Femme-Mère-Enfant, et en particulier son service de neuropédiatrie sont conscients de l'importance du rôle du personnel infirmier dans la dernière étape du circuit du médicament.

Cependant, la pédiatrie étant un domaine dans lequel les médicaments sont utilisés de manière moins sécurisée que chez les adultes, du fait notamment du manque d'essais cliniques et de l'absence de formes galéniques adaptées aux enfants, il a été décidé de développer, en partenariat avec la pharmacie de l'Hôpital Cardiologique, un document répertoriant l'ensemble des médicaments utilisés dans le service de neuropédiatrie. Notre travail a consisté en la réalisation d'un document sous forme de tableaux, incluant les particularités spécifiques à la neuropédiatrie de chaque médicament, afin que le personnel infirmier dispose des informations nécessaires à l'exécution sécurisée de son rôle dans l'administration des médicaments.

1. Présentation du service de neuropédiatrie de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant

Afin de répondre à la demande en matière de santé au niveau de l'agglomération lyonnaise, les Hospices Civils de Lyon (HCL) regroupent 17 établissements hospitaliers, dont le Groupement Hospitalier Est (GHE) auquel appartient l'hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME). Ils disposent à cet effet de 5200 lits et 413 places d'hôpital de jour, ainsi que de plus de 20 000 personnes au service des patients (1). L'ensemble des spécialités cliniques est représenté, permettant ainsi une prise en charge optimale de la pathologie de chaque patient.

Au sein de cet ensemble, l'hôpital Femme-Mère-Enfant possède une capacité de 452 lits et places. Lors de son ouverture au début de l'année 2008, il a permis de réunir les activités de pédiatrie des hôpitaux Debrousse et Edouard Herriot et du centre hospitalier Lyon Sud, ainsi que les activités de gynéco-obstétrique et de néonatalogie de l'hôpital Edouard Herriot.

Le pôle Femme-Mère permet d'accueillir les hospitalisations de gynécologie et d'obstétrique, ainsi que les grossesses pathologiques, et possède également un service de néonatalogie. De plus, l'HFME dispose d'un pôle destiné aux couples comprenant un département de médecine et de biologie de la reproduction ainsi qu'un Centre d'Etudes et de Conservation des Oeufs et du Sperme (CECOS) qui complète l'offre de soins proposée aux futurs parents.

Le pôle Enfant regroupe l'ensemble des activités de pédiatrie générale et de spécialité. Il dispose d'un service d'urgences pédiatriques et de réanimation pédiatrique, ainsi que de laboratoires d'explorations fonctionnelles (électroencéphalographie, électromyographie, exploration du sommeil...).

Parmi les spécialités présentes dans ce pôle Enfant se trouve la neurologie pédiatrique ou neuropédiatrie. Ce service dispose d'une quinzaine de lits et traite les maladies neurologiques de l'enfant dont l'épilepsie ainsi que les retards de développement. Il est également centre de référence des troubles des apprentissages scolaires, des maladies rares liées à l'X, des anomalies congénitales du cervelet et de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Le chef de service est le professeur Vincent DES PORTES, ses principaux collaborateurs lors de mon stage étaient les docteurs FRANCOIS-LION Laurence, ROUSSELLE Christophe et VILLE Dorothée.

2. Le circuit du médicament à l'hôpital

2.1. Généralités

Le bon usage du médicament est suivi par la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), qui en fixe les objectifs prioritaires, dont la prévention et la surveillance des événements indésirables évitables, susceptibles de survenir dans ce circuit (2).

Le circuit du médicament est un processus de soins qui implique différents professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers (3). Chaque étape de ce circuit peut être une source d'erreurs mettant en jeu la sécurité des patients.

La première étape du circuit du médicament est la prescription. Il s'agit d'un acte médical qui consiste à choisir un traitement par un ou plusieurs médicaments en tenant compte de la pathologie et des antécédents du patient, des examens pratiqués et du rapport bénéfice-risque pour la santé du patient. La prescription, manuelle ou informatisée, doit contenir toutes les informations permettant d'identifier le patient ainsi que le prescripteur, les médicaments à délivrer et à administrer ainsi que leur posologie

La seconde étape du circuit du médicament est la dispensation. Il s'agit d'un acte pharmaceutique qui consiste en une analyse pharmaceutique de la prescription puis en une délivrance du médicament accompagnée de conseils adaptés. L'analyse pharmaceutique comprend une vérification de la conformité à la réglementation de l'ordonnance ainsi qu'une vérification des posologies, des interactions médicamenteuses, des incompatibilités physiques ou chimiques pour les médicaments à injecter... La dispensation peut également faire intervenir la réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, selon les Bonnes Pratiques de Préparation. Enfin, la délivrance, nominale ou globalisée, permet de mettre à la disposition des services cliniques les médicaments nécessaires au traitement des patients. Elle peut être soumise à une réglementation particulière en fonction des classes de médicaments délivrés et de la traçabilité nécessaire à leur utilisation, comme pour les médicaments appartenant à la liste des stupéfiants ou les médicaments dérivés du sang.

La troisième étape du circuit du médicament est l'administration. Il s'agit le plus souvent d'un acte infirmier et parfois médical qui consiste à administrer au patient un médicament à la posologie et selon le mode d'administration indiqués sur une prescription médicale. Un enregistrement de l'administration est effectué afin de garder une trace de tous les actes réalisés ainsi que des incidents éventuels.

Au cours de ces trois étapes, des erreurs peuvent survenir et la mission de chaque professionnel de santé est de minimiser au maximum ce risque. Des mesures générales comme l'informatisation du circuit du médicament sont en train de se mettre en place au sein de certains centres hospitaliers, comme à Lyon, mais l'attention portée par chaque professionnel de santé à l'étape du circuit du médicament qui lui incombe est la garantie de la sécurité du patient.

2.2. Rôle spécifique des infirmiers dans le circuit du médicament

2.2.1. Définition

D'après le dictionnaire Larousse (4), un infirmier ou une infirmière est une « personne habilitée à assurer la surveillance des malades et à les soigner sur prescription médicale ». De même, d'après le dictionnaire de l'Académie française (5), il s'agit d'une « personne qualifiée pour soigner les malades ou les blessés sous la direction d'un médecin, ou en exécutant ses prescriptions ». Le rôle des infirmiers dans le circuit du médicament est donc la mise en œuvre d'une prescription médicale lors de l'administration d'un ou plusieurs médicaments. Leur action ne se limite pas à cela et englobe l'ensemble des soins réalisés pour la santé des patients.

2.2.2. Cadre juridique

La description du cadre juridique ne sera pas exhaustive et nous n'aborderons que les aspects en rapport avec le sujet de cette thèse.

Dans la partie législative du Code de la Santé Publique (CSP), l'article L4311-1 modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 88 stipule : « Est considérée comme exerçant la profession d'infirmière ou d'infirmier toute personne qui donne habituellement des

soins infirmiers sur prescription ou conseil médical, ou en application du rôle propre qui lui est dévolu. L'infirmière ou l'infirmier participe à différentes actions, notamment en matière de prévention, d'éducation de la santé et de formation ou d'encadrement. [...] » (6)

La partie réglementaire du CSP précise l'ensemble des missions des infirmiers dans les articles R4311-1 à 15 (7).

L'article R4311-1 indique que « l'exercice de la profession d'infirmier ou d'infirmière comporte l'analyse, l'organisation, la réalisation de soins infirmiers et leur évaluation, la contribution au recueil de données cliniques et épidémiologiques et la participation à des actions de prévention, de dépistage, de formation et d'éducation à la santé », que « dans l'ensemble de ces activités, les infirmiers et infirmières sont soumis au respect des règles professionnelles et notamment du secret professionnel » et qu'« ils exercent leur activité en relation avec les autres professionnels du secteur de la santé, du secteur social et médico-social et du secteur éducatif. »

L'article R4311-2 précise que « les soins infirmiers, préventifs, curatifs ou palliatifs, intègrent qualité technique et qualité des relations avec le malade [...] » et qu'« ils ont pour objet, dans le respect des droits de la personne, dans le souci de son éducation à la santé et en tenant compte de la personnalité de celle-ci dans ses composantes physiologique, psychologique, économique, sociale et culturelle :

- de protéger, maintenir, restaurer et promouvoir la santé physique et mentale des personnes ou l'autonomie de leurs fonctions vitales physiques et psychiques en vue de favoriser leur maintien, leur insertion ou leur réinsertion dans leur cadre de vie familial ou social ;

- de concourir à la mise en place de méthodes et au recueil des informations utiles aux autres professionnels, et notamment aux médecins pour poser leur diagnostic et évaluer l'effet de leurs prescriptions ;

- de participer à l'évaluation du degré de dépendance des personnes ;

- de contribuer à la **mise en œuvre des traitements** en participant à la **surveillance clinique** et à l'**application des prescriptions médicales** contenues, le cas échéant, dans des protocoles établis à l'initiative du ou des médecins prescripteurs ;

- de participer à la prévention, à l'évaluation et au soulagement de la douleur et de la détresse physique et psychique des personnes, particulièrement en fin de vie au moyen des soins palliatifs, et d'accompagner, en tant que de besoin, leur entourage. »

L'article R4311-3 modifié par l'article 1 du décret n°2008-877 du 29 août 2008 est relatif aux « soins liés aux fonctions d'entretien et de continuité de la vie et visant à compenser partiellement ou totalement un manque ou une diminution d'autonomie d'une personne ou d'un groupe de personnes. » Il précise que le personnel infirmier « a compétence pour prendre les initiatives et accomplir les soins qu'il juge nécessaires » et que dans ce cadre, « il identifie les besoins de la personne, pose un diagnostic infirmier, formule des objectifs de soins, met en œuvre les actions appropriées et les évalue » et qu'il peut élaborer, avec la participation des membres de l'équipe soignante, des protocoles de soins infirmiers relevant de son initiative. [...] »

L'article R4311-4 fait référence à la possibilité de collaboration avec des aides-soignants, des auxiliaires de puériculture ou des aides médicopsychologiques au sein d'établissement ou de service à domicile à caractère sanitaire social ou médico-social, sous la responsabilité de l'infirmier.

L'article R4311-5 dresse une première liste des actes et soins réalisés par le personnel infirmier dans le but d'« identifier les risques et [d'] assurer le confort et la sécurité de la personne et de son environnement et comprenant son information et celle de son entourage » parmi lesquelles :

- « Soins et procédés visant à assurer l'hygiène de la personne et de son environnement ;
- Surveillance de l'hygiène et de l'équilibre alimentaire ;
- Dépistage et évaluation des risques de maltraitance ;
- **Aide à la prise des médicaments présentés sous forme non injectable ;**
- **Vérification de leur prise ;**
- **Surveillance de leurs effets et éducation du patient ;**
- Administration de l'alimentation par sonde gastrique, [...] et changement de sonde d'alimentation gastrique ;
- Soins et surveillance de patients en assistance nutritive entérale ou parentérale ;
- Surveillance de l'élimination intestinale et urinaire et changement de sondes vésicales ;
- Soins et surveillance des patients sous dialyse rénale ou péritonéale [...];

- Installation du patient dans une position en rapport avec sa pathologie ou son handicap ;
- Préparation et surveillance du repos et du sommeil [...];
- Aspirations des sécrétions d'un patient qu'il soit ou non intubé ou trachéotomisé ;
- Ventilation manuelle instrumentale par masque [...];
- Administration en aérosols de produits non médicamenteux ;
- **Recueil des observations de toute nature** susceptibles de concourir à la **connaissance de l'état de santé de la personne** et appréciation des principaux paramètres servant à sa surveillance : température, pulsations, pression artérielle, rythme respiratoire, volume de la diurèse, poids, mensurations, réflexes pupillaires, réflexes de défense cutanée, observations des manifestations de l'état de conscience, évaluation de la douleur ;
 - Réalisation, surveillance et renouvellement des pansements non médicamenteux ;
 - Réalisation et surveillance des pansements et des bandages autres que ceux mentionnés à l'article R. 4311-7 ;
 - Prévention et soins d'escarres ;
 - Prévention non médicamenteuse des thromboses veineuses ;
 - Soins et surveillance d'ulcères cutanés chroniques ;
 - Toilette périnéale ;
 - Préparation du patient en vue d'une intervention, notamment soins cutanés préopératoires ;
 - Recherche des signes de complications pouvant survenir chez un patient porteur d'un dispositif d'immobilisation ou de contention ;
 - Soins de bouche avec application de produits non médicamenteux ;
 - Irrigation de l'œil et instillation de collyres ;
 - Participation à la réalisation des tests à la sueur et recueil des sécrétions lacrymales ;
 - Surveillance de scarifications, injections et perfusions mentionnées aux articles R. 4311-7 et R. 4311-9 ;
 - Surveillance de patients ayant fait l'objet de ponction à visée diagnostique ou thérapeutique [...];
 - Détection de parasitoses externes et soins aux personnes atteintes de celles-ci ;

- Surveillance des fonctions vitales et maintien de ces fonctions par des moyens non invasifs et n'impliquant pas le recours à des médicaments ;
- Surveillance des cathéters, sondes et drains ;
- Participation à la réalisation d'explorations fonctionnelles, à l'exception de celles mentionnées à l'article R. 4311-10, et pratique d'examens non vulnérants de dépistage de troubles sensoriels [...];
- Recueil des données biologiques obtenues par des techniques à lecture instantanée suivantes :
 - Urines : glycosurie acétonurie, protéinurie, recherche de sang, potentiels en ions hydrogène, pH ;
 - Sang : glycémie, acétonémie ;
- Entretien d'accueil privilégiant l'écoute de la personne avec orientation si nécessaire ;
- Aide et soutien psychologique ;
- Observation et surveillance des troubles du comportement. »

L'article R4311-6 précise les actes et soins accomplis par le personnel infirmier dans le domaine de la santé mentale.

L'article R4311-7 modifié par l'article 11 4° du décret 2005-840 2005-07-20 précise les différentes scarifications, injections, perfusions et prélèvements ainsi que les actes spécifiques aux pansements médicamenteux, à la contention, aux sondes, à la surveillance de l'état du patient et aux soins nécessaires à son confort relevant de la compétence du personnel infirmier en application d'une prescription médicale ou d'un protocole.

L'article R4311-8 concerne les traitements antalgiques que le personnel infirmier peut entreprendre et adapter en fonction de protocoles préétablis.

L'article R4311-9 indique les actes que le personnel infirmier peut accomplir sur prescription médicale, sous la surveillance d'un médecin, notamment :

- les «[...] injections et perfusions de produits d'origine humaine nécessitant, préalablement à leur réalisation, lorsque le produit l'exige, un contrôle d'identité et de compatibilité obligatoire effectué par l'infirmier ou l'infirmière » ;

- les « injections de médicaments à des fins analgésiques dans des cathéters périduraux et intrathécaux ou placés à proximité d'un tronc ou d'un plexus nerveux, mis en place par un médecin et après que celui-ci a effectué la première injection [...] » ;

- les « [...] cures de sevrage et de sommeil. »

L'article R4311-10 mentionne les techniques mises en œuvre par le médecin et auxquelles participe le personnel infirmier.

L'article R4311-11 énumère les activités exercées en priorité par le personnel infirmier titulaire du diplôme d'Etat de bloc opératoire ou en cours de formation préparant à ce diplôme.

L'article R4311-12 résume les activités que le personnel infirmier anesthésiste diplômé d'Etat est habilité à réaliser, en présence d'un médecin anesthésiste-réanimateur, après examen et établissement d'un protocole par celui-ci.

L'article R4311-13 est relatif aux « actes concernant les enfants de la naissance à l'adolescence » qui « [...] sont dispensés en priorité par une infirmière titulaire du diplôme d'Etat de puéricultrice et l'infirmier ou l'infirmière en cours de formation préparant à ce diplôme », en particulier :

- « Suivi de l'enfant dans son développement et son milieu de vie ;
- Surveillance du régime alimentaire du nourrisson ;
- Prévention et dépistage précoce des inadaptations et des handicaps ;
- Soins du nouveau-né en réanimation ;
- Installation, surveillance et sortie du nouveau-né placé en incubateur ou sous photothérapie. »

L'article R4311-14 stipule qu'« en l'absence d'un médecin, l'infirmier ou l'infirmière est habilité, après avoir reconnu une situation comme relevant de l'urgence ou de la détresse psychologique, à mettre en œuvre des protocoles de soins d'urgence, préalablement écrits, datés et signés par le médecin responsable. Dans ce cas, l'infirmier ou l'infirmière accomplit les actes conservatoires nécessaires jusqu'à l'intervention d'un médecin. Ces actes doivent obligatoirement faire l'objet de sa part d'un compte rendu écrit, daté, signé, remis au médecin et annexé au dossier du patient.

En cas d'urgence et en dehors de la mise en œuvre du protocole, l'infirmier ou l'infirmière décide des gestes à pratiquer en attendant que puisse intervenir un médecin. Il prend toutes mesures en son pouvoir afin de diriger la personne vers la structure de soins la plus appropriée à son état. »

L'article R4311-15 précise les actions que le personnel infirmier peut proposer, organiser ou auxquelles il peut participer, comme les formations, les encadrements de stagiaires, les dépistages...

2.2.3. Mise en œuvre

Dans le circuit du médicament, le personnel infirmier réalise le plus souvent la troisième étape, l'administration du médicament, même si cette action peut parfois être effectuée par le personnel médical.

Préalablement à l'administration de tout médicament, le personnel infirmier doit se tenir informé des projets thérapeutiques concernant le ou les patients dont il a la charge. Les réunions de service pendant lesquelles ces projets sont discutés constituent une bonne source d'information et le personnel infirmier est invité à y participer dans la limite de ses disponibilités. Pour les médicaments dont les modalités d'administration sont particulières, comme en pédiatrie, il existe des documents validés permettant d'aider à leur utilisation.

L'administration par le personnel infirmier fait généralement suite à une prescription écrite, sauf dans le cas d'une urgence vitale où le médicament pourra être prescrit oralement.

La prescription doit être vérifiée avant l'administration. Elle ne doit faire l'objet d'aucune retranscription. Si l'infirmier ou l'infirmière a un doute ou si la prescription semble incomplète, il ou elle doit se renseigner auprès du médecin qui l'a rédigée.

Lors de la préparation du médicament à administrer, le personnel infirmier doit vérifier la concordance entre la prescription et le médicament préparé. La date de péremption et l'aspect du médicament doivent également être contrôlés. De plus, si une reconstitution est nécessaire, elle doit être extemporanée et effectuée dans des conditions d'hygiène adéquates

et suivant le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La possibilité de broyage des comprimés, d'ouverture des gélules, de mise en solution ou en suspension doit être validée, en particulier pour la pédiatrie où les enfants ne sont pas toujours capables d'avaler les formes orales sèches ou lors de l'utilisation de sondes nasogastriques ou de gastrostomies. En outre, ces formes orales ne devront pas être déconditionnées avant la présentation au patient afin de ne pas altérer leurs qualités.

La prescription doit être respectée, en particulier pour les conditions de surveillance lors de l'administration : présence d'un médecin, surveillance cardiaque...

Au moment de l'administration, le personnel infirmier doit vérifier l'identité du patient et le questionner sur une éventuelle allergie au médicament à administrer. Il doit également évaluer si le patient est autonome pour s'administrer lui-même le médicament. Si c'est le cas, il doit vérifier la bonne compréhension des modalités d'administration du traitement, et dans le cas contraire, il doit assister le patient pour la prise du médicament.

Les règles d'hygiène et de sécurité doivent toujours être respectées, pour le patient et pour le personnel infirmier.

Si une injection intraveineuse doit être effectuée, les vitesses d'injection devront être respectées et, en cas de mélange de différents médicaments, le personnel infirmier devra vérifier l'absence d'incompatibilités physiques ou chimiques entre les différents produits afin d'éviter la formation de précipités.

Un enregistrement des conditions d'exécution de l'administration doit toujours être effectué, par informatique ou non suivant les supports utilisés pour la prescription. Il comprendra la dénomination commune du médicament, la dose, ainsi que les modalités de reconstitution et de dilution éventuelles, la date et l'heure d'administration, les sites d'injection éventuels. Pour certains médicaments, on pourra également indiquer le numéro de lot. De même, dans le cas des médicaments appartenant à la liste des stupéfiants ou dans celui des médicaments dérivés du sang, un enregistrement spécifique comportant les mentions légales obligatoires sera réalisé.

Le personnel infirmier devra également signaler toute absence d'administration ainsi que la cause qui a été à l'origine de la non-administration.

Le personnel infirmier a aussi la charge de la surveillance thérapeutique du patient après l'administration, afin d'évaluer ses bienfaits et de détecter les éventuels effets indésirables. En cas de survenue d'un effet indésirable, celui-ci est enregistré dans le dossier du patient et déclaré selon les procédures de l'établissement hospitalier. Le traitement du patient est également réévalué en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

Le centre régional de pharmacovigilance gère les déclarations d'effets indésirables. Celles-ci sont obligatoires pour :

- les effets indésirables graves (décès, mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, provoquant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- les effets indésirables inattendus (non décrits dans le résumé des caractéristiques du produit) ;
- les réaction nocives et non voulues résultant d'un mésusage.

Le patient reçoit une information sur son traitement, voire une éducation thérapeutique, surtout dans le cas des pathologies chroniques. L'entourage du patient peut également bénéficier de ces informations afin de mieux prendre en charge la pathologie. Parmi ces informations, la mention des effets indésirables potentiels pouvant survenir est nécessaire ainsi que la manière de les gérer et de les déclarer éventuellement aux autorités sanitaires.

3. Problèmes liés aux médicaments

Les médicaments sont des produits qui nécessitent une sécurité importante, que ce soit lors de la prescription ou de l'administration. Une étude menée au sein de trente six institutions hospitalières américaines a démontré que des erreurs potentiellement dangereuses se produisaient plus de quarante fois par jour dans un hôpital de trois cents lits et qu'en moyenne, un patient était susceptible de subir deux erreurs par jour (8). De plus, aux Etats-Unis, il a été déterminé que les erreurs médicamenteuses causaient environ sept mille morts par an et il est estimé que deux patients sur cent peuvent être victimes d'erreurs médicamenteuses évitables (9). Selon cette étude, environ cinq pour cent des erreurs significatives mettent potentiellement la vie des patients en danger. Dans une autre étude menée à l'université d'Harvard, les erreurs médicamenteuses ont été reconnues comme la cause la plus commune d'évènements indésirables iatrogènes (19,4%) (10). De plus, même si la fréquence des erreurs médicamenteuses est similaire pour les enfants et les adultes, les risques d'erreurs avec des effets nocifs sont trois fois plus élevés pour les enfants.

Les professionnels de santé, afin d'éviter ces erreurs, essaient d'obtenir autant de renseignements que nécessaire sur les médicaments, leur mode et leur voie d'administration, leurs posologies... Une étude réalisée au Brésil en 2004 a identifié et analysé les questions posées aux infirmières par les techniciens et les auxiliaires infirmiers pendant la préparation et l'administration des médicaments au sein de différentes unités de soins (8).

Dans cette étude, quarante pour cent des questions concernaient la dilution des médicaments, que ce soit par rapport à la nécessité d'une dilution, au diluant à utiliser, à la durée de conservation du médicament dilué ou à la possibilité d'une précipitation. Quinze pour cent des questions avaient un rapport avec la voie et le mode d'administration des médicaments. Les autres interrogations concernaient les interactions éventuelles entre des médicaments administrés par voie intraveineuse, les vitesses de perfusion, la préparation de certains médicaments, leur indication, leur mode d'action, le calcul des doses à administrer, la correspondance entre le nom de marque et la dénomination commune internationale (DCI)...

L'étude a évalué le pourcentage de réponses correctes apportées par les infirmières. Soixante-quatre pour cent des réponses ont été considérées comme correctes, c'est-à-dire suffisantes pour une administration sans danger du médicament. Dix-huit pour cent des réponses étaient incorrectes et le reste des réponses a été considéré comme

partiellement correct, c'est-à-dire ne fournissant pas une information suffisante pour une administration sécurisée du médicament, soit environ trente-six pour cent de réponses n'assurant pas la sécurité du patient. Ces résultats laissent penser que les infirmières ne disposent pas de toutes les informations nécessaires à la préparation et à l'administration des médicaments en toute sécurité.

Cette étude a également analysé les sources consultées par les infirmières pour apporter leurs réponses. Dans plus de quarante-neuf pour cent des cas, les infirmières se sont basées sur la littérature, leurs connaissances personnelles ou sur des informations obtenues de leurs collègues d'autres secteurs. Dans seulement sept et demi pour cent des cas, un pharmacien a été consulté.

Ces résultats montrent la nécessité pour le personnel infirmier d'avoir à sa disposition une documentation précise sur les médicaments utilisés afin d'obtenir une sécurité maximale pour le patient.

Les procédures instaurées dans les hôpitaux concernant la prévention des erreurs médicamenteuses ont également une importance capitale pour la sécurité des patients. Une étude menée à Buenos Aires a comparé la prévalence et les caractéristiques des erreurs médicamenteuses dans des unités de soins pédiatriques et néonataux avant et après la mise en place de procédures permettant la diminution des erreurs lors de la prescription et de l'administration des médicaments (10). Ces procédures n'étaient pas punitives mais consistaient à promouvoir un changement culturel dans l'approche des erreurs médicales et à développer une attitude orientée vers la sécurité du patient. L'éducation des professionnels de santé était visée par différentes activités : rencontres interdisciplinaires, groupes de travail, recherche d'informations dans des bases de données bibliographiques, échanges d'informations avec des hôpitaux d'autres pays et création d'un système pour le signalement anonyme des erreurs. Des stratégies pour diminuer les erreurs médicamenteuses ont également été mises en place, incluant des modifications dans le processus de prescription des médicaments, des interactions actives avec des pharmaciens, ainsi que la mise en place d'une liste de dix étapes pour réduire les erreurs médicamenteuses, fournie à tous les prescripteurs et tous les infirmiers. Après la mise en place de l'ensemble des mesures, la prévalence des erreurs était significativement plus basse (-4,1%), cette diminution étant observée au niveau des prescriptions et de l'administration.

3.1. Pouvant être provoqués par les infirmiers

Le personnel infirmier est responsable de la préparation extemporanée de certains médicaments ainsi que de l'administration des traitements aux patients. Ces opérations peuvent être source d'erreurs potentiellement nuisibles aux malades. Par exemple, l'administration d'une dose inadéquate de médicament est une des causes les plus fréquentes d'effets indésirables en pédiatrie (11).

Les médicaments administrés de manière erronée peuvent nuire aux patients à cause de différents facteurs tels que l'incompatibilité pharmacologique, les effets indésirables ou les interactions pharmacologiques (8). Les professionnels qui administrent les traitements doivent être conscients et sûrs de leurs actions et avoir les connaissances nécessaires, ou du moins pouvoir accéder à celles-ci. Si leurs doutes ne sont pas clarifiés de manière correcte ou si les difficultés qu'ils rencontrent ne sont pas résolues, cela peut conduire à l'incertitude et à l'insécurité : cette situation représente un facteur de risque d'apparition d'erreurs dans le circuit du médicament.

Les erreurs médicamenteuses peuvent être liées au nom de spécialité, à l'emballage du médicament, ces deux éléments pouvant engendrer des confusions, ou alors à des instructions d'usage imprécises (12)... Les fabricants de médicaments sont amenés à prendre en considération tous ces paramètres afin d'éviter ces erreurs.

Pour les médicaments utilisés par voie injectable, il peut se produire des erreurs de dilution, en particulier lorsque de faibles volumes sont nécessaires (13). Les erreurs de dilution peuvent aboutir parfois à des doses dix fois plus importantes ou plus faibles que la dose nécessaire, entraînant un surdosage et un risque d'effets indésirables plus important voire de toxicité, ou un sous-dosage induisant une inefficacité préjudiciable aux patients. De plus, lorsque de faibles volumes sont injectés, ils peuvent être perdus dans les volumes morts des tubulures et donc ne pas agir.

Il existe également un problème lors de l'administration entérale des médicaments, ce qui illustre l'absence fréquente de directives officielles permettant de guider le personnel infirmier dans cette tâche (14). Cela conduit à une variabilité des techniques d'administration. Ce manque de standardisation, d'informations et de médicaments adaptés à la pédiatrie ou à

l'administration entérale présents sur le marché induisent inévitablement l'exécution de manipulations à risque lors de la préparation et de l'administration pouvant éventuellement mettre en danger le patient.

Le personnel infirmier, lors de l'administration de médicaments par voie parentérale peut également commettre des erreurs en mélangeant différentes solutions sans en vérifier la compatibilité. Cela peut aboutir à des réactions non désirées et potentiellement dangereuses pour le patient.

3.2. Pouvant être repérés par les infirmiers

Des études portant sur les déclarations d'erreurs réalisées par le personnel infirmier ont montré qu'un manque d'identification des erreurs pouvait être un frein à la déclaration efficace d'erreurs médicales (15). Paradoxalement, le personnel infirmier est souvent un élément majeur du système d'identification d'erreurs.

3.2.1. Avant l'administration

Dans l'étude menée à Buenos Aires, avant la mise en place de mesures préventives, les taux d'erreurs étaient très importants, en particulier lors de la prescription avec une erreur toute les cinq à six ordonnances, presque deux fois plus que les erreurs d'administration (10). Les mesures préventives mises en place comprenaient entre autres la distribution au personnel infirmier d'une liste d'étapes à respecter pour réduire les erreurs d'administration des médicaments et des solutions intraveineuses. Le premier point préconisait de ne pas administrer de médicaments en cas de doute sur la prescription, d'illisibilité ou d'absence de date de prescription. Ensuite, avant l'administration, le personnel infirmier doit vérifier le nom du patient et s'assurer que le médicament lui est bien destiné. Il doit également vérifier la dose, la voie d'administration et éventuellement le temps de perfusion. Dans le cas où les médicaments sont administrés par la famille, le personnel infirmier doit vérifier et superviser l'administration afin d'éviter des erreurs potentielles. En dernier lieu, la liste précise qu'en cas de doute, le personnel infirmier doit s'adresser directement au médecin afin de clarifier la situation et d'éviter les risques d'erreurs.

Malgré tout, le personnel infirmier doit posséder des connaissances suffisantes sur les médicaments afin de pouvoir se rendre compte des erreurs potentielles.

Dans une étude menée aux Etats-Unis et portant sur l'identification, la révélation au patient et la déclaration aux autorités compétentes d'erreurs médicales par des médecins, des infirmières et des techniciens médicaux d'urgence (ambulancier des services d'urgence,...), les infirmières identifiaient autant d'erreurs médicamenteuses que les médecins parmi les cas cliniques présentés (environ 95%), même si au niveau des erreurs cognitives présentées concernant entre autres le diagnostic, les médecins étaient plus compétents (15).

3.2.2. Après l'administration

Il entre dans les attributions légales du personnel infirmier de concourir à la mise en place de méthodes et au recueil des informations utiles aux autres professionnels, et notamment aux médecins pour poser leur diagnostic et évaluer l'effet de leurs prescriptions ainsi que de contribuer à la mise en œuvre des traitements en participant à la surveillance clinique et à l'application des prescriptions médicales contenues, le cas échéant, dans des protocoles établis à l'initiative du ou des médecins prescripteurs (16). Le personnel infirmier est également chargé d'aider à la prise des médicaments présentés sous forme non injectable, de vérifier leur prise, de surveiller leurs effets et d'éduquer le patient. Il recueille aussi des observations de toute nature susceptibles de concourir à la connaissance de l'état de santé de la personne et apprécie les principaux paramètres servant à sa surveillance : température, pulsations, pression artérielle, rythme respiratoire, volume de la diurèse, poids, mensurations, réflexes pupillaires, réflexes de défense cutanée, observations des manifestations de l'état de conscience, évaluation de la douleur. Enfin, le personnel infirmier est chargé de recueillir des données biologiques obtenues par des techniques à lecture instantanée sur les urines (glycosurie, acétonurie, protéinurie, recherche de sang, potentiels en ions hydrogène, pH) et sur le sang (glycémie, acétonémie) (17).

Le personnel infirmier est donc en première ligne pour évaluer l'état de santé du malade après l'administration de médicaments et peut donc déterminer la présence d'effets indésirables liés au traitement reçu. Cependant, il doit être bien informé des potentiels effets des médicaments afin de pouvoir analyser clairement une situation.

4. Problèmes spécifiques à l'utilisation des médicaments en neuropédiatrie

4.1. Manque d'essais cliniques en pédiatrie

On estime que l'efficacité et la sécurité de cinquante à quatre-vingt-dix pour cent des médicaments prescrits chez les enfants n'ont pas été étudiées de manière satisfaisante (18). La physiopathologie et la pharmacologie spécifiques aux différentes périodes de la vie expliquent pour une grande part les différences observées entre l'adulte et l'enfant. Ces différences entraînent des effets cliniques (souhaités ou indésirables) inattendus lorsque les médicaments testés uniquement chez les adultes sont prescrits aux enfants. Ce constat justifie le développement d'une démarche hypothéticodéductive propre aux populations pédiatriques et l'évaluation des similarités et différences entre l'adulte et l'enfant en fonction de la maturation. Cependant, en raison du faible nombre d'enfants touchés par chaque pathologie, des difficultés éthiques et pratiques de la réalisation des essais cliniques et de la non-rentabilité pour l'industrie, les produits évalués spécifiquement pour les enfants sont rares.

En effet, du point de vue d'une compagnie pharmaceutique, les enfants représentent une population cible de petite taille pour laquelle il existe un risque significativement plus important d'effets indésirables pouvant causer la chute d'un médicament par ailleurs couronné de succès (19). Cela réduit la motivation à conduire des essais qui pourraient fournir les informations nécessaires pour une utilisation en pédiatrie.

De plus, en règle générale, les essais cliniques en cours sont couverts par le plus grand secret, ce qui aboutit à la répétition inutile d'essais répondant à une question déjà résolue (20) et par conséquent à une perte de temps et d'argent. En effet, les essais cliniques en pédiatrie sont plus longs et plus coûteux que ceux réalisés chez les adultes. Cela explique en partie la réticence des industries pharmaceutiques à s'engager dans cette voie.

De surcroît, le développement des médicaments pédiatriques repose sur un conflit d'intérêts (19). D'une part, la population pédiatrique est fondamentalement différente de la population adulte, que ce soit au niveau de la réponse au traitement, des profils de toxicité ou du métabolisme du médicament. Cela nécessite donc des essais cliniques spécifiques pour prouver l'efficacité et la sécurité d'un traitement pédiatrique. D'autre part, les enfants sont

une population vulnérable et doivent être protégés selon les codes d'éthique régissant la recherche. Cependant, obtenir le consentement éclairé d'un enfant est difficile voire impossible et par conséquent, l'inclusion d'enfants dans des essais cliniques peut être perçue comme non éthique.

Les enfants ne sont pas capables, d'un point de vue légal, de consentir à participer à des essais, et ils méritent d'être protégés (21). La déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale définit les principes éthiques qui doivent régir la recherche médicale impliquant des êtres humains (22). Elle stipule entre autres qu'une personne incluse dans une recherche médicale doit être correctement informée sur l'ensemble de la recherche et doit fournir son consentement libre et éclairé. Dans le cas d'une personne non capable de remplir ces conditions, c'est son représentant légal qui donne son consentement éclairé. Dans le cas d'un enfant, c'est généralement un de ses parents ou les deux qui donnent leur consentement, cependant, l'enfant peut également donner son assentiment en complément (21). L'âge à partir duquel un enfant peut donner son assentiment n'est pas clairement établi et peut varier suivant les études.

Cependant, faire entrer un enfant dans un essai thérapeutique semble aller contre le devoir éthique des parents qui est de protéger leur enfant, en particulier face à une situation incertaine (21). Les parents ne savent pas que la plupart des médicaments donnés habituellement à leur enfant n'ont pas été évalués, ni que la médecine expérimentale requiert des essais pour démontrer leur efficacité et leur sécurité. Le consentement des parents est obtenu plus facilement si le but de l'essai est bien expliqué et si une relation de confiance est établie entre les parents et les médecins. Il semblerait que la gravité de la maladie intervienne également dans la décision même si les résultats des études sont parfois contradictoires.

La Conférence internationale d'harmonisation qui regroupe l'Europe, le Japon et les Etats-Unis a mis en place un certain nombre de recommandations dans le but d'harmoniser les protocoles d'autorisation des médicaments (23). Parmi ces recommandations, la directive E11 concerne la recherche clinique des produits médicinaux dans la population pédiatrique. Elle distingue cinq sous-groupes d'âge : les nouveau-nés prématurés, les nouveau-nés à terme entre zéro et vingt-sept jours, les nourrissons entre vingt-huit jours et vingt-trois mois, les enfants entre deux et onze ans et les adolescents entre douze et seize ou dix-huit ans selon la région. Chaque sous-groupe doit être étudié de manière séparée car les caractéristiques

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques varient en fonction de la maturation des organes, du développement psychomoteur, etc. Cependant, au sein même des sous-groupes, il peut exister des différences importantes, par exemple en fonction de l'âge de la puberté, ou de la maturation du foie qui s'achève généralement vers trois ou quatre ans (21). De plus, la clairance rénale d'un enfant peut varier de dix à deux cents millilitres par minute au cours de sa croissance (13), ce qui implique des conséquences sur la demi-vie et l'élimination des médicaments utilisant cette voie : par exemple des molécules activement sécrétées par le tubule rénal comme le furosémide ou l'amoxicilline voient leurs demi-vies prolongées (14).

Par conséquent, les différences au sein de la population pédiatrique justifient le besoin d'effectuer plusieurs sous-groupes ou plusieurs études ou alors d'inclure suffisamment de patients pour pouvoir obtenir des conclusions sur des aspects spécifiques de l'évaluation du médicament (21). Cela augmente la complexité de réalisation de ces études déjà difficiles à mettre en place.

En ce qui concerne les Etats-Unis, les législateurs ont promulgué des règlements et créé des incitations pour que l'industrie pharmaceutique développe les autorisations d'utilisation des médicaments en pédiatrie (19). Les recommandations sont basées sur l'urgence et le besoin du médicament. Le législateur peut demander à ce que les études soient commencées immédiatement pour des affections mortelles où il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dans les autres cas, les essais peuvent être repoussés jusqu'à ce que les essais de phase II aient été réalisés chez les adultes.

Les résultats d'une étude aux Etats-Unis montrent que ces mesures législatives ont diminué le temps entre la mise sur le marché des médicaments et l'autorisation supplémentaire pour l'usage en pédiatrie, mais ce temps reste malgré tout assez important (19). De plus, la proportion d'agréments pédiatriques déposés dans l'année suivant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'a pas significativement augmenté. Cependant, une forte augmentation du nombre d'essais cliniques effectués chez les enfants a tout de même été enregistrée (18).

En ce qui concerne l'Europe, le règlement du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique prévoit la mise en place d'un comité pédiatrique au sein de l'Agence Européenne du Médicament ayant pour missions :

- d'évaluer le contenu de tout plan d'investigation pédiatrique et d'émettre un avis à ce sujet;
- d'évaluer les dérogations et les reports et d'émettre un avis à ce sujet;
- d'évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain, d'une autorité compétente ou du demandeur, la conformité d'une demande d'autorisation de mise sur le marché par rapport au plan d'investigation pédiatrique approuvé correspondant, et d'émettre un avis à ce sujet;
- d'évaluer, à la demande du comité des médicaments à usage humain ou d'une autorité compétente, toute donnée recueillie conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé et d'émettre un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné à la population pédiatrique;
- de formuler, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou à la demande de la Commission, des conseils relatifs à toute question liée aux médicaments destinés à la population pédiatrique;
- de dresser un inventaire spécifique des besoins en médicaments pédiatriques et d'en assurer la mise à jour régulière ;
- de conseiller l'Agence et la Commission en ce qui concerne la communication des mesures disponibles pour la réalisation de recherches sur les médicaments pédiatriques... (24)

Des mesures incitatives, comme aux Etats-Unis, sont également proposées dans ce règlement européen, comme la prolongation de la durée de protection du brevet du médicament (24). Des mesures incitatives peuvent également être mises en place au niveau national afin de favoriser la recherche sur les médicaments à usage pédiatrique. Des financements pour la recherche sur des médicaments en faveur de la population pédiatrique sont prévus dans le budget communautaire afin de soutenir les études liées aux médicaments ou aux substances actives non couverts par un brevet.

Dans le cadre de ce règlement européen, le Comité d'Orientation Pédiatrique (COP) a été créé au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le 20 janvier 2006 avec pour missions principales de contribuer à la réflexion stratégique et à la définition des actions à mettre en place au niveau national, et de répondre aux questions scientifiques pédiatriques faisant suite à des dépôts de demandes ou saisines émis par les instances internes de l'agence ou extérieures (25). Ce comité pluridisciplinaire est

composé de 37 experts externes et se réunit tous les trimestres. Parmi les attributions du COP figurent la réflexion et la participation à la définition et à la mise en place d'actions dans le cadre de l'application du règlement au niveau national :

- Bilan de l'utilisation en pédiatrie des médicaments hors AMM ou sans AMM ;
- Support au développement des réseaux d'investigations pédiatriques au niveau national dans le cadre du network européen ;
- Elaboration de documents pédiatriques au niveau national (Recommandations thérapeutiques ou de bon usage des médicaments pédiatriques) ou européen (Guidelines de l'« Efficacy Working Group » de l'Agence Européenne du Médicament).

Un groupe de travail sur les Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs) a également été créé (25). Sa mission principale consiste à contribuer à l'évaluation des PIPs, en fonction des critères établis par le Comité Pédiatrique européen, en coordination avec son représentant français. Selon le nouveau règlement européen pédiatrique, un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) doit être soumis par tout demandeur pour une nouvelle demande d'AMM ou lors d'une modification de l'AMM pour une spécialité pharmaceutique déjà autorisée. Ce PIP doit détailler le programme de développement envisagé pour le médicament et fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques dans le dossier final de demande d'AMM.

Le groupe de travail évalue en particulier :

- l'intérêt et les besoins thérapeutiques de développer un médicament à usage pédiatrique dans l'indication et dans les catégories d'âge pédiatriques revendiquées ;
- les mesures envisagées pour adapter la forme pharmaceutique du produit aux enfants, en vue d'améliorer sa sécurité, son efficacité, son acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge ;
- les études pré-cliniques et les essais cliniques proposés dans le cadre du plan de développement pédiatrique du produit ;
- le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.

Enfin, un Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS) a également été créé en 2005 sous l'égide de l'Inserm et de la Société Française de Pédiatrie pour faciliter la réalisation d'essais cliniques au niveau national et garantir la qualité de ces

essais (25). Il fera partie du réseau européen mis en place par l'Agence Européenne du Médicament. Le RIPPS est un réseau collaboratif multidisciplinaire dont les principaux objectifs sont de développer et d'appliquer des méthodes adaptées pour apporter la preuve des concepts thérapeutiques chez l'enfant, de développer la recherche sur les similarités et les différences entre adulte et enfant, et de développer des enseignements et des formations spécifiques pour les investigateurs des essais cliniques (18). Ce réseau met en relation des centres de biologie et de pharmacologie spécialisés en pédiatrie ou dans la recherche sur les organismes en développement, des pharmacies habilitées à fabriquer des médicaments avec des formes galéniques adaptées aux enfants, des plates-formes d'ingénierie et de soutien méthodologique, des réseaux d'essais cliniques chez l'enfant en oncologie, le réseau des centres d'investigation clinique pédiatrique, des groupes de la Société française de pédiatrie, des investigateurs cliniciens en pédiatrie, des centres de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie pour évaluer l'innocuité à long terme des médicaments.

Malgré toutes ces mesures, la faible participation aux essais cliniques est un problème grave qui aboutit souvent à l'impossibilité de démontrer l'efficacité et la sécurité dans tous les sous-groupes pédiatriques (26). Les données pharmacocinétiques en pédiatrie peuvent être utilisées pour extrapoler l'efficacité et la sécurité à partir de données obtenues chez les adultes ou chez des enfants d'âge différent. Cependant, ces extrapolations à partir de l'adulte et la supposition qu'un nouveau-né prématuré réagit aux médicaments de la même façon qu'un enfant de douze ans peuvent mener à de dangereuses erreurs.

4.2. Utilisation de médicaments hors AMM

La conséquence du conflit d'intérêt concernant le développement des médicaments pédiatriques est l'augmentation paradoxale des prescriptions hors AMM chez les enfants, avec comme conséquence une augmentation significative des effets indésirables (19).

L'autorisation de mise sur le marché représente le résultat d'une évaluation complète par des experts du rapport bénéfices-risques du médicament (20). Elle analyse l'ensemble des essais, y compris les essais négatifs non publiés, qui doivent légalement être soumis. Les autorités peuvent aussi vérifier la réalité des inclusions ou le respect du protocole par une inspection de bonne pratique clinique.

En France, soixante pour cent des prescriptions en milieu hospitalier sont hors autorisation de mise sur le marché et atteignent quatre-vingt-dix pour cent chez les nouveau-nés dans les unités de soins intensifs (18). Dans une étude menée à l'hôpital Robert Debré de Paris sur l'utilisation hors recommandations des médicaments innovants et coûteux en pédiatrie, il a été déterminé que quatre-vingts pour cent des médicaments étaient utilisés dans des indications reconnues, cinq pour cent dans des indications pertinentes en cours d'évaluation et quinze pour cent dans des indications non reconnues ou non documentées (27). Une étude sur l'incidence des prescriptions hors AMM en réanimation néonatale relève qu'elle est de soixante trois pour cent, et que quatre-vingt-dix pour cent de ces prescriptions ne suivent pas les recommandations du résumé des caractéristiques du produit en ce qui concerne l'âge de l'enfant, environ neuf pour cent s'en différencient par rapport à la posologie et environ un pour cent ne suivent pas les recommandations concernant la voie d'administration (14). L'étude relève que vingt-quatre pour cent de médicaments ont justifié un déconditionnement avant leur administration pour une utilisation adaptée au poids de l'enfant.

La prescription hors AMM est une forme d'expérimentation, sans critères d'éligibilité cohérents, sans schéma posologique cohérent, sans critères prédéfinis de réponse ou d'arrêt, sans contrôle de la sécurité des données, mais avec un nombre de patients inclus ne permettant pas de pouvoir analyser les informations obtenues (19). Par conséquent, l'idée bien intentionnée de protéger les enfants de l'expérimentation des essais cliniques a l'effet opposé. Chaque enfant devient l'unique participant d'un essai non contrôlé. De plus, aucune information résultant de l'utilisation d'un médicament hors AMM sur un enfant ne peut être utilisée pour un autre enfant ou un groupe, car la méthodologie empêche d'obtenir des conclusions (21). Même un résultat positif peut être considéré comme un hasard.

Cependant, devant l'absence d'information pertinente et de haut niveau de preuve sur les médicaments en pédiatrie, le prescripteur a le choix de prescrire en dehors du cadre réglementaire, au risque d'effets indésirables sans bénéfice thérapeutique, ou de ne pas prescrire des thérapeutiques potentiellement bénéfiques ayant montré leur efficacité chez l'adulte (18). Il n'est généralement pas nécessaire d'obtenir le consentement éclairé des parents pour prescrire ou administrer un médicament non autorisé ou un médicament autorisé dans une indication non autorisée à un enfant (28).

Les règles de prescription hors AMM, le choix d'une classe de médicaments, les doses utilisées, les recommandations de durée reposent principalement sur le bouche-à-oreille, la transmission entre collègues, des règles de trois partant du poids moyen d'un adulte de 60 kg ou encore de visiteurs médicaux bien en peine de les justifier par des études (20). L'information de référence sur l'efficacité attendue du médicament ou ses effets indésirables aux doses thérapeutiques fait défaut. Par conséquent, la prescription hors AMM est la source d'erreurs de prescription ou d'administration, ainsi que d'une plus grande fréquence d'effets indésirables (20). Cependant, dans l'attente de données plus approfondies, la prescription hors AMM reste acceptable s'il n'existe pas d'alternative adaptée et si les prescripteurs sont convaincus d'utiliser les médicaments en accord avec les avis du corps médical (29). Ils doivent prendre en compte le rapport bénéfice-risque pour l'enfant.

Les doses utilisées dans le cadre d'une utilisation hors AMM sont basées sur une extrapolation des doses pour adultes en se référant au poids, à la surface corporelle ou à l'âge. Ces extrapolations sont la plupart du temps inexactes. De plus, les doses pour adultes peuvent avoir été établies à l'origine pour une autre maladie. Les enfants ne sont pas de petits adultes : de ce fait, la différence de poids n'est pas la seule qui soit pertinente pour l'utilisation des médicaments (21). Les différences peuvent être retrouvées dans la physiopathologie des maladies et dans leur expression, dans l'influence de la maturation et de la croissance, dans la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les types d'effets indésirables, leur sévérité et leurs conséquences.

Les adultes reçoivent des doses standardisées alors que les nouveaux-nés et les enfants sont traités en fonction de leur poids et de leur état clinique, ce qui requiert de nombreux calculs pour le prescripteur et augmente les probabilités d'erreurs (10).

Au niveau pharmacocinétique, il existe des différences entre les adultes et les enfants au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination (21). Chez les très jeunes enfants, les fonctions organiques évoluent très rapidement affectant tous ces paramètres (26). Les sous-groupes des nouveau-nés et des nourrissons sont les plus difficiles, et le moins prévisible est celui des enfants entre deux et quatre ans, alors que les adolescents sont semblables aux adultes.

En ce qui concerne l'absorption, le pH gastrique est relativement élevé pendant la période néonatale, la vidange gastrique augmente, la motilité intestinale évolue durant la

petite enfance et il y a des changements dans le débit sanguin splanchnique, les enzymes intestinales de métabolisation des médicaments, la flore microbienne et les transporteurs. Il existe peu d'études de biodisponibilité, mais en général, le taux d'absorption est plus faible chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les enfants plus âgés. De plus, dans les premières semaines de vie, la distribution est modifiée par une proportion d'eau plus importante que celle de la masse adipeuse corporelle, qui se normalise vers un an (26).

Au niveau du métabolisme, les enzymes des cytochromes responsables sont immatures à la naissance et atteignent leur activité maximale vers deux ans (26).

Enfin, au niveau de l'élimination, en règle générale, la clairance des molécules métabolisées dans le foie est plus importante chez les enfants que chez les adultes, ce qui nécessite des doses plus élevées par rapport au poids (26). Malgré le fait que cette notion est connue, les sous-dosages, et par conséquent l'échec des traitements sont probablement fréquents, mais difficiles à détecter (21).

Au niveau pharmacodynamique, il peut également exister des variations, par exemple, les benzodiazépines induisent une sédation chez les adultes et une agitation chez les enfants (21).

La maturation peut influencer la réponse à un médicament ou son métabolisme, par exemple, certains récepteurs n'apparaissent qu'après quelques mois ou années de vie (21). Toutes les données de maturation ne sont pas connues et cela empêche de supposer que la pharmacodynamie entre adultes et enfants est similaire.

En ce qui concerne les effets indésirables, l'Agence européenne du médicament a publié en 2004 un document intitulé « Preuves du préjudice des médicaments utilisés hors autorisation ou sans autorisation chez les enfants » (11). La sous-déclaration des effets indésirables existe en pédiatrie comme chez les adultes, mais elle est plus fréquente pour les médicaments utilisés hors ou sans autorisation. Cependant, la surveillance prospective de ces effets indésirables indique une incidence plus élevée et même doublée lorsqu'on inclut des paramètres de détection cliniques et biologiques.

Parmi ces effets indésirables, la croissance de l'enfant ou sa maturation notamment sexuelle peuvent être altérées par le médicament, ce qui ne sera pas détecté par des études faites chez l'adulte (20).

4.3. Formes galéniques inadaptées à la pédiatrie

Développer une forme galénique appropriée pour les enfants est souvent difficile pour de nombreuses raisons (30). Le principe actif devra être incorporé dans une solution, une suspension ou une autre forme galénique adaptée administrable en fonction du poids de l'enfant, avec des problèmes de formulation, de stabilité, de stockage qui pourront différer des formes développées pour les adultes. Il faut également penser au goût des médicaments pédiatriques afin d'améliorer l'observance. De ce fait, certaines formes galéniques pédiatriques coûtent plus en temps et en argent lors de leur développement que les formes pour adultes.

La directive E11 de la Conférence internationale d'harmonisation souligne le besoin de formulations pédiatriques permettant un dosage précis et facilitant l'observance du patient (23). Elle préconise le développement de différentes formulations pour la voie orale, comme des solutions, des suspensions avec pour chaque formulation, différents dosages afin de faciliter l'administration. Pour la voie parentérale, la directive suggère de développer des dosages adaptés pour permettre une administration sûre et précise de la dose. Elle stipule également de tenir compte de la toxicité de certains excipients en fonction des sous-groupes d'âge, par exemple, l'alcool benzylique chez les prématurés. Par conséquent, des formulations spécifiques ou des précisions sur les excipients à utiliser pour les dilutions peuvent être nécessaires pour les nouveau-nés.

De plus, pour la précision des doses et l'observance des patients, la Conférence internationale d'harmonisation recommande que des formulations appropriées soient utilisées dans les essais cliniques pédiatriques (31). Cependant, un manque de recherche sur les formulations et/ou des contraintes économiques font que ce n'est pas toujours le cas. Il est important que les équipes qui rapportent des résultats d'essais cliniques pédiatriques fournissent une information suffisante sur la formulation et la méthode d'administration afin de garantir que ces résultats pourront être reproduits dans d'autres essais cliniques et surtout mis en œuvre dans la pratique clinique.

Aux Etats-Unis, des mesures législatives incitatives et contraignantes ont amené les industriels à développer des formulations adaptées lorsque le médicament peut être utilisé chez l'enfant (18). Par conséquent, les enfants américains disposent de dix-sept formulations pédiatriques orales différentes qui peuvent être prêtes à l'emploi (solution, sirop, suspension,

comprimé, comprimé sécable, comprimé à croquer, comprimé orodispersible...) ou qui nécessitent une manipulation (poudre, comprimé ou gouttes pour reconstituer une suspension, poudre pour reconstituer une solution, solution concentrée à diluer, comprimé effervescent...). De plus, certaines formes pédiatriques non disponibles en France existent aux Etats-Unis (26). Par exemple, pour la spécialité Tégrétol® composée de carbamazépine, nous disposons uniquement de comprimés à 200mg, de comprimés à libération prolongée à 200 et 400mg et d'une suspension buvable dosée à 20 mg/mL. Les Etats-Unis disposent de comprimés à croquer à 100 mg qui permettent de faciliter l'administration et l'adaptation posologique. Il faut également noter qu'en Europe, sans logique commerciale apparente, les formulations pédiatriques autorisées dans certains pays voisins de l'Union européenne ne sont pas disponibles en France, et inversement (20).

Cependant, dans la continuité de la directive E11, l'Agence européenne du médicament a édité en 2006 un document de réflexion concernant des formulations de choix pour la population pédiatrique (32). Ce document a pour objectif d'aider au développement de formulations pédiatriques permettant aux nouveau-nés, nourrissons, enfants, adolescents et à leurs soignants d'avoir accès à :

- une gamme de formes posologiques autorisées permettant l'administration sécurisée de doses exactes, ce qui augmente l'observance, avec un impact minimal sur la vie quotidienne, et réduit le risque d'erreurs médicamenteuses ;
- des formulations contenant des excipients reconnus sûrs et efficaces en fonction de l'âge du patient ;
- des formes posologiques adaptées aux besoins des enfants au niveau de la sécurité et de l'efficacité en cas d'absence de forme commerciale appropriée.

De plus, au niveau européen, les sociétés pharmaceutiques sont encouragées à rendre disponibles le maximum d'informations possibles sur :

- les données physicochimiques du principe actif (solubilité et stabilité en fonction des solvants, du pH, aspects microbiologiques...)
- les formulations pédiatriques spécifiques : celles qui ont été étudiées et validées ainsi que leur durée de vie, leurs conditions de stockage...
- la nourriture et les boissons qui sont compatibles avec la poudre issue des comprimés ou le contenu des gélules du point de vue de la stabilité et du goût.

- les aspects de la forme adulte qui peuvent poser problème dans la population pédiatrique (excipients, pH...)

- les composants fonctionnels critiques de la forme posologique (système à libération prolongée ou enrobage gastro-résistant) et s'ils peuvent être manipulés en toute sécurité, ou les dangers que cela impliquerait (32).

D'un point de vue pratique, il existe de nombreuses voies d'administration des médicaments en pédiatrie : orale, rectale, nasale, buccale/sublinguale, topique/transdermique, injectable, pulmonaire, oculaire, auriculaire (26). Cependant, la plupart des médicaments sont destinés aux adultes et sont présentés sous des formes et des dosages qui ne sont pas appropriés pour des enfants (10). Les prescripteurs qui soignent des nouveau-nés ou des prématurés, souvent très petits, doivent adapter ces traitements pour des enfants qui ne peuvent prendre les formes pour adultes. Cela nécessite un certain nombre d'étapes qui augmentent les probabilités d'erreurs. En effet, l'oubli d'une étape, ou une erreur de calcul avec des nombres décimaux peuvent parfois aboutir à une dose dix fois supérieure à celle qui est nécessaire. Ces erreurs peuvent entraîner des blessures graves ou même la mort, en particulier quand les médicaments ont une marge thérapeutique faible.

La manipulation des formes adultes pour un usage pédiatrique devrait être le dernier recours mais dans de nombreux cas, elle est inévitable et nécessaire (32). Les professionnels de santé qui réalisent ces manipulations le font souvent avec un minimum d'informations et sont forcés de s'appuyer sur leur art professionnel et leurs connaissances générales de la science des composés pharmaceutiques. Malgré les recommandations internationales et européennes, les informations techniques spécifiques relatives à certains nouveaux produits ou substances restent pour la plupart entre les mains des sociétés pharmaceutiques qui ont développé le médicament, alors qu'elles pourraient avoir une grande valeur pour les professionnels de santé préparant des dosages pédiatriques.

Afin d'évaluer les informations fournies sur les essais cliniques, une étude menée sur les publications des cinq journaux les plus cités en pédiatrie et en médecine générale et interne a extrait les essais portant sur une médication orale incluant des enfants de moins de douze ans, soit soixante-seize articles (31). Elle a ensuite évalué les informations fournies par les chercheurs sur les médicaments administrés, leur formule, leur fabricant et pour les comprimés ou les gélules, les explications éventuelles sur la façon dont la dose était

administrée. Seulement quarante-six articles (61%) précisait le fabricant du médicament. Dix-neuf études (25%) utilisaient des comprimés ou des gélules mais seulement cinq rapports exposaient comment le médicament était administré. Une seule étude fournissait une formulation alternative pour les enfants qui ne pouvaient pas avaler une forme posologique solide. Six études utilisant des comprimés ou des gélules incluait des enfants de moins de quatre ans sans information sur l'administration des doses. Aucun article décrivant un broyage des comprimés ou une ouverture des gélules ne fournissait des données pharmacocinétiques ou des références montrant que l'absorption était suffisante.

En effet, l'âge auquel un enfant peut avaler sans risque un comprimé ou une gélule doit être pris en compte. Généralement, cet âge correspond environ à six ans (26). Cependant, beaucoup d'enfants de moins de douze ans ne sont pas capables d'avaler un comprimé entier même s'ils ont reçu un entraînement spécifique (31). Malgré cela, on prescrit souvent des comprimés ou des gélules aux enfants par manque de formes pédiatriques appropriées. Il faut donc trouver des moyens d'administrer les comprimés ou les gélules mais ces moyens peuvent causer des erreurs : fractionner des comprimés peut causer des inexactitudes de dose (31). Le broyage ou le fractionnement des comprimés, ou l'ouverture des gélules détruisent leurs propriétés de libération et peuvent diminuer la biodisponibilité à cause d'une instabilité chimique aux variations de pH gastrointestinal. Même si la bioéquivalence n'est pas affectée par le broyage, la poudre obtenue est souvent mélangée avec de la nourriture ou des boissons qui peuvent affecter l'absorption du médicament. De plus, des problèmes de dosage peuvent avoir lieu lors de la préparation de sachet de poudre à partir de comprimés broyés (33). En effet, le poids du comprimé diffère du poids du principe actif contenu à l'intérieur. Par conséquent, il peut exister des confusions lors de la préparation amenant des risques d'erreurs parfois supérieurs à dix pour cent.

La solution à tous ces problèmes serait le développement de formes galéniques adaptées, cependant, de nombreux paramètres sont à prendre en compte pour aboutir à un médicament pédiatrique dont les doses pourraient être mesurées avec précision et qui serait accepté par les enfants, en particulier pour des traitements de longue durée. Les caractéristiques physicochimiques et organoleptiques du principe actif comme la solubilité, la stabilité chimique et le goût ainsi que la dose à administrer vont déterminer quelles formulations peuvent être développées (26). Des arbres décisionnels incluant ces paramètres peuvent être utilisés pour déterminer quelle forme galénique développer pour un principe actif

donné (26). Le but est de minimiser le nombre d'excipients et de développer la formulation et le procédé de fabrication les plus simples possibles.

L'amplitude des doses requises pendant l'enfance peut varier jusqu'à cent fois (32). Par conséquent, si un médicament doit être utilisé dans tous les groupes d'âge, une gamme de différentes formes posologiques devra être disponible fournissant différentes concentrations pour une administration simple, précise et sûre. De plus, en fonction de l'âge des enfants, certaines formes galéniques sont utilisées préférentiellement (26). Les suppositoires sont utilisés pour les nouveau-nés, les solutions et sirops pour les nourrissons, les solutions, les sirops, les suspensions et les formes effervescentes pour les enfants de deux à cinq ans, les formes orodispersibles ou à croquer pour ceux de six à onze ans, et enfin les comprimés sont ajoutés aux autres formes pour les adolescents. Les formes galéniques à administrer préférentiellement varient également en fonction de la maladie de l'enfant (32). Pour une maladie aiguë, l'enfant pourra être effrayé et moins coopératif. Les formes liquides seront préférées, car il pourrait s'étouffer avec une forme solide. Cependant, les risques de recrachement ou de vomissement du produit pourront obliger à choisir une forme utilisée par voie rectale ou injectable. Pour une maladie à long terme, les enfants devront être persuadés et entraînés à avaler des formes solides dès l'âge de trois à cinq ans, en particulier s'il existe des problèmes de goût avec les formes liquides.

Ces formes orales liquides sont le plus souvent utilisées, elles peuvent être prêtes à l'emploi ou à reconstituer. Dans ce dernier cas, la formulation devra tenir compte de la stabilité physique et chimique ainsi que de la conservation microbienne à la fois dans le solide permettant le stockage à long terme et dans le liquide reconstitué par le patient (26). Cela entraîne des recherches supplémentaires par rapport à une formulation prête à l'emploi dans laquelle ces paramètres sont déterminés seulement pour la forme liquide.

En ce qui concerne les formules liquides, un facteur important est le volume d'une dose à administrer, qui doit être inférieur ou égal à cinq millilitres pour les enfants de moins de cinq ans et inférieur ou égal à dix millilitres pour les enfants de plus de cinq ans. Ce volume peut être augmenté si la solution a un meilleur goût (26).

En effet, le goût des médicaments pédiatriques est également important. Les principes actifs qui ont un goût amer et/ou qui irritent la gorge et la bouche provoquent des aversions, que ce soit chez les enfants ou les adultes (34). Il existe des méthodes pour éviter

les goûts déplaisants chez les adultes (encapsulation dans des gélules ou des comprimés) qui posent problème chez les enfants qui ne peuvent souvent pas les avaler. Le goût déplaisant d'un principe actif peut détruire les bénéfices même du plus puissant des médicaments.

Lors du développement d'une formulation pédiatrique, il faut cependant éviter les saveurs inhabituelles et les mélanges complexes de goût pour augmenter les chances que le médicament soit accepté par les enfants (26). Des facteurs culturels et sociaux peuvent avoir une influence forte sur les goûts des enfants. Aux Etats-Unis, les saveurs bubble-gum et raisin sont privilégiées alors qu'en Europe, ce seront les agrumes et les fruits rouges, avec une préférence pour la réglisse dans les pays scandinaves. La différence de goût la plus frappante entre les enfants et les adultes est la forte préférence des enfants pour les nourritures et les boissons au goût sucré, salé et dans quelques cas acide et l'aversion pour les goûts amers (34). Non seulement les enfants aiment le goût sucré, mais les solutions sucrées dans la cavité orale réduiraient la douleur chez les nourrissons et les enfants. Par conséquent, le goût sucré de la formulation est important car les enfants savent reconnaître ce goût dès le plus jeune âge et préfèrent des niveaux de sucre plus élevés que les adultes (26). Des édulcorants à haut pouvoir sucrant sont parfois utilisés comme la saccharine sodique, l'aspartam... Mais l'agent sucrant le plus utilisé est le saccharose, cependant, il doit être évité dans les médicaments utilisés dans des traitements à long terme pour diminuer les problèmes dentaires.

Dans le développement d'un médicament pédiatrique, il faut également tenir compte de l'aspect visuel de la forme galénique. Les enfants préfèrent les préparations aux couleurs vives (26). Néanmoins, du point de vue de la réglementation, très peu de colorants peuvent être utilisés dans les médicaments à usage humain. En effet, ils peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité et d'autres effets indésirables.

Un autre aspect important est la facilité d'utilisation et de mesure de la dose par les parents ou les soignants (26). Le fabricant devra soit fournir un dispositif de mesure adapté comme une seringue orale ou un gobelet doseur, soit spécifier l'utilisation d'un objet quotidien comme une cuillère. Il faudra également éviter l'administration du médicament par l'école afin de ne pas compliquer la tâche du personnel scolaire.

Après son développement, une nouvelle formulation galénique pédiatrique doit subir des tests de bioéquivalence, en général par rapport à une forme adulte, chez des adultes sains, et ensuite des études d'efficacité chez des enfants en ajustant la dose par rapport au

poids ou à la surface corporelle (26). Pour faciliter le calcul des doses, l'Organisation mondiale de la santé recommande un dosage en mg/kg car le calcul de la surface corporelle est plus complexe et implique le poids et la taille. Il faut cependant veiller à ne pas surdoser les enfants en surpoids.

L'ensemble des contraintes à respecter pour développer des formes galéniques adaptées à la pédiatrie, comme la nécessité de pouvoir mesurer des doses précises, de masquer des goûts désagréables, de proposer des dispositifs de mesure adaptés et d'effectuer de nombreux tests afin de déterminer la biodisponibilité, l'efficacité et la sécurité du médicament, peut être un frein à la commercialisation de médicaments adaptés à la pédiatrie et ce, malgré les recommandations et les incitations des instances internationales, européennes et françaises. De même, les coûts en temps et en argent des essais cliniques en pédiatrie, la difficulté de leur mise en place font que peu de médicaments ont été entièrement étudiés afin de garantir leur sécurité et leur efficacité, obligeant les praticiens à utiliser les médicaments en dehors de leurs indications habituelles et hors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché. Cependant, afin d'assurer une sécurité maximale aux patients des services de pédiatrie, il est important que les professionnels de santé puissent disposer de toutes les informations nécessaires à la prescription et à l'administration des médicaments, même hors AMM.

5. Présentation du travail réalisé à l'intention du personnel infirmier du service de neuropédiatrie de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant

5.1. Méthode de réalisation

Lors de mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire, il m'a été demandé de participer à la réalisation d'un document permettant au personnel infirmier de neuropédiatrie d'avoir une référence pour les médicaments utilisés spécifiquement dans le service. Il a été décidé de réaliser ce travail sous la forme de tableaux résumant les caractéristiques principales des médicaments afin que chaque personne qui les consulte ait une vue d'ensemble du médicament recherché. Ces tableaux sont regroupés selon l'utilisation des médicaments :

- la première partie comprend les médicaments utilisés couramment dans le service de neuropédiatrie ;
- la seconde partie correspond au traitement des mouvements anormaux ;
- la troisième partie regroupe les médicaments utilisés en psychiatrie ;
- la quatrième partie comprend les médicaments neurologiques d'usage moins courant dans le service ;
- la cinquième partie correspond aux médicaments de pédiatrie générale que le personnel infirmier peut être amené à utiliser dans le service.

Dans chaque partie, les médicaments sont classés par ordre alphabétique de leur nom commercial. Afin de faciliter la recherche des informations, un sommaire a été ajouté à la première page du document, regroupant les noms commerciaux ainsi que les dénominations communes internationales et mentionnant le numéro des pages concernées. La seconde page regroupe l'ensemble des abréviations utilisées dans les tableaux.

Chaque tableau se présente avec la même trame (Tableau I) :

Tableau I : Tableau-type utilisé pour réaliser le répertoire

Nom commercial	
DCI	
Présentation	
Voie-mode d'administration	
Indication	
Posologie	
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	
Effets secondaires	
Interactions médicamenteuses	
Dosage	
Antidote	

Il présente d'abord le nom commercial du médicament avec éventuellement la mention de son appartenance à la réserve hospitalière, de la possibilité d'une rétrocession, de son absence du livret des Hospices Civils de Lyon ou de sa dispensation sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

La dénomination commune internationale est ensuite indiquée, éventuellement accompagnée de la classe médicamenteuse à laquelle appartient la molécule.

Les différentes formes disponibles aux Hospices Civils de Lyon sont ensuite présentées. Pour les formes gouttes, la correspondance entre le nombre de gouttes et la quantité de principe actif délivrée en milligrammes est indiquée à cet endroit. L'existence d'une préparation magistrale spécifique peut également être précisée.

Les voies d'administration sont ensuite énumérées : per os, intraveineuse (directe ou lente), perfusion (avec mention éventuelle de la durée), sous-cutanée, intramusculaire, rectale, cutanée ou ophtalmique suivant les formes.

Les indications sont ensuite présentées avec parfois des utilisations spécifiques à la neuropédiatrie, comme pour l'hydrocortisone, utilisée dans les spasmes infantiles et les pointes-ondes continues au cours du sommeil.

Les posologies sont ensuite indiquées en fonction de la voie d'administration, de l'âge ou du poids de l'enfant, de l'indication, de la présence d'un traitement initial ou d'entretien et d'autres facteurs. Pour la lamotrigine, par exemple, la posologie est modifiée en cas d'association avec l'acide valproïque.

Les solvants à utiliser en cas de dilution ou de reconstitution pour les solutions injectables sont précisés dans la partie suivante, ainsi que les consignes à respecter concernant le broyage des comprimés ou l'ouverture des gélules, la possibilité de mélange avec certains aliments ou les caractéristiques d'une perfusion. La stabilité après reconstitution ou la nécessité de préparer une solution extemporanément peuvent également être indiquées.

Les contre-indications absolues ainsi que les précautions d'emploi sont ensuite présentées.

Les effets secondaires principaux sont énumérés dans la partie suivante. Une sélection a été effectuée en signalant les effets secondaires pouvant être repérés par le personnel infirmier et ceux pouvant être graves.

Les interactions médicamenteuses contre-indiquées sont ensuite listées.

Selon les médicaments, une rubrique concernant le dosage sanguin a été ajoutée, comme pour l'acide valproïque, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, l'amikacine, le paracétamol et la vancomycine.

De plus, s'il existe un antidote au médicament, il est précisé dans la dernière catégorie, par exemple, l'anexate pour les benzodiazépines, même s'il est peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions.

Pour les médicaments commercialisés, la majorité des informations a été extraite du dictionnaire Vidal, dans sa version papier ou sa version virtuelle, ainsi que du site internet de Thériaque afin de pouvoir les comparer. Pour les médicaments délivrés sous autorisation temporaire d'utilisation, les informations ont été recueillies dans le dossier d'autorisation.

Une sélection a été effectuée parmi les informations disponibles afin d'éviter que les tableaux ne soient trop remplis ou illisibles. Par conséquent, seules les informations les plus importantes ont été retranscrites. Pour les effets indésirables, il a été décidé de mentionner ceux pouvant être repérés par le personnel infirmier ainsi que les effets indésirables les plus graves. De même, seules les contre-indications absolues ont été mentionnées.

Les formes disponibles aux HCL ont été déterminées en recoupant les informations du livret des Hospices civils de Lyon avec celles issues du dictionnaire Vidal. Les voies d'administration ont été déterminées en fonction des formes présentées dans les tableaux.

Les indications étaient en règle générale celles présentes dans le RCP des médicaments sauf dans les cas particuliers à la neuropédiatrie où les informations concernant l'utilisation spécifique ainsi que les posologies ont été fournies par les médecins du service se basant sur une revue de la littérature internationale. De même, des précisions sur les dosages sanguins ont été ajoutées suite à l'avis des médecins du service.

La rubrique concernant les dilutions ainsi que les solvants à utiliser a été remplie à l'aide du dictionnaire Vidal quand les informations étaient présentes. Dans le cas contraire, le manuel Merck a été utilisé, ainsi qu'un ensemble de tableaux présents à la pharmacie de l'hôpital Cardiologique relatifs aux médicaments, à leur dilution et à leur reconstitution. Pour la possibilité d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules pour les enfants ne pouvant les avaler, en cas d'absence d'informations, les laboratoires concernés ont été directement contactés.

Une fois les tableaux remplis, ils ont été soumis à une première vérification par le Docteur Valentine Bréant, pharmacienne. Des corrections ont été apportées et la nouvelle version a été remise au Docteur Dorothée Ville, sauf pour la partie sur les mouvements anormaux, remise au Docteur Laurence François-Lion afin qu'elles signalent les changements à réaliser pour améliorer les tableaux. Les modifications nécessaires ont été apportées et les tableaux ont de nouveau été vérifiés par la pharmacienne puis validés par les médecins. Le répertoire complet a ensuite été mis à la disposition du personnel infirmier.

5.2. Problèmes soulevés par la réalisation du répertoire

Lors de la réalisation des tableaux, plusieurs problèmes se sont posés. Certains ont pu être résolus, au moins en partie, d'autres n'ont pas encore trouvé de solution.

L'un des problèmes est un problème commun à tous les services de pédiatrie : les enfants de moins de six ans et même parfois ceux qui sont plus âgés ne peuvent pas avaler les comprimés ou les gélules et il n'existe pas toujours de forme galénique adaptée à la pédiatrie. De plus, certains patients de neuropédiatrie sont nourris par sonde entérale et ne peuvent donc pas non plus avaler les formes orales pour adultes. Pour chaque médicament, nous avons donc recherché des informations permettant de pallier ce problème. Certains comprimés, comme les comprimés de lamotrigine peuvent être écrasés, de même, certaines gélules, comme les gélules de topiramate peuvent être ouvertes. Lorsque l'information était disponible, il a été indiqué à quel aliment le broyat ou le contenu des gélules pouvait être mélangé : par exemple, les microgranules d'oméprazole contenues dans les gélules peuvent être mélangées à un aliment légèrement acide (yaourt, jus d'orange, compote de pomme...). Lorsqu'il n'était pas possible d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules, une alternative était proposée, comme les solutions ou les suspensions buvables ou encore les sachets à diluer.

Une autre alternative aux formes orales est l'existence de formes à utiliser par voie parentérale. Cependant, chaque médicament a un mode d'utilisation spécifique et l'information relative à sa reconstitution, sa dilution ou son injection est souvent difficilement accessible. Lors de la réalisation du répertoire, ces informations ont été parmi les plus difficiles à réunir. Certaines ont été obtenues à partir de travaux précédemment réalisés au sein de la pharmacie de l'Hôpital Debrousse. D'autres ont pu être trouvées dans le RCP des

médicaments, ou dans l'ensemble des bases de données disponibles comme le dictionnaire Vidal, le manuel Merck... Lorsque les informations n'ont pas pu être trouvées, aucune mention n'a été inscrite dans les tableaux.

Un autre problème est l'utilisation spécifique de certains médicaments dans le service de neuropédiatrie. En effet, lorsque les tableaux ont été remplis pour la première fois, les indications officielles figurant dans le RCP des médicaments ont été mentionnées. Ce n'est que lors de la première correction du répertoire par les docteurs Ville et François-Lion que celles-ci ont signalé les utilisations spécifiques à la neuropédiatrie ainsi que les posologies adaptées dans le cadre de ces utilisations. Ces indications ne sont pas validées officiellement mais reposent sur des articles ou des comptes-rendus d'expériences empiriques sans aucun contrôle officiel.

Conclusion

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle CLERC Christelle

Le bon usage du médicament en pédiatrie pose de nombreux problèmes lors de sa prescription et de son administration, en effet, des erreurs peuvent survenir pouvant mettre en danger la vie des patients.

Une connaissance et des informations adéquates mises à disposition des professionnels de santé peuvent aider à prévenir ces erreurs à chaque étape du circuit du médicament.

Ce n'est pas forcément le cas en pédiatrie où le manque d'essais cliniques, lié à des facteurs pratiques et éthiques, engendre un manque d'informations fiables à utiliser par les professionnels de santé. Cela aboutit souvent à l'utilisation des médicaments en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché avec des risques soit de sous-dosage et d'inefficacité, soit de surdosage et d'effets indésirables ou de toxicité.

Des erreurs peuvent également survenir à cause de l'absence de formes galéniques adaptées aux enfants, entraînant des manipulations pouvant altérer l'action des médicaments ou aboutir à des erreurs de dosage.

La mise en place d'un répertoire à l'usage du personnel infirmier du service de Neuropédiatrie de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant validé par les médecins du service a permis de fournir de manière synthétique l'ensemble des informations disponibles pour l'utilisation la plus sûre possible des médicaments spécifiques de ce service.

Ce travail ne résout pas tous les problèmes, en particulier pour les médicaments ne disposant pas de formes galéniques adaptées et d'AMM en pédiatrie. En effet, le développement de ces formes ou d'instructions d'utilisation adaptées à l'administration chez des enfants repose sur l'application des directives internationales et européennes par les laboratoires pharmaceutiques : par conséquent, ce répertoire devra être mis à jour au fur et à mesure des changements et de l'innovation thérapeutique.

Le Président de la thèse,

Nom : **LE BORENE Marc**

Signature :

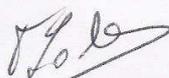


Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

17 NOV. 2010

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur F. LOCHER



Annexes

REPERTOIRE COMMENTE DES MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROPEDIATRIE

Service :

En cas de problème ou de question, contactez Valentine Bréant (35-72-45) à la pharmacie.
Document mis à jour le 22/08/08.

Rédigé par Christelle CLERC, étudiante 5^e année pharmacie HU, pharmacie GHE
Vérifié par Valentine BREANT, pharmacien hospitalier, pharmacie GHE
Validé par Dr Dorothee VILLE, praticien hospitalier, Neuropédiatrie, HFME
Dr Laurence LION-FRANCOIS, praticien hospitalier Neuropédiatrie, HFME

- 1 -

Index alphabétique

Acétazolamide	38	Méthylprednisolone	40
Aciclovir	54 à 56	Métoclopramide	51
Acide valproïque	5	Micropakine	5
Amikacine	43	Midazolam	39
Amiklin	43	Modopar	29
Amitriptyline	33	Mogadon	12
Amoxicilline + acide clavulanique	44	Mopral	49
Amoxicilline	46	Nitrazépam	12
Artane	26	Nootropyl	13
Atarax	32	Nozinan	34
Augmentin	44	Oméprazole	49
Baclofène	28	Ospolot	14
Carbamazépine	19	Oxcarbazépine	20
Céfotaxime	45	Pantoprazole	48
Ceftriaxone	52	Paracétamol	50
Claforan	45	Perfalgan	50
Clamoxyl	46	Phenobarbital	8
Clobazam	21	Phénytoïne	6
Clonazépam	15	Piracetam	13
Cyamémazine	36	Primperan	51
Dantrium	27	Risperdal	35
Dantrolène	27	Risperdone	35
Dépakine	5	Rivotril	15
Diamox	38	Rocéphine	52
Diazépam	22	Sabril	16
Dihydan	6	Sohumédrol	40
Dilantin	6	Sulthiame	14
Diphénylhydantoïne	6	Synacthène	17
Epitomax	7	Tabxa	28
Esoméprazole	47	Tégéline	41
Ethosuximide	23	Tégrétol	19
Felbamate	18	Tercian	36
Gabacet	13	Tétrabénazine	30
Gardenal	8	Tétracoside	17
Hydrocortisone	9	Topiramate	7
Hydroxyzine	32	Trihexyphénydyle	26
Hypnovel	39	Trileptal	20
Inmunoglobuline humaine	41	Urbanyl	21
Inexium	47	Valium	22
Inipomp	48	Vancomycine	53
Keppra	10	Vigabatrin	16
Lamictal	11	Xénazine	30
Lamotrigine	11	Zarontin	23
Laroxyl	33	Zonegran	24
Lévétiracetam	10	Zonisamide	24
Lévodopa + Bensérazide	29	Zovirax	54 à 56
Lévomépromazine	34		
Lioréal	28		

Abréviations utilisées

ATCD : antécédents
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
BAV : bloc auriculo-ventriculaire
buv : buvable
CI : contre-indications (seules les contre-indications absolues sont indiquées)
cp : comprimé
DCI : dénomination commune internationale (nom de la molécule)
E : enfant
EI : effets indésirables
EPPI : eau pour préparations injectables
HS : hypersensibilité
HSV : Herpes simplex virus
HTIC : hypertension intracrânienne
IC : immunocompétent
ID : immunodéprimé
Ig : immunoglobulines
IM : intramusculaire
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
inj : injectable
IR : intrarachidienne
IV : intraveineux
IVD : intraveineuse directe
IVL : intraveineuse lente
MDS : médicament dérivé du sang
NN : nouveau-né
NO : nourrisson
PA : pression artérielle
PE : précautions d'emploi
perf : perfusion
PO : per os
préma : prématuré
PTI : purpura thrombopénique idiopathique
RAS : rien à signaler
Rétrocédable : peut être rétrocedé aux patients pour administration à domicile
RH : réserve hospitalière (ne peut pas être administré en dehors de l'hôpital)
SC : sous-cutané
SNC : système nerveux central
sol : solution
susp : suspension
TA : tension artérielle
VR : voie rectale
VZV : Varicelle zona virus

LES ANTIÉPILEPTIQUES

- 4 -

Nom commercial	DEPAKINE MICROPAKINE LP
DCI	Acide valproïque
Présentation	- Préparation inj à 400 mg / 4ml - Sol buv à 200 mg/ml (gouttes) - Dépakine chrono cp à 500 mg - Cp à 200 et 500 mg - Micropakine granulés à libération prolongée à 100, 250, 500, 750 et 1000 mg
Voie-mode d'administration	- IV - PO
Indication	- Prévention de la récurrence de crises convulsives - Tout type d'épilepsie
Posologie	- PO : 10 à 15 mg en initiation de traitement puis 30 à 60 mg/kg/j en entretien en 2 ou 3 prises Pas d'indication IV dans les épisodes myocloniques de l'enfant
Solvant- dilution	Dilution : NaCl 0,9 % Perfusion : continue ou 1h si 3 perf/j Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable Pour la Micropakine, possibilité de mélanger les granules dans du yaourt, de la compote (mais pas dans de l'eau, ni dans un plat chaud)
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - ATCD d'HS - Hépatite aiguë ou chronique - Porphyrie - Suspicion ou confirmation de cytopathie mitochondriale - PE : Bilan hépatique et ammoniémie avant traitement
Effets secondaires	- Somnolence, irritabilité - Toxicité hépatique - Prise de poids - Perte de cheveux - EI cutanés (rare) Les granules de Micropakine peuvent être retrouvés dans les selles
Interactions médicamenteuses	CI : - Méfloquine (LARIAM) - Millepertuis
Dosage	A réaliser en cas de suspicion de surdosage ou de doute sur l'observance (50 à 100 mg/L)
Antidote	

Nom commercial	DIHYDAN DILANTIN (RH)
DCI	Phénytoïne ou Diphénylhydantoïne
Présentation	- Sol inj 250 mg/5 ml (DILANTIN [®]) - Cp à 100mg (DIHYDAN [®])
Voie-mode d'administration	- IV - PO
Indication	- Etat de mal convulsif - Plus rarement, certaines épilepsies rebelles (après échec des autres traitements), notamment avec crises partielles ou toniques
Posologie	- PO : 5 à 10 mg/kg/j en 2 prises - IV : - poso initiale : 15 mg/kg IVL de 15 min puis dosage à H2 - poso entretien : 5mg/kg/8h
Solvant- dilution	- Dilution : NaCl 0,9% (concentration finale max 0,1 mg/ml) - Perfusion : 20 minutes - IVD en cas d'urgence - Possibilité d'écraser le comprimé
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à la phénytoïne ou à l'hydantoïne - PE : - Rincer la voie avec du NaCl 0,9% avant et après (risque de précipitation) - Monitoring des taux sanguins (cinétique non linéaire)
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux - EI cutanés/allergiques : éruptions, syndrome de Lyell (rare) - EI neurologiques dont nystagmus - Toxicité veineuse - Hypotension
Interactions médicamenteuses	- CI : - Traitement par le saquinavir (INVIRASE[®]) et certains cytotoxiques - Millepertuis - Médicament inducteur enzymatique donc très nombreuses interactions, en particulier avec Triflucan, Bactrim, Dépakine, Valium, Lasilix, Adalate ...
Dosage	Etat de mal convulsif : 15 à 20 mg/l Epilepsie : 5 à 10 mg/l
Antidote	

Nom commercial	EPITOMAX
DCI	Topiramate
Présentation	- Cp à 50,100 et 200 mg - Gélules à 15 et 25 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Utilisation en neuropédiatrie	- Tous types d'épilepsie
Posologie	4 à 10 mg/kg/j
Solvant- dilution	Possibilité d'ouverture de la gélule (sans écraser les micro-granules) : mélanger à petite quantité de nourriture semi-solide
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à l'un des constituants du produit - HS connue aux sulfamides !!!! Présence de saccharose dans gélules !!! !!!! Présence de lactose dans cp !!! - PE : Utiliser une sonde nasogastrique de calibre suffisant (risque de boucher la sonde)
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux, anorexie, perte de poids - Somnolence, nervosité, troubles de l'équilibre, difficultés de langage - Lithiases rénales - Acidose métabolique - Troubles visuels, diplopie, myopie, glaucome
Interactions médicamenteuses	- CI : Millepertuis - Acide Valproïque : risque d'hyperammoniémie - Autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou régime cétogène : augmentation du risque d'acidose
Dosage	Pas de dosage sanguin
Antidote	

Nom commercial	GARDENAL
DCI	Phénobarbital
Présentation	- Préparation inj à 200 mg/4 ml - Préparation inj à 40 mg/2 ml - Cp à 10, 50 et 100 mg
Voie-mode d'administration	- IV - PO - IM
Indication	- Tous types d'épilepsie (éviter spasmes, épilepsie absence,...) - Etat de mal
Posologie	- Poids <20 kg : 5 mg/kg/j - Poids de 20 kg à 30 kg : 3 à 4 mg/kg/j - Poids >30 kg : 2 à 3 mg/kg/j - Etat de mal convulsif : 10 à 20 mg/kg pour la dose de charge
Solvant- dilution	- Reconstitution : EPPI - Dilution : NaCl 0,9% ou G5% (utilisation extemporanée) - Perfusion : 20 min ou IVD possible si patient intubé - Possibilité d'écraser les cp pour les mélanger à la nourriture
Contre-indications et précautions d'emploi	- Porphyries - Insuffisances respiratoires sévères - ATCD d'HS aux barbituriques - HS ou intolérance au gluten pour les cp
Effets secondaires	- EI hépatiques - EI dermatologiques - Somnolence, céphalées, troubles de l'équilibre, hyperactivité - Hypotension artérielle
Interactions médicamenteuses ++++ car inducteur enzymatique	CI pour le Gardenal à visée prophylactique : Ifosfamide (HoloXan [®]), Saquinavir (Invirase [®]) Autres CI : Millepertuis Voriconazole (Vfend [®])
Dosage	Traitement de l'état de mal : dosage systématique Traitement au long cours : dosage en fonction de la tolérance et de l'efficacité
Antidote	

Nom commercial	HYDROCORTISONE
DCI	Hydrocortisone
Présentation	- Sol inj à 100 et 500 mg - Cp à 10 mg
Voie-mode d'administration	- PO (uniquement cette forme dans les épilepsies) - IV lente - IM
Utilisation en neuropédiatrie	- Spasmes infantiles - POCS (pointes-ondes continues au cours du sommeil)
Posologie	- PO : - E<1 an : 15 mg/kg/j en 2 prises - E de 1 à 4 ans : 10 mg/kg/j en 2 prises - E>4 ans : 5 mg/kg/j en 2 prises
Solvant- dilution	- Dilution possible dans G5% et NaCl 0,9% si perf<4h - Possibilité d'écraser le comprimé, de faire préparer des gélules
Contre-indications et précautions d'emploi	- PE : - Contrôle PA, poids, croissance - Régime pauvre en sel et sucre - Ajout calcium, potassium, vitamine D, +/- pansement gastrique - Attention aux infections
Effets secondaires	- Hypertension artérielle - Diminution de la kaliémie - Troubles gastro-intestinaux - Troubles du comportement - Sensibilité aux infections
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	KEPPRA
DCI	Levetiracetam
Présentation	- Sol pour perf 100mg/ml - Sol buv 100mg/ml - Cp à 250 et 500 mg
Voie-mode d'administration	- IV - PO
Indication	- Tous types d'épilepsie
Posologie	- 4 à 17 ans : 20 à 60 mg/kg/j en 2 prises en association - mono thérapie (à partir de 16 ans) : 500 à 1500 mg/j en 2 prises
Solvant- dilution	Dose à diluer dans 100 ml de solvant : NaCl 0,9% ou glucose 5% ou Ringer lactate Ne pas mélanger avec d'autres médicaments Possibilité d'écraser les comprimés
Contre-indications et précautions d'emploi	HS au lévétiracétam ou aux autres dérivés de la pyrrolidone
Effets secondaires	- Somnolence - Asthénie - Etourdissement - Vertiges orthostatiques - EI gastro-intestinaux
Interactions médicamenteuses	Pas d'interactions avec les autres antiépileptiques
Dosage	Pas de dosage, ni de surveillance biologique systématique
Antidote	

Nom commercial	LAMICTAL
DCI	Lamotrigine
Présentation	- Cp à 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Tous types d'épilepsie
Posologie !!! Les poso sont divisées au minimum par 4 quand association à la Dépakine !!!	- Monothérapie : - E : - poso initiale : 0,5 mg/kg/j puis augmentation sur 1 mois et demi - poso entretien : 5 à 10 mg/kg/j - A : - poso initiale : 25 mg/j puis augmentation sur 1 mois et demi - poso entretien : 200 à 400 mg/j - En association avec la Dépakine : - E : - poso initiale : 0,2 mg/kg/j puis augmentation sur 1 mois et demi - poso entretien : 2 à 5mg/kg/j - A : - poso initiale : 25 mg 1j/2 puis augmentation sur 1 mois et demi - poso entretien : 100 à 200 mg/j
Solvant- dilution	Possibilité d'écraser les comprimés
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - ATCD d'HS à la lamotrigine ou à l'un des composants de la spécialité - Allaitement - PE : - Surveillance cutanée +++ - Introduction très progressive
Effets secondaires	- EI cutanés graves (syndrome de Lyell) - Prise de poids (rare) - EI psychiatriques (rare) - Céphalées, somnolence, vertiges (rare)
Interactions médicamenteuses	- CI : Millepertuis - Risque majoré de syndrome de Lyell en association avec le valproate
Dosage	Pas de dosage en routine
Antidote	

Nom commercial	MOGADON
DCI	Nitrazepam (benzodiazépine)
Présentation	- Cp sécables à 5 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Utilisation en neuropédiatrie	- Certaines épilepsies (spasmes infantiles)
Posologie	- Environ 0,5 à 0,75 mg/kg/j
Solvant- dilution	Possibilité d'écraser les comprimés
Contre-indications et précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - HS au principe actif ou à l'un des autres constituants - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique - Myasthénie
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la mémoire - Troubles du comportement - Dépendance physique et psychique - Sensations ébrieuses, céphalées - Confusion, baisse de la vigilance - Hypotonie - Bavage
Interactions médicamenteuses	Alcool, autres déprimeurs SNC (!! somnolence et dépression respiratoire!!)
Dosage	Pas de dosage
Antidote	Anexate (peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions, utilisation possible en réa en fonction du rapport bénéfice/risque)

Nom commercial	NOOTROPYL - GABACET
DCI	Piracetam
Présentation	- Gélules à 400 mg - Sol buv à 1,25g/10ml
Voie-mode d'administration	- PO
Utilisation en neuropédiatrie	- Epilepsies myocloniques
Posologie	50 mg/kg/j en 3 prises (posologies parfois beaucoup plus importantes : 3 à 9 ampoules/j)
Solvant- dilution	- Ne pas ouvrir les gélules, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS au piracétam, à un dérivé de la pyrrolidone ou à l'un des composants du médicament - Insuffisance rénale sévère - Hémorragie cérébrale
Effets secondaires	- Nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil - Troubles gastro-intestinaux +++
Interactions médicamenteuses	
Dosage	Pas de dosage, ni de prélèvement sanguin
Antidote	

Nom commercial	OSPOLOT (ATU nominative)
DCI	Sulthiame
Présentation	- Cp à 50 et 200 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	Epilepsie partielle avec pointes rolandiques réfractaires (prescription particulière dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation)
Posologie	5 à 10 mg/kg/j en 2 à 3 prises
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : Porphyrines - PE : Surveillance ionogramme, NFS, équilibre acido-basique, rein
Effets secondaires	- Porphyrines - Anorexie, nausées - Dyspnée, hyperpnée, acidose métabolique - Paresthésies, neuropathies, troubles de la vision, insomnie, ataxie, psychose aiguë
Interactions médicamenteuses	Phénytoïne
Dosage	Pas de dosage, pas de recommandation de contrôle sanguin du médicament
Antidote	

Nom commercial	RIVOTRIL
DCI	Clonazepam
Présentation	- Sol buv à 2,5 mg/ml (1 goutte = 0,1 mg) - Ampoules à diluer de 1 mg/2 ml - Cp à 2mg
Voie-mode d'administration	- IV - PO - IM
Indication	- Etat de mal convulsif - Tous types d'épilepsie
Posologie	- IV : Etat de mal convulsif : - Dose de charge : 0,05 mg/kg en 15 min - Puis IVC : 0,1 mg/kg/6h - PO : Traitement au long cours : 0,05 à 0,1 mg/kg/j
Solvant- dilution	!!!!!!Toujours diluer la solution avec la totalité de l'ampoule de solvant si IVD ou IM!!!!!! - Dilution possible d' 1 ampoule dans au minimum 85 ml (si 3 ampoules 3*85 ml = 255ml) de NaCl 0,9% ou G5% ou G10% ou NaCl 0,45%+G2,5% - Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - Insuffisance respiratoire - Insuffisance hépatique sévère - Apnée du sommeil - Myasthénie - HS aux benzodiazépines Très irritant pour les veines !
Effets secondaires	- Troubles de la mémoire - Troubles du comportement - Dépendance physique et psychique - Sensations ébrieuses, céphalées - Confusion, baisse de la vigilance - Hypotonie - Bavage
Interactions médicamenteuses	Déconseillé avec l'alcool, attention aux autres dépresseurs du SNC
Dosage	Pas de dosage
Antidote	Anexate (peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions, utilisation possible en réa en fonction du rapport bénéfice/risque)

Nom commercial	SABRIL
DCI	Vigabatrin
Présentation	- Cp à 500 mg - Granulés pour sol buv : sachets de 500 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Syndrome de West - Epilepsies partielles résistantes Efficacité particulière dans la sclérose tubéreuse de Bourneville
Posologie	- Epilepsie partielle : 50 mg/kg/j - Spasmes : 100 mg/kg/j (augmentation possible jusqu'à 150 mg/kg/j)
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser les sachets
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS au vigabatrin - Surveillance du champ visuel possible uniquement après 8 ans - Bénéfice/Risque : efficacité sur les crises/risque sur le champ visuel
Effets secondaires	- EI oculaires (à long terme) : amputation du champ visuel - Somnolence, excitation, agitation - EI gastro-intestinaux
Interactions médicamenteuses	
Dosage	Pas de dosage, ni de prélèvement sanguin
Antidote	

Nom commercial	SYNACTHENE
DCI	Tétracoside
Présentation	- Sol inj retard 1mg/1ml - Sol inj 0,25 mg/1ml
Voie-mode d'administration	- IM stricte pour forme retard - IM ou perfusions IV pour synacthène classique
Utilisation en neuropédiatrie	- Syndrome de West
Posologie	- Syndrome de West : max 0,1 mg/kg/j (pendant 15 j) - poso habituelle : 0,025 mg/kg/j)
Solvant- dilution	POUR SYNACTHENE IMMEDIAT UNIQUEMENT : G5% ou NaCl 0,9%
Contre-indications et précautions d'emploi	- Ne pas utiliser la forme retard chez le nouveau-né - Ne pas mélanger aux transfusions de sang et de plasma !! - Conserver entre +2 et +8°C et à l'abri de la lumière
Effets secondaires	- Réactions allergiques (choc anaphylactique) - Troubles digestifs - Troubles cutanés - Hypokaliémie (surveillance iono sang à J0 et J3) - EI idem hydrocortisone
Interactions médicamenteuses	
Dosage	Pas de dosage
Antidote	

Nom commercial	TALOXA (rétrocédable)
DCI	Felbamate
Présentation	- Susp buv à 600mg/5ml - Cp à 400 et 600 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	Syndrome de Lennox-Gastaut (enfant de plus de 4 ans)
Posologie	- Poso initiale : 7,5 à 15 mg/kg/j en 2 ou 3 prises - Puis 30 à 45 mg/kg/j max en 3 ou 4 prises (3600 mg/j au maximum)
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la suspension buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - ATCD de troubles hématologiques ou hépatiques +++ - HS au felbamate - PE : Surveillance NFS et bilan hépatique tous les 15 jours
Effets secondaires	- Aplasie médullaire - Insuffisance hépatique - Troubles gastro-intestinaux - Somnolence, céphalées, insomnies
Interactions médicamenteuses	Augmente les taux plasmatiques de la plupart des antiépileptiques
Dosage	Pas de dosage
Antidote	

Nom commercial	TEGRETOL
DCI	Carbamazépine
Présentation	- Cp à 200 mg - Cp LP à 200 et 400 mg - Sol buv à 20 mg/ml
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Epilepsies partielles - Douleurs neuropathiques
Posologie	- Epilepsie : 10 à 20 mg/kg/j en 2 prises pour les formes LP, 2 ou 3 prises pour les autres formes (max 200 mg/j chez l'enfant de moins de 3 ans) - NN, NO, jeune E : 30 mg/kg/j en 3 prises (sol buv)
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- BAV - HS connue à la carbamazépine ou à l'un des composants de la formulation - ATCD d'hypoplasie médullaire - ATCD de porphyrie aiguë intermittente - Occlusion intestinale pour la forme cp à libération prolongée - Intolérance au fructose (solution buvable)
Effets secondaires	- Vertiges, somnolence, céphalées - EI gastro-intestinaux - Réactions allergiques cutanées - Diplopie, troubles oculaires (surdosage) - Neutropénie - Hyponatrémie
Interactions médicamenteuses	CI : Saquinavir et voriconazole !!!! Inducteur enzymatique donc nombreuses interactions !!!!!!!
Dosage	En cas de suspicion de surdosage ou de doute sur l'observance Systématique chez le nourrisson car absorption variable
Antidote	

Nom commercial	TRILEPTAL
DCI	Oxcarbazépine
Présentation	- Cp à 150, 300 et 600 mg - Susp buv 60 mg/ml
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Epilepsie partielle - Douleurs neuropathiques
Posologie	- Poso initiale : 8 à 10 mg/kg/j - Entretien : 30 à 46 mg/kg/j
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS à l'oxcarbazépine (allergie croisée avec la carbamazépine dans 30% des cas)
Effets secondaires	- Céphalées, somnolence, vertiges, asthénie - EI gastro-intestinaux - Agitation, dépression, confusion - Diplopie, troubles oculaires - Neutropénie (rare) - Hyponatrémie + fréquente qu'avec la carbamazépine
Interactions médicamenteuses	Nombreuses interactions avec les autres antiépileptiques
Dosage	Pas de dosage
Antidote	

Nom commercial	URBANYL
DCI	Clobazam
Présentation	- Cp à 10 mg - Gélules à 5 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Tous types d'épilepsie
Posologie	0,5 à 1 mg/kg/j en 2 prises
Solvant- dilution	Les gélules peuvent être ouvertes et diluées dans l'eau (dilution difficile)
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS au principe actif ou à l'un des autres constituants - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie) - Myasthénie
Effets secondaires	- Troubles de la mémoire - Troubles du comportement - Dépendance physique et psychique - Sensations ébriuses, céphalées - Confusion, baisse de la vigilance ou irritabilité +++ - Hypotonie
Interactions médicamenteuses	Déconseillé avec l'alcool, attention aux autres déprimeurs du SNC
Dosage	Pas de dosage, ni de prélèvement sanguin
Antidote	Anexate (peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions, utilisation possible en réa en fonction du rapport bénéfice/risque)

Nom commercial	VALIUM
DCI	Diazepam
Présentation	- Cp à 2, 5 et 10 mg - Ampoules inj à 10 mg/2 ml - Sol buv à 1% (3 gouttes = 1 mg)
Voie-mode d'administration	- IVL - IM - PO - VR
Indication	- Convulsions prolongées (>5 min) et/ou mal tolérées - Rare dans traitement chronique d'épilepsie
Posologie	- PO : - NN : 0,1 à 0,2 mg/kg - NO et E : 0,5 à 1 mg/kg - IV (rarement fait) : - NN : 0,1 à 0,2 mg/kg - E : 0,2 à 0,5 mg/kg A répéter au besoin 1 fois au bout de 15 min - VR : 0,5 mg/kg, max 10 mg A répéter 1 fois après 15 min
Solvant- dilution	- Dilution : dans 250 ml de NaCl 0,9% (max 100 mg/l) ou G5% ou Ringer(max 50 mg/l) Pour la voie IV, ne pas mélanger avec d'autres médicaments
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS au principe actif ou à l'un des autres constituants - Insuffisance respiratoire sévère - Syndrome d'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie) - Myasthénie - PE : - Risque d'apnée si injection IV rapide - Forme injectable : présence d'alcool benzylique potentiellement toxique chez E<3 ans
Effets secondaires	- Troubles de la mémoire - Troubles du comportement - Dépendance physique et psychique - Sensations ébrieuses, céphalées - Confusion, baisse de la vigilance - Hypotonie - Dépression respiratoire, apnée avec IV
Interactions médicamenteuses	Déconseillé avec l'alcool, attention aux autres dépresseurs du SNC
Dosage	Pas de dosage, ni de prélèvement sanguin
Antidote	Anexate (peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions, utilisation possible en réa en fonction du rapport bénéfice/risque)

Nom commercial	ZARONTIN
DCI	Ethosuximide
Présentation	- Sirop à 250 mg/5 ml
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Epilepsies généralisées (absences, myoclonies)
Posologie	20 à 30 mg/kg/j, max 1g/j en 2 prises
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS à l'éthosuximide - Intolérance au fructose - Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose - Déficit en sucrase-isomaltase
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux assez fréquents - Céphalées, somnolence, ataxie, irritabilité
Interactions médicamenteuses	CI : Millepertuis
Dosage	Pas de dosage, ni de prélèvement sanguin
Antidote	

Nom commercial	ZONEGRAN
DCI	Hors livret HCL Zonisamide
Présentation	- Gélules à 25, 50 et 100 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Utilisation en neuropédiatrie	- Tous types d'épilepsie réfractaire aux traitements classiques
Posologie	E : - Poso initiale : 2 mg/kg/j en 2 prises - Poso entretien : 6 à 8 mg/kg/j en 2 prises
Solvant- dilution	Possibilité d'ouvrir la gélule (goût amer)
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS au zonisamide, aux sulfamides - PE : ATCD de lithiase rénale Pour les femmes en âge de procréer, utiliser sous contraception efficace
Effets secondaires	Bonne tolérance dans la majorité des cas - Anorexie, perte de poids - Agitation, irritabilité - Perte de la mémoire, somnolence, vertiges - Diplopie - EI gastro-intestinaux - EI cutanés
Interactions médicamenteuses	
Dosage	Pas de dosage, ni de surveillance sanguine
Antidote	

TRAITEMENT DES
MOUVEMENTS ANORMAUX

Nom commercial	ARTANE
DCI	Trihexyp hénidyle
Présentation	- Sol buv 0,4% (10 gouttes = 1 mg) - Cp à 2 et 5 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
Posologie	2 à 6 mg/j en 2 à 3 prises
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroréostatiques - Cardiopathie décompensée - HS à l'un des composants de ce médicament - Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase-isomaltase - PE : - Eviter toute interruption brutale du traitement - Tenir compte de la teneur en alcool
Effets secondaires	- Atropiniques : Sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels et constipation - EI cutanés
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	DANTRIUM
DCI	Dantrolène
Présentation	- Gélule à 25 mg - Poudre pour sol inj IV 20 mg
Voie-mode d'administration	- PO - IV
Indication	- Spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, paraplégies et sclérose en plaque - Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique
Posologie	- PO : chez l'adulte, poso initiale : 25 mg puis augmentation par paliers de 25 mg jusqu'à 400 mg max Durée max de traitement : 6 semaines - IV : - Traitement hyperthermie maligne : 2,5 mg/kg puis 1 à 2 mg/kg à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à amélioration (max 10 mg/kg) - Prévention : 2,5 mg/kg
Solvant dilution	- Reconstitution : 60 ml d'EPPI - Possibilité d'ouvrir les gélules
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - Insuffisance hépatocellulaire grave (gélule) - HS ou intolérance au gluten (gélule)
Effets secondaires	- IV : - Fatigue musculaire, hypotonie utérine - Réaction allergique cutanée - PO : - Somnolence, vertiges, asthénie en début de traitement - EI gastro-intestinaux - Coloration orangée des urines - EI cutanés - Anaphylaxie
Interactions médicamenteuses	- IV : CI : Bépridil, vérapamil, diltiazem
Antidote	

Nom commercial	LIORESAL
DCI	Baclofène
Présentation	- Sol inj par voie IR 0,05 mg/1 ml (RH) - Cp à 10 mg
Voie-mode d'administration	- PO - IR
Indication	Traitement symptomatique de la spasticité chronique sévère
Posologie	- IR : - E de 2 à 7 ans : 10-15 mg/8 h, augmentation progressive par paliers de 5-15 mg/j jusqu'à 40 mg/h - E>8 ans : idem mais max 60 mg/j - PO : E>6 ans : initiation : 0,3 mg/kg/j puis augmentation progressive jusqu'à la dose optimale (entre 0,75 et 2 mg/kg en 3 prises) Soit pour un enfant de 6 ans : poso initiale de 5 mg/j, augmentation de 5 mg tous les 5 j jusqu'à 15 mg
Solvant- dilution	NaCl 0,9% sans conservateur
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS au baclofène - PE : - Surveiller les fonctions respiratoire et cardiovasculaire - Ne pas interrompre brutalement le traitement
Effets secondaires	- Somnolence, asthénie - Abaissement du seuil épileptogène - EI gastro-intestinaux - Hypotension, bradycardie - EI cutanés - Hypotonie musculaire - Dyspnée, bradypnée
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	MODOPAR
DCI	Lévodopa + Bensérazide
Présentation	- Cp dispersible à 100 mg/25 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Dystonie - Syndrome extra-pyramidal
Posologie	Augmentation progressive jusqu'à 5 à 10 mg/kg/j
Solvant dilution	Possibilité d'écraser les comprimés
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à la lévodopa ou au bensérazide - Psychoses graves, confusion mentale - Glaucome à angle fermé - Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents - PE : Ne pas interrompre brutalement le traitement (risque syndrome malin)
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux - Somnolence - Crampes musculaires douloureuses, dyskinésies - Délire, agitation, anxiété, hallucinations - Hypotension orthostatique - Coloration des urines, de la sueur, de la salive en brun-rouge
Interactions médicamenteuses	CI : - Neuroleptiques antiémétiques - Résépine
Antidote	

Nom commercial	XENAZINE
DCI	Tétrabénazine
Présentation	- Cp à 25 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington - Hémballisme - Dystonie
Posologie	Poso initiale : 12,5 mg 2 à 3 fois/j Augmentation progressive suivant tolérance jusqu'à 25 mg 2 à 3 fois/j Poso d'entretien : 5 à 10 mg/kg/j sans dépasser 25 mg/kg/j ou 200 mg/j en 3 prises
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à la tétrabénazine - Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose, déficit en lactase - PE : - Si hyperthermie inexpliquée, suspendre le traitement (risque syndrome malin) - Diminution progressive des doses à l'arrêt
Effets secondaires	- Dépression, nervosité, anxiété, confusion - Insomnie, somnolence, fatigue, céphalées - Syndrome parkinsonien, syndrome malin des neuroleptiques - EI gastro-intestinaux - Hypotension orthostatique
Interactions médicamenteuses	CI : - IMAO non sélectifs - Antiparkinsoniens dopaminergiques, lévodopa - Dopaminergiques non antiparkinsoniens
Antidote	

PSYCHIATRIE

Nom commercial	ATARAX
DCI	Hydroxyzine
Présentation	- Sirop à 2 mg/ml - Cp à 25 et 100 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	- Anxiété - Prémédication à l'anesthésie générale - Traitement symptomatique de l'urticaire - E>3 ans (sirop) ou 6 ans (cp à 25 mg) : traitement de 2 ^{ème} intention des insomnies d'endormissement
Posologie	E>3 ans (sirop) ou 6 ans (cp à 25 mg) : 1mg/kg/j
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser le sirop
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à l'amitriptyline, à l'un de ses métabolites, à un dérivé de la pipérazine, à l'aminophylline, à l'éthylène diamine - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase (cp) - Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase-isomaltase (sirop) - PE : - Déconseiller l'absorption de boissons alcoolisées - Présence d'alcool dans le sirop : prudence chez épileptique mais une épilepsie n'est pas une CI
Effets secondaires	- Somnolence, fatigue, céphalées - Sécheresse buccale - Abaissement du seuil épileptogène (en pratique, aggravation d'une épilepsie après Atarax exceptionnelle) - EI cutanés - Manifestations allergiques
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	LAROXYL
DCI	Amitriptyline
Présentation	- Sol buv à 40 mg/ml (1 goutte = 1 mg) - Sol inj à 50 mg/2 ml - Cp à 25 et 50 mg
Voie-mode d'administration	- PO - IVL (si PO impossible) - IM
Indication	- Douleurs chroniques - Enurésie nocturne de l'enfant - Episodes dépressifs majeurs
Posologie 1 goutte = 1 mg	- PO : - Etat dépressif : E de 9 à 12 ans : dose initiale : 1 mg/kg/j jusqu'à 1,5 à 3 mg/kg/j en 3 prises - Douleurs chroniques : 0,1 mg/kg/j le soir et progressivement jusqu'à 0,5 à 2 mg/kg/j - Enurésie : - E de 6 à 10 ans : 10 à 20 mg/j - E de 11 à 16 ans : 25 à 50 mg/j
Solvant dilution	- Dilution : NaCl 0,9% ou 0,5% (1 ampoule pour 250 ml)
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à l'amitriptyline - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - Infarctus du myocarde récent - PE : - Attention à la levée de l'inhibition psychomotrice dans le traitement de la dépression : risque suicidaire !!! - Alcool (sol buv) : déconseillée chez épileptiques mais l'épilepsie n'est pas une CI
Effets secondaires	- Sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation... - Hypotension orthostatique - Somnolence ou sédation - Levée de l'inhibition psychomotrice avec risque suicidaire, inversion de l'humeur - Abaissement du seuil épileptogène (en pratique, aggravation des crises exceptionnelles) - Prise de poids - Bouffées de chaleur - Réactions cutanées allergiques - EI gastro-intestinaux (glycérol dans la solbuv)
Interactions médicamenteuses	CI : - IMAO non sélectifs (iproniazide) - Sultopride
Antidote	

Nom commercial	NOZINAN
DCI	Lévo mépromazine
Présentation	- Sol buv à 4% (1 goutte = 1 mg) - Sol inj IM à 25 mg/ml - Cp à 25 et 100 mg
Voie-mode d'administration	- PO - IM
Indication	- PO : E>3 ans : Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité - IM : Traitement d'urgence des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques
Posologie 1 goutte = 1 mg	- PO : E>3 ans : 0,5 à 2 mg/kg/j - IM : pas de poso recommandée chez l'enfant, en cas de nécessité, se référer à la poso orale
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à la lévomépromazine - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - ATCD d'agranulocytose - Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase-isomaltase (sol buv) - PE : - Si hyperthermie inexpliquée, suspendre le traitement (risque syndrome malin) - Surveillance renforcée chez l'épileptique (abaissement du seuil épileptogène)
Effets secondaires	- Doses faibles : - Hypotension orthostatique - Sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation - Sédation, somnolence - Indifférence, réactions amieses, variation de l'état thymique - Doses élevées : - Dyskinésies, syndrome extrapyramidal - Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie - Dysrégulation thermique - Prise de poids
Interactions médicamenteuses	- CI : - Agonistes dopaminergiques sauf levodopa - Sultopride
Antidote	

Nom commercial	RISPERDAL
DCI	Risperidone
Présentation	- Cp à 1, 2 et 4 mg - Sol buv à 1mg/ml
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	E>5 ans : - Troubles du comportement - Syndromes autistiques - Troubles psychiatriques avec ou sans retard mental
Posologie	Poso initiale : 0,25 mg/j si E<20 kg, 0,50 mg/j si E>20 kg Après 8 j, augmentation possible : 0,5 à 1 mg/j Après 16 j, poso max : 1 à 3 mg/j
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI :- HS à la risperidone - Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase (cp)
Effets secondaires	- Insomnie, agitation, anxiété, céphalées - Somnolence - EI gastro-intestinaux - Symptômes extra-pyramidaux - Malaises orthostatiques - Gynécomastie, troubles menstruels - Prise de poids - Syndrome malin
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	TERCIAN
DCI	Cyamé mazine
Présentation	- Cp à 25 et 100 mg - Sol buv à 40 mg/ml - Sol inj à 50 mg/5 ml
Voie-mode d'administration	- PO - IM
Indication	- E>3 ans ; Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité - IM : épisodes aigus
Posologie 1 goutte = 1 mg	- PO : 1 à 4 mg/kg/j - IM : pas de poso recommandée chez l'enfant, en cas de nécessité, se référer à la poso orale
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS à la cyamémazine - Risque de glaucome par fermeture de l'angle - ATCD d'agramulocytose - HS ou intolérance au gluten (cp) - Galactosémie congénitale (cp) - Déficit en lactase (cp) - Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (cp et sol buv) - Intolérance au fructose (sol buv) - Déficit en sucrase-isomaltase (sol buv) - PE : - Si hyperthermie inexpliquée, suspendre le traitement (risque syndrome malin) - Surveillance renforcée chez les épileptiques (abaissement seuil épileptogène) - Solution buvable : présence d'alcool
Effets secondaires	- Doses faibles : -Hypotension orthostatique -Sécheresse de la bouche, constipation -Sédation, somnolence -Indifférence, réactions anxieuses - Doses élevées : -Dyskinésies précoces, tardives, syndrome extrapyramidal -Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie - Dysrégulation thermique - Prise de poids
Interactions médicamenteuses	- CI : - Agonistes dopaminergiques sauf levodopa - Sultopride
Antidote	

AUTRES MEDICAMENTS NEURO

- 37 -

No m commercial	DIAMOX
DCI	Acétazolamide
Présentation	- Cp à 250 mg - Lyophilisat pour sol inj à 500 mg/5 ml
Voie-mode d'administration	- PO - IVL ou perfusion - IM
Utilisation en neuropédiatrie	- HTIC (bénignes) en dehors des situations neurochirurgicales urgentes - Rares cas d'épilepsies absences rebelles
Posologie	- PO : 5 à 10 mg/kg/j au cours des repas - IV : 5 à 10 mg/kg/j
Solvant- dilution	Possibilité d'écraser les comprimés
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI :- HS à l'acétazolamide - Insuffisances hépatique, rénale ou surrénale sévères - Intolérance aux sulfamides - ATCD coliques néphrétiques - HS ou intolérance au gluten (cp) - PE : Surveillance ionogramme sanguin
Effets secondaires	- Perturbation du métabolisme glucidique - Hyperuricémie, hypokaliémie - Trouble du métabolisme calcique, lithiase rénale, perturbation du métabolisme de l'ammoniaque - Myopie transitoire
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	HYPNOVEL (RH)
DCI	Midazolam
Présentation	- Sol inj IM, IV et rectale à 1 mg/ml - Sol inj 5mg/ml
Voie-mode d'administration	- IM - IV - VR
Indication	- Anesthésie : prémédication, sédation vigile - Sédation en unité de soins intensifs
Posologie	- Prémédication, sédation : - VR : 0,3 à 0,4 mg/kg 15 min avant induction - IV : dose de charge : 0,035 mg/kg/dose à renouveler éventuellement jusqu'à une dose totale de 0,1 à 0,2 mg/kg
Solvant- dilution	Reconstitution : prêt à l'emploi Dilution : GS% ou NaCl 0,9%
Contre-indications et précautions d'emploi	-HS aux benzodiazépines -Insuffisance respiratoire sévère ou dépression respiratoire aiguë
Effets secondaires	- Troubles de la mémoire - Troubles du comportement - Dépendance physique et psychique - Sensations ébrieuses, céphalées - Confusion, baisse de la vigilance - Dépression respiratoire, apnée - Excitation paradoxale
Interactions médicamenteuses	!!! Attention aux médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques !!! CI : Alcool
Antidote	Anexate (peu utilisé chez l'épileptique en raison de risques de convulsions, utilisation possible en réa en fonction du rapport bénéfice/risque)

Nom commercial	SOLUMEDROL
DCI	Méthylprednisolone
Présentation	- Lyophilisat et solvant pour sol inj à 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, (120 mg/2 ml réservé à l'adulte) - Poudre pour sol inj 500 mg
Voie-mode d'administration	- IV - IM
Utilisation en neuropédiatrie	- Encéphalomyélites aiguës de la substance blanche - Névrites optiques rétrobulbaires - Poussées de sclérose en plaques - Autres pathologies inflammatoires
Posologie	3 injections J1, J2, J3 : 500 mg/m ² (1 g/1,73 m ²) sur 4 à 6h
Solvant- dilution	- Reconstitution : EPPI - Dilution : NaCl 0,9% ou G5%
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - Etats infectieux, viraux en évolution (éliminer infection tuberculeuse) - Etats psychotiques non contrôlés - Vaccins vivants - HS au principe actif - Troubles de l'hémostase - PE : - Si ATCD d'ulcère, associer un traitement antiulcéreux - Administration sous scope - Prendre la TA toutes les heures pendant le bolus puis toutes les 3 heures - Glycosurie au début du bolus puis après. Si glycosurie, faire glycémie - Régime pauvre en sucre et en sel
Effets secondaires	- Réactions anaphylactiques - EI cardiovasculaires (HTA) - EI endocriniens et métaboliques (hyperglycémie - Hoquets, ulcères, hémorragies digestives, pancréatites aiguës - Euphorie, insomnie, excitation, troubles du comportement - Troubles oculaires - Risque infectieux
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	TEGELINE (rétrocédable)
DCI	Immunoglobulines humaines polyclonales (MDS)
Présentation	Poudre et solvant pour sol inj 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml
Voie-mode d'administration	- IV
Utilisation en neuropédiatrie	- Syndrome de Guillain-Barré et autres polyradiculonévrites - Autres pathologies inflammatoires - Maladie de Kawasaki - Purpura thrombopénique neuropathique
Posologie	2 perfusions de 1 g/kg J1 et J2 sur 6 heures Augmentation très progressive du débit
Solvant- dilution	Utiliser l'EPPI contenue dans le flacon de solvant (préparation extemporanée) Dilution : NaCl 0,9% ou Ringer
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS aux Ig humaines en particulier chez patients déficitaires en IgA - PE : - Adapter le débit en fonction de la tolérance clinique sans dépasser 1 ml/kg/h pendant la première 1/2h puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h - Surveillance scopée - Prise TA à M5, M15, M30 puis toutes les h
Effets secondaires	- Manifestations allergiques : arrêt de perfusion , plus ou moins Polaramine et hémisuccinate d'hydrocortisone - Frissons, hyperthermie, céphalées - EI gastro-intestinaux - élévation ou chute de la PA - Arthralgies, lombalgies, myalgies modérées
Interactions médicamenteuses	Vaccins vivants atténués : attendre 6 semaines minimum après l'injection d'Ig (diminution de leur efficacité)
Antidote	

PEDIATRIE GENERALE

- 42 -

Nom commercial	AMIKLIN
DCI	Amikacine
Présentation	- Poudre pour sol inj 250, 500 et 1000 mg - Sol inj 50 mg/ml
Voie-mode d'administration	- IVL - IM - SC
Indication	Infections à bacilles Gram négatif sensibles : exemple : IMF, pyélonéphrite... (en association pour augmenter la synergie)
Posologie	- IVL, SC, IM : 15 mg/kg/j en 1, 2 ou 3 prises - Dose de charge possible : 20mg/kg
Solvant- dilution	Stabilité après reconstitution : 12h à température ambiante, pendant 10 j entre +2 et +8°C. Dilution : NaCl 0.9%, G5% ou G10%(500 mg pour 200 ml de solution)
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS aux aminosides - Myasthénie - PE : - Insuffisance rénale - Ne pas administrer en IVD !!! - Eviter les traitements itératifs et prolongés
Effets secondaires	- Ototoxicité (notamment en cas de surdosage) - Néphrotoxicité (notamment en cas de surdosage) - EI cutanés
Interactions médicamenteuses	- CI : autre aminoside
Dosage	Dosage sanguin recommandé en vue d'une adaptation de posologies (si durée de traitement > 3 j) Prélever sur tube sec un T 30 min et un T 3 h
Antidote	

Nom commercial	AUGMENTIN
DCI	Amoxicilline + Acide clavulanique
Présentation	- Poudre pour susp buv NO 100 mg/12,5 mg, E 100 mg/12,5 mg - Cp à 500 mg/62,5 mg (adulte) - Poudre pour sol inj IV 500 mg/50 mg, 1 g/200 mg et 2 mg/200 mg
Voie-mode d'administration	- PO - IV
Indication	- Infections communes de l'enfant (notamment otites, infections pulmonaires...)
Posologie	- PO : NO < 30 mois : 80 mg/kg/j en 3 prises 30 mois < E < 12 ans : 40 à 50 mg/kg/j en 3-4 prises E > 12 ans : 1,5 g/j en 3 prises, max 3 g Poudre pour susp buv : 1 dose/kg de poids 3 fois/j - IV : NN < 8 j et préma : 100 mg/kg/j en 2 prises 8 j < NO < 3 mois : 100 à 150 mg/kg/j en 3 prises E > 3 mois : 100 mg/kg/j en 4 prises (max 200 mg/kg/j si infection sévère)
Solvant- dilution	- Reconstitution : EPPI ou NaCl 0,9% - Dilution : NaCl 0,9%, lactate, solution de Ringer ou de Hartmann - Ne pas diluer dans du glucose, du bicarbonate de sodium ou du dextran - Reconstitution et dilution extemporanées indispensables - Ne pas mélanger dans une poche de perf avec un corticoïde ou un aminoside. - Ne pas écraser les comprimés.
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : - HS aux pénicillines, aux céphalosporines - Mononucléose infectieuse - PE : - Ne pas administrer plus de 25 mg/kg en IV directe (sol inj 500mg/50mg) - Ne pas administrer plus de 50 mg/kg par perfusion (sol inj 500mg/50mg)
Effets secondaires	- Réactions allergiques (en cas de MNI) - EI gastro-intestinaux - EI cutanés (syndrome de Lyell) - Les fortes doses chez des patients ayant des ATCD de convulsions peuvent provoquer des convulsions (non retrouvé en pratique)
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	CLAFORAN
DCI	Céfotaxime
Présentation	- Poudre pour sol inj IM et IV à 0,5 et 1g
Voie-mode d'administration	- IVD - Perf de 20 à 60 minutes - IM
Indication	- Septicémies, endocardites, méningites à germes sensibles, pyélonéphrites... - IMF
Posologie	- Préma : 50 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/kg/j si infection sévère) - NN, NO, E : 50 à 200 mg/kg/j en 3 prises (max 300 mg/kg/j si méningites à pneumocoques) - Aplasia : 200 mg/kg/j en 3 prises
Solvant- dilution	- Dilution : NaCl 0,9% ou G5% - Ne pas injecter en même temps que d'autres antibiotiques
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS aux céphalosporines - Prudence en cas d'HS aux pénicillines - Prudence en cas d'insuffisance rénale : risque d'encéphalopathie métabolique
Effets secondaires	- Réactions allergiques - EI cutanés - EI gastro-intestinaux
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	CLAMOXYL
DCI	Amoxicilline
Présentation	- Poudre pour sol inj à 500 mg, 1 g (IV, IM), 2 g (IV) - Gélules à 500 mg - Poudre pour susp buv 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml
Voie-mode d'administration	- PO - IV - IM
Indication	- Infections, surinfections bactériennes à germes sensibles, infections communes de l'enfant, notamment ORL, pulmonaires - Endocardites, septicémies, méningites - Pneumopathies aiguës
Posologie	- PO : <30 mois : 50 à 100 mg/kg/j en 3-4 prises >30 mois : 50 mg/kg/j en 3-4 prises max 100 à 200 mg/kg/j dans infections graves - IM : 50 mg/kg/j - IV : 0 à 7 j préma : 100 mg/kg/j 7 à 30 j préma, 0 à 7 j : 100 à 150 mg/kg/j 7 à 30 j, NO et E : 100 à 200 mg/kg/j
Solvant- dilution	- IM : dissoudre la poudre dans 5 ml de solvant pour injection IM (ou d'EPPI pour E<3 ans) - IVL : dissoudre 1 g dans 20 ml d'EPPI - Perf : dilution dans du NaCl 0,9% (stabilité : 6h) ou solutions glucosées (stabilité : 1h au max) - Ne pas ouvrir les gélules, utiliser la suspension buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	CI : HS aux pénicillines ou aux céphalosporines PE : - Ne pas utiliser par voie IV le solvant IM - Ne pas injecter plus de 25 mg/kg à la fois chez l'enfant (sf perf discontinue : max 50 mg/kg à la fois) - Si doses élevées, nécessité d'apport hydrique important (risque de cristalurie)
Effets secondaires	- Réactions allergiques - EI gastrointestinaux
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	INEXIUM
DCI	Hors livret HCL Esoméprazole
Présentation	- Cp à 20 et 40 mg - Poudre pour sol inj 40 mg
Voie-mode d'administration	- IV - PO
Indication	- Reflux gastro-oesophagien - Oesophagite aiguë
Posologie	1 mg/kg/j en moyenne sans dépasser 40 mg/j (jusqu'à 2 mg/kg/j en deux prises)
Solvant- dilution	Dilution dans du NaCl 0,9% (5 ml pour inj IV, 100 ml pour perfusion)
Contre-indications et précautions d'emploi	- PE : Avaler les comprimés entiers ou les disperser dans un demi-verre d'eau non gazeuse et boire dans les 30 minutes puis rincer le verre et boire l'eau. - CI : HS à l'esoméprazole ou à tout autre dérivé benzimidazolé
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux - Céphalées
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	INIPOMP
DCI	Pantoprazole
Présentation	- Poudre pour sol inj IV 40 mg
Voie-mode d'administration	- IVD ou perf
Indication	Traitement anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible
Posologie	1 mg/kg/j en moyenne sans dépasser 40mg/j (jusqu'à 2 mg/kg/j en deux prises)
Solvant- dilution	Dissoudre la poudre en injectant 10 ml de NaCl 0,9% La solution obtenue peut être diluée dans 100 ml de NaCl 0,9% ou de G5% L'administration sera réalisée sur 2 à 15 minutes. Après préparation, la solution doit être utilisée dans les 12 heures (à 25°C)
Contre-indications et précautions d'emploi	CI : - HS au pantoprazole
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux - Céphalées
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	MOPRAL
DCI	Oméprazole
Présentation	- Sol buv 2mg/ml (préparation magistrale non disponible en ville) - Gélule 10 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication	Oesophagite érosive ou ulcéraire symptomatique par reflux gastro-oesophagien
Posologie	0,7 à 3,3 mg/kg/j (en général 1 à 2 mg/kg/j) sans dépasser 40mg/j en 1 fois le matin (renouveler si nécessaire)
Solvant- dilution	Possibilité d'ouvrir les gélules sans écraser les microgranules et mélanger à un aliment légèrement acide (yaourt, jus d'orange, compote de pommes...)
Contre-indications et précautions d'emploi	CI : - HS à l'oméprazole - Galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase (présence de lactose)
Effets secondaires	- EI gastro-intestinaux - Céphalées, somnolence, vertiges - EI cutanés
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

No m commercial	PERFALGAN (RH)
DCI	Paracétamol
Présentation	- Flacon de sol pour perf 10 mg/ml : 500 mg et 1 g
Voie - mode d'administration	- IV
Indication	- Douleurs d'intensité modérée - Fièvre
Posologie	- 15 mg/kg/prise si toutes les 6h - 10 mg/kg/prise si toutes les 4h
Solvant- dilution	- Pas de dilution/contrôle visuel de la limpidité - Eventuellement, dilution dans NaCl 0,9% jusqu'à 1/10 ^{ème}
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS au paracétamol - Insuffisance hépatocellulaire sévère en cas d'intoxication importante
Effets secondaires	- HS - Malaise - Hypotension
Interactions médicamenteuses	Attention aux inducteurs enzymatiques
Dosage	Dosage sanguin possible en cas d'intoxication Prélèvement sur tube hépariné. Zones thérapeutiques 10 à 20 µg/ml.
Antidote	N acétyl-cystéine (FLUIMICIL [®])

Nom commercial	PRIMPERAN
DCI	Métoclopramide
Présentation	- Sol buv 0,1% ad, 2,6mg/ml en/heure - Sol inj IM, IV et pour perf IV 10 mg/2ml, - Cp 10 mg - Suppositoires 10 mg, 20mg
Voie-mode d'administration	- IV - IM - PO - VR
Indication	- Nausées et vomissements
Posologie	- PO : - NO : 0,5 mg/kg/j - E : 7,5 à 15 mg/j en 3 prises - VR : E > 20kg : 0,5 mg/kg/j - IV : E : 5 mg à renouveler éventuellement
Solvant- dilution	Compatible avec NaCl 0,9%, G5%, Ringer (concentration max 5 mg/ml) Ne pas écraser les comprimés, utiliser la solution buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	CI : - HS au métoclopramide - Hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive - Phéochromocytome
Effets secondaires	- Mouvements anormaux de la tête et du cou - Somnolence, vertiges, tendance dépressive - EI gastro-intestinaux - Hypotension - Réactions allergiques
Interactions médicamenteuses	CI : Dopaminergiques (levodopa), IMAO B (sélégiline)
Antidote	

Nom commercial	ROCEPHINE
DCI	Ceftriaxone
Présentation	- Poudre/solvant pour sol inj IM SC 1 g/3,5 ml, 500 mg/2 ml - Poudre/solvant pour sol inj IV IM SC 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, 1 g/10 ml - Poudre pour sol inj IV 2 g/40 ml - Poudre pour sol inj IV IM SC 1 g
Voie-mode d'administration	- IV - IM - SC
Indication	Infections à germes sensibles Exemple : - Pyélonéphrite aigue - Septicémie - Méningite - Maladie de Lyme...
Posologie	50 à 100 mg/kg/j en une injection (sauf chez le NO de 3 à 12 mois : 2 injections à 12 heures d'intervalle) Max 2 g
Solvant dilution	Reconstituer avec EPPI Dilution possible dans : NaCl 0,9%, NaCl 0,45%+G2,5%, G5%, G10%
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS aux céphalosporines - PE : - HS aux pénicillines, - Ne pas perfuser en même temps que des solutions contenant du calcium , ni avec un autre médicament Pas de CI chez le nouveau-né sauf si hyperbilirubinémie ou si apport calcique Prudence en cas d'insuffisance rénale : risque d'encéphalopathie
Effets secondaires	- EI cutanés - EI digestifs - Réaction anaphylactique
Interactions médicamenteuses	- CI : Anticoagulants oraux (augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique)
Antidote	

Nom commercial	VANCOMYCINE
DCI	Vancomycine
Présentation	- Poudre pour sol pour perf IV 125, 250, 500 mg et 1 g
Voie-mode d'administration	- IV (perf)
Indication	- Infections à germes sensibles : staphylocoques, streptocoques - Infections chez sujets allergiques aux beta-lactamines
Posologie	- NN < 7 j : 15 à 30 mg/kg/j - NN de 7 à 30 j : 15 mg/kg toutes les 8h - E et NO : 10 à 15 mg/kg toutes les 6h Perfusion d'1h ou IV continue
Solvant- dilution	Reconstitution : EPPI Dilution : NaCl 0,9% ou G5% (concentration finale < 5 mg/ml)
Contre-indications et précautions d'emploi	- CI : HS à la téicoplanine ou à la vancomycine - PE : - IV lente (sur 1h) sinon risque hypotension, collapsus cardiovasculaire - Surveillance fonction rénale et auditive
Effets secondaires	- Ototoxicité - Néphropathie - Réaction anaphylactique, éruption cutanée - Nausées, vomissements
Interactions médicamenteuses	
Dosage	Dosage sanguin recommandé en vue d'une adaptation de posologies Si perfusion discontinuée, prélever sur tube sec un T30min et un T3h Si perfusion continue, prélever un taux sur tube sec à distance du branchement/débranchement
Antidote	

Nom commercial	ZOVIRAX
DCI	Aciclovir
Présentation	- Susp buv à 200 mg/5ml et 800 mg/10 ml - Cp à 800 mg
Voie-mode d'administration	- PO
Indication (discutées) Varicelle ? CMV (prophylaxie) ?	- Traitement des infections par le virus de l'herpès : atteintes génitales, cutanées ou muqueuses, oculaires - Prévention des complications du zona ophtalmique (pour le dosage à 800 mg)
Posologie IC = Immunocompétent ID = Immunodéprimé	- Herpès : • E IC : 1000 mg/j en 3 à 5 prises (max 80 mg/kg/j) • E ID : 600 mg/m ² /6h - Zona : • E IC : 4000 mg/j en 5 prises (max 80 mg/kg/j) - Varicelle : • E ID : 600 mg/m ² /6h en curatif et 50 mg/kg/j en préventif
Solvant- dilution	Ne pas écraser les comprimés, utiliser la suspension buvable
Contre-indications et précautions d'emploi	CI : - HS à l'aciclovir - Intolérance au fructose (suspension buvable)
Effets secondaires	- EI cutanés - EI gastro-intestinaux - Céphalées, sensations ébriuses - Troubles neurologiques en général liés à un surdosage - Réactions allergiques
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	ZOVIRAX
DCI	Aciclovir
Présentation	- Poudre pour sol pour perf IV 250 mg et 500 mg
Voie-mode d'administration	- IV
Indication	- Infections à VZV : zona grave, varicelle grave, varicelle du nouveau-né ou ID - Infections à HSV, en particulier méningo-encéphalite herpétique (+++)
Posologie	- NN : 20 mg/kg toutes les 8 heures - E>3 mois : - Méningoencéphalite à HSV ou infection sévère à VZV chez ID : 20 mg/kg toutes les 8 heures - Autres infections à HSV ou VZV : 10mg/kg toutes les 8 heures
Solvant- dilution	Stabilité : NaCl 0,45 à 0,9%, NaCl 0,18% + G 4%, NaCl 0,45% + G 2,5%, solution de Hartmann Reconstitution : juste avant l'injection avec 10 ml d'EPPI ou de NaCl 0,9% pour 250 mg d'aciclovir Dilution : NaCl 0,9% ou G5% (conc max 5 mg/ml)
Contre-indications et précautions d'emploi	PE : - Ne pas mettre au frigo - Ne pas réutiliser une solution entamée - perfusions IV en 1 heure minimum CI : HS à l'aciclovir
Effets secondaires	- Troubles gastro-intestinaux - Céphalées, sensations ébrieuses - Réactions allergiques - Douleur et inflammation au point d'injection - Troubles rénaux (en cas de surdosage, déshydratation)
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Nom commercial	ZOVIRAX
DCI	Aciclovir
Présentation	- Pommade ophtalmique à 3% - Crème 5%
Voie-mode d'administration	- Voie ophtalmique (pommade ophtalmique) - Voie cutanée (crème)
Indication	- Pommade ophtalmique : kératite herpétique - Crème : herpes génital et herpes labial
Posologie	- Pommade ophtalmique : 5 applications/j - Crème : 5 applications/j
Solvant- dilution	
Contre-indications et précautions d'emploi	- HS à l'aciclovir - Pour la crème seulement : l'application oculaire, intrabuccale ou intravaginale est CI
Effets secondaires	Pommade ophtalmique : - Douleur transitoire à l'application, - Conjonctivite folliculaire, - Allergie palpébroconjonctivale Crème : - Sensations de picotements ou de brûlures transitoires - Erythème ou sécheresse cutanée
Interactions médicamenteuses	
Antidote	

Références bibliographiques

(1) Hospices Civils de Lyon – Accueil. <http://www.chu-lyon.fr/web/>, consulté le 10 novembre 2010.

(2) Haute Autorité de Santé. Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. http://www.infirmiers.com/pdf/circuit_medicament_fiche.pdf, consulté le 12 novembre 2010.

(3) Ministère de la Santé et des Sports. Le circuit du médicament dans les établissements de santé. <http://www.sante-sports.gouv.fr/le-circuit-du-medicament-dans-les-etablissements-de-sante.html>, consulté le 12 novembre 2010.

(4) Larousse. Définition infirmier, infirmière – Dictionnaire Français Larousse. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/infirmier/42953>, consulté le 12 novembre 2010.

(5) Académie française. Académie 9. <http://atilf.atilf.fr/academie9.htm>, consulté le 12 novembre 2010.

(6) Article L.4311-1 du Code de la Santé Publique.

(7) Articles R.4311-1 à 15 du Code de la Santé Publique.

(8) Da Silva DO, Grou CR, Miasso AI, Cassiani SH. Medication preparation and administration: analysis of inquiries and information by the nursing team. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007 Sep-Oct; 15(5): 1010-7.

(9) Shipman D, Hooten J. Without enough nurse educators there will be a continual decline in RNs and the quality of nursing care: contending with the faculty shortage. *Nurse Educ Today*. 2008 Jul; 28(5): 521-3.

(10) Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM, Patient Safety Committee. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. *Pediatrics*. 2008 Sep; 122(3): e737-43.

(11) European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf, consulté le 8 novembre 2010.

(12) European Medicines Agency. Annex C : Template for EU risk management plan (EU-RMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Templates_and_Form/2009/10/WC500006317.pdf, consulté le 8 novembre 2010.

(13) Bourdon O, Prot-Labarthe S, Bussières JF, Lebel D, Roy H. Posologies infantiles et formes galéniques adaptées chez l'enfant. In : Premières journées de Pharmacie Clinique Pratique. 2010 May 27. Montréal.

(14) De Giorgi I. Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie. Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière, Genève ; janvier 2005.

(15) Hobgood C, Weiner B, Tamayo-Sarver JH. Medical error identification, disclosure, and reporting: do emergency medicine provider groups differ ? Acad Emerg Med. 2006 Apr; 13(4): 443-51.

(16) Article R4311-2 du Code de la Santé Publique.

(17) Article R4311-5 du Code de la Santé Publique.

(18) Kassa i B, Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Pons G. Réseau d'investigation pédiatrique des produits de santé [Network for investigation of medicinal products in children]. Arch Pediatr. 2006 Jun; 13(6): 631-4.

(19) Schachter AD, Ramoni MF. Paediatric drug development. Nat Rev Drug Discov. 2007 Jun; 6(6): 429-30.

(20) Saint-Raymond A, Brasseur D, Seigneuret N. Médicaments de l'enfant : il est temps d'agir [Medicines for children: time to act!]. Arch Pediatr. 2005 Aug; 12(8): 1195-8.

(21) Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. Paediatr Respir Rev. 2005 Mar; 6(1): 45-51.

(22) Association Médicale Mondiale. D eclaration d'Helsinki. http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf, consulté le 1 novembre 2010.

(23) European Medicines Agency. International Conference of Harmonization Topic E11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf, consulté le 2 novembre 2010.

(24) Règlement (CE) n o 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (J.O.U.E n o L.378 du 27 décembre 2006, p.1)

(25) AFSSAPS. Médicaments en pédiatrie. [http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0), consulté le 31 octobre 2010.

(26) Strickley RG, Iwata Q, Wu S, Dahl TC. Pediatric drugs--a review of commercially available oral formulations. J Pharm Sci. 2008 May; 97(5): 1731-74.

- (27) Legrand T, Roy S, Mille F, Bourdon O, Boulan Y, Yakouben K, Brion F. Utilisation hors recommandations des médicaments innovants et coûteux en pédiatrie [Non-guideline use of innovative and expensive drugs in pediatrics: assessing clinical practice] *Presse Med.* 2007 Apr; 36(4 Pt 1): 604-11.
- (28) Isitt VL. Off label prescribing in children. Children's human rights are violated. *BMJ.* 2002 Aug 10; 325(7359): 338.
- (29) Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child.* 2005 Feb; 90 Suppl 1: i17-8.
- (30) Miller HI. Drug approval and testing on children. *Science.* 2002 May 31; 296(5573): 1609-10.
- (31) Standing JF, Khaki ZF, Wong IC. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics.* 2005 Oct; 116(4): e559-62.
- (32) European Medicines Agency. Reflection paper : formulations of choice for the paediatric population.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf, consulté le 5 novembre 2010.
- (33) Bronzetti G, Canzi A, Boriani G, Giardini A, Picchio FM. Solution to a crushing dosage problem ? *Pediatrics.* 2004 May; 113(5): 1468.
- (34) Mennella J, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther.* 2008 ; 30(11) : 2120-32.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CLERC Christelle

Le médicament en neuropédiatrie : Mise en place d'un répertoire à l'usage du personnel infirmier du service de neuropédiatrie de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (Hospices Civils de Lyon)

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2010, 109 p.

RESUME

Le circuit du médicament peut être une source potentielle d'erreurs préjudiciables à la santé du patient. Dans ce travail, nous avons développé le rôle particulier du personnel infirmier dans le circuit du médicament avec ses implications légales et pratiques.

Dans un premier temps, nous nous sommes particulièrement intéressés au bon usage du médicament et aux risques pouvant être provoqués ou repérés par le personnel infirmier.

Dans un deuxième temps, nous avons abordé les problèmes spécifiques à l'utilisation des médicaments en pédiatrie. Nous avons étudié le manque d'essais cliniques réalisés chez les enfants, puis l'utilisation de médicaments en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché, et pour finir, le manque de formulations galéniques adaptées à leur utilisation en pédiatrie.

Enfin, nous avons présenté la réalisation du répertoire destiné au personnel infirmier du service de Neuropédiatrie de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (HCL), validé par les médecins spécialistes. Ce répertoire est constitué de tableaux synthétiques des principaux médicaments utilisés dans ce service regroupant leurs principales caractéristiques pour la prescription, l'administration et éventuellement la surveillance du traitement. Ce répertoire a pour but de simplifier l'accès à une information fiable afin de diminuer le risque d'erreurs lors de l'administration des médicaments par le personnel infirmier.

MOTS CLES

Médicaments
Pédiatrie
Personnel infirmier
Neurologie

JURY

M. LE BORGNE Marc, Professeur

Mme BREANT Valentine, Docteur en Pharmacie

Mme VILLE Dorothée, Docteur en Médecine spécialisée en Neuropédiatrie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 16 décembre 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR

37 Rue de la Gare - 01800 VILLIEU-LOYES-MOLLON