

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>

THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Septembre 2016

par **Anne-Claire Walch**

Née le 24 Février 1992 à Lyon 3ème (69)

L'ADMINISTRATION DES FORMES ORALES AUX ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS

-ENQUETE AUPRES DES INFIRMIERES PEDIATRIQUES DE L'HOPITAL FEMME-MERE-ENFANT DE LYON-

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gilles Aulagner

Membres : Madame le Docteur Audrey Lajoinie
Madame le Docteur Marie-Christine Moreau

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Président de la Commission de recherche

Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

M. Frederic Fleury

M. Hamda BEN HADID

M. Didier REVEL

M. Fabrice VALLEE

M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie
Institut des Techniques de Réadaptation
Département de formation et centre de recherche
en Biologie Humaine

Directeur : M. Jérôme ETIENNE
Directeur : Mme Carole BURILLON
Directrice : Mme Christine

Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Directeur : M. Yves MATILLON
Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies
UFR de Sciences et Techniques des Activités
VANPOULLE

Directeur : M. Fabien DE MARCHI
Directeur : M. Yannick

Physiques et Sportives (STAPS)
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon
I.U.T. LYON 1
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)
ESPE

Directeur : M. Pascal FOURNIER
Directeur : M. Christophe VITON
Directrice : M. Nicolas LEBOSNE
Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE

▪ CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr – PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

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

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIÈNE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MÉDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (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 – PH-HDR)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

▪ TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

▪ PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

▪ PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU - PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)

▪ COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

▪ ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

▪ IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

~ 5 ~

- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (MCU – HDR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)

Madame Emilie BLOND (MCU - PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU – PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

▪ **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

▪ **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Charlotte BOUARD 86ème section
Madame Laure-Estelle CASSAGNES 85ème section
Monsieur Karim MILADI 85ème section
Madame Laurence PAGES 87ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Au Pr. Gilles Aulagner

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté la présidence de ce jury. Je vous remercie pour vos précieux conseils dans la finalisation de ce travail.

Au Dr. Audrey Lajoinie

Cela a vraiment été un plaisir de travailler avec toi pendant cette année, sur la rédaction de mon premier article qui a finalement abouti à ma thèse. J'ai énormément appris grâce à ce travail, en persévérance et en rigueur. Je suis admirative de ton travail, ta passion pour la recherche et tes publications. Un immense merci pour ta patience, tes conseils, ta disponibilité et ta sympathie.

Au Dr. Marie-Christine Moreau

Je voulais te remercier profondément pour ton soutien depuis que je suis toute jeune. Merci de m'avoir inspiré lors de mon choix d'étude, et de m'avoir ouvert les portes de ta pharmacie. Merci pour ta grande gentillesse et ton affection.

Au Pr. Behrouz Kassai, et à toute l'équipe du CIC pédiatrique des Hospices Civils de Lyon

Un grand merci pour votre accueil au sein du CIC. Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée en me permettant de participer à ce projet de recherche.

A mes parents, à mes frères

Merci pour votre amour quotidien

A mes amis

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	8
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	13
Liste des abréviations	14
 I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	 15
 II. CONTEXTE, POSITIONNEMENT DU PROBLÈME	 18
1. Les études cliniques en pédiatrie	18
2. Difficultés du choix de la forme orale en pédiatrie	23
3. Désignation des formes orales solides	27
4. La manipulation des formes orales : problème de stabilité	28
5. Problématique liée à l'administration des formes orales en pédiatrie en pratique courante.....	30
 III. PROTOCOLE DE RECHERCHE	 31
1. Synopsis	31
2. Objectifs	34
a) Objectif principal	34
b) Objectifs secondaires	34

c) Perspectives	35
3. Conception de l'étude.....	36
a) Design de l'étude	36
b) Données sources	36
c) Population cible	37
4. Rédaction du questionnaire	38
a) Inventaire des items.....	38
b) Validation	39
c) Distribution	40
5. Analyse des données	41
IV. RAPPORT D'ÉTUDE	42
1. Données sources (EREMI) : description des formes orales les plus utilisées chez les enfants de moins de 6 ans.	42
a) Les formes orales : données descriptives.....	42
b) Services participants	46
c) Contenu des questionnaires	47
2. Résultats des questionnaires	55
a) Administration des gélules préparées par la pharmacie.....	58
b) Administration des spécialités : comprimés et gélules	58
c) La manipulation des formes orales solides	62
d) Administration des formes injectables par voie orale	63
3. Discussion.....	65

a) Étude d'acceptabilité et âge.....	65
b) Manipulation des formes orales	68
c) Connaissances des infirmières sur les risques liés à la manipulation ..	72
d) Limites de l'étude	75
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	79
ANNEXES	85

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DENOMINATION DE LA POPULATION PEDIATRIQUE PAR TRANCHES D'AGE SELON L'ICH E11. .	16
TABLEAU 2 : REPARTITION DES PRESCRIPTIONS SUR LA POPULATION PEDIATRIQUE DE MOINS DE 6 ANS.....	43
TABLEAU 3 : NOMBRE DE PRESCRIPTIONS DE CHACUNE DES TROIS FORMES ORALES AUX ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS PAR SERVICE DE PEDIATRIE.....	47
TABLEAU 4 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE.....	49
TABLEAU 5 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE	50
TABLEAU 6 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE	51
TABLEAU 7 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE	52
TABLEAU 8 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	53
TABLEAU 9 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE CARDIOLOGIE	54
TABLEAU 10 : LISTE DES QUESTIONS PROPOSEES DANS LE QUESTIONNAIRE ET RESULTATS.....	56

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPARTITION DES FORMES ORALES PRESCRITES CHEZ LES NOUVEAU-NES (0-27 JOURS)	44
FIGURE 2 : REPARTITION DES FORMES ORALES PRESCRITES CHEZ LES NOURRISSONS (29 JOURS-23 MOIS) ..	44
FIGURE 3 : REPARTITION DES FORMES ORALES PRESCRITES CHEZ LES JEUNES ENFANTS (2-5ANS)	44
FIGURE 4 : POPULATION PEDIATRIQUE PRISE EN COMPTE DANS NOTRE ETUDE	45
FIGURE 5 : NOMBRE DE PRESCRIPTIONS DES FORMES ORALES PROBLEMATIQUES PAR SERVIE DE PEDIATRIE	46
FIGURE 6 : NOMBRE DE PRESCRIPTION DES FORMES ORALES PROBLEMATIQUES PAR SERVICE DE PEDIATRIE.	48
FIGURE 7 : INFLUENCE DE LA FORME ORALE SUR L'AGE AUQUEL L'ENFANT ETAIT CAPABLE D'AVALER LE MEDICAMENT ($P<0.001$)	61
FIGURE 8 : TYPE DE DOCUMENTATION UTILISEE PAR LES INFIRMIERES.....	62

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM.....	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
EMA	Agence Européenne du Médicament
AMM.....	Autorisation de Mise sur le Marché
FDA	Food and Drug Administration
PedCo	Comité Européen Pédiatrique
IC.....	Intervalle de Confiance
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
PK	Pharmacokinétiques

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'Industrie Pharmaceutique a beaucoup diversifié les formes médicamenteuses disponibles sur le marché et propose désormais un large choix de formes galéniques assimilables par différentes voies : orale, nasale, inhalée, rectale, cutanée et transdermique, oculaire ou auriculaire, parentérale. La voie orale est la plus utilisée en pratique courante.¹ En effet, elle présente l'avantage d'être facile à administrer – notamment par rapport aux formes injectables – tout en permettant une diffusion systémique du principe actif, et d'être disponible sous différentes formes : (i) les formes solides comme les comprimés, les gélules, les poudres ou les granules, (ii) les formes liquides comme les sirops ou les suspensions. Bien que les formes solides soient les plus avantageuses en termes de stabilité, de transportabilité, d'excipients, ou encore de coûts, elles peuvent être difficiles à avaler pour certains patients. C'est le cas, par exemple, des personnes âgées, des patients souffrant de troubles de la déglutition, ou, dans le cas qui nous intéresse, des jeunes enfants qui ont le plus souvent des difficultés à avaler les formes solides.

En pratique clinique, le choix de la forme galénique est primordial puisqu'il conditionne le succès de l'administration du médicament au patient. Dans la population pédiatrique, il détermine fondamentalement si la dose de principe actif prescrite peut être administrée de façon efficace et sûre. Selon la plupart des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de formes orales solides, et notamment de comprimés, l'administration de la forme orale solide n'est autorisée

dans le cadre de l'AMM qu'à partir de l'âge de 6 ans. Ainsi, on distingue d'une part les enfants de moins de 6 ans, qui ne seraient pas capable d'avaler les formes orales solides selon les RCP de la plupart des formes orales solides, et les enfants de plus de 6 ans, chez qui les RCP autorisent l'utilisation des formes solides.

TABLEAU 1 : DENOMINATION DE LA POPULATION PEDIATRIQUE PAR TRANCHES D'AGE SELON L'ICH E11.

DENOMINATION	AGE CORRESPONDANT
Nouveau-né	0-27 jours
Nourrisson	28 jours-23 mois
Enfant (âge préscolaire)	2-5 ans
Enfant (âge scolaire)	6-11 ans
Adolescent	12-18 ans

En pédiatrie et en particulier pour les enfants de moins de 6 ans, les formes orales ne sont pas toujours adaptées en comparaison à leur administration chez l'adulte, en particulier pour les formes solides. Les informations réglementaires sur les spécialités pharmaceutiques sont principalement disponibles dans les RCP. Pourtant, pour la population pédiatrique, les modalités d'utilisation des médicaments, quelle que soit leur forme galénique, sont encore trop souvent absentes. Ce manque d'informations concernant la population pédiatrique dans les RCP, et les conséquences pour la pratique clinique a été largement démontré par Kaushal.² Du point de vue des professionnels de santé, le manque de disponibilité de spécialités commerciales adaptées contribue à faire de l'enfant un patient difficile à prendre en charge.

Après avoir fait un état des lieux des formes orales solides les plus fréquemment administrées chez les enfants de moins de 6 ans à l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) des Hospices Civiles de Lyon, l'objectif de l'étude présentée dans ce travail

de thèse était d'évaluer l'âge à partir duquel les enfants sont capables d'avaler les formes orales solides les plus souvent prescrites en pratique courante du point de vue des infirmières pédiatriques de l'hôpital, interviewées au moyen d'un questionnaire. Enfin, nous avons questionné les infirmières sur les raisons expliquant l'échec de l'administration de ces formes orales à la population pédiatrique, sur les manipulations des formes orales les plus souvent réalisées par les infirmières, et sur les outils disponibles pour les assister dans la validation de ces manipulations.

II. CONTEXTE, POSITIONNEMENT DU PROBLÈME

1. LES ÉTUDES CLINIQUES EN PÉDIATRIE

L'essai clinique randomisé contrôlé permet d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Parmi les médicaments administrés aux enfants, 50 à 75% n'ont pas fait l'objet d'études cliniques au sein de cette population avant leur commercialisation.^{3,4} Plus de la moitié des médicaments prescrits en pédiatrie sont hors ou sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Différentes pratiques peuvent conduire à une administration hors AMM :

- Non-respect de l'indication ;
- Non-respect des limites d'âge ;
- Non-respect de la posologie ou du mode d'administration :
 - Les différentes doses,
 - Les différentes fréquences d'administration,
 - Les différentes voies d'administration,
 - Le non-respect des paliers de dose,
 - Le non-respect de la vitesse d'administration,
 - Le non-respect de la durée de traitement
- Non-respect des contre-indications
- Non-respect des précautions d'emploi imposant une surveillance particulière du traitement

- Non-respect des interactions

Une administration sans AMM correspond quant à elle aux pratiques suivantes :

- Modification de la forme galénique
- Préparation magistrale
- Autorisation temporaire d'utilisation⁵

Les proportions de prescriptions hors ou sans AMM atteignent 80% pour les prescriptions en oncopédiatrie, et 90% pour celles de néonatalogie.^{6,7} Aux États-Unis, 75% des médicaments utilisés chez l'adulte n'ont pas d'AMM pour les enfants de moins de 12 ans.⁸

Pourtant indispensables, les études cliniques chez l'enfant posent de réelles difficultés sur les plans logistique et éthique. En plus de recueillir le consentement de l'enfant, lorsque cela est possible, l'inclusion d'un enfant dans un essai requiert le consentement écrit des deux parents (ou du tuteur légal)⁹. Par ailleurs, d'un point de vue méthodologique, le nombre d'enfants est souvent insuffisant pour une maladie donnée et il est donc difficile de mener des essais de taille significative pour répondre à des questions de recherche. Des designs d'essais cliniques innovants permettent d'évaluer l'efficacité de médicaments avec peu de participants comme les essais de taille 1, mais ceux-ci nécessitent une logistique et des méthodes d'analyse très complexes. D'autre part, il peut être difficile d'évaluer l'efficacité d'un médicament chez l'enfant lorsque le critère n'est ni clinique, ni biologique (la douleur chez un nourrisson par exemple) ; ou encore les quantités de sang que l'on peut prélever

peuvent s'avérer insuffisantes pour permettre un dosage précis, etc. On rencontre ainsi de nombreuses contraintes, sur les plans logistiques et méthodologiques, qui attestent de la difficulté des essais cliniques en pédiatrie.

Afin de motiver les firmes pharmaceutiques à investir dans la recherche en pédiatrie, malgré sa faible rentabilité et sa complexité éthique et logistique, des mesures réglementaires et économiques ont été mises en place. En 1997, la Food Drug Administration Modernization Act (FDAMA) accorde une exclusivité de marché de 6 mois supplémentaires aux industries qui conduiraient des essais cliniques au sein de la population pédiatrique.¹⁰ La « Pediatric Rule » de 1998 rend obligatoire le développement de formes pédiatriques dans le cas de médicaments présentant un intérêt pour la population pédiatrique.¹¹ Le FDAMA sera ensuite renforcé par le « Best Pharmaceuticals for Children Act », en 2002.

En Europe, la réglementation pédiatrique a également pour objectif de favoriser le développement de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique et de mieux définir le cadre des études cliniques pédiatriques. Depuis 2006, les laboratoires doivent déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du Comité Européen Pédiatrique (PDCO) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ce plan prévoit les modalités du développement pédiatrique du médicament et doit être soumis lors de chaque demande d'AMM, modification d'AMM suite à une nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration, ou demande d'AMM en vue d'un usage pédiatrique pour les médicaments déjà sur le marché.

Les PIP ont été mises en place afin d'améliorer la qualité des essais cliniques réalisés pour les médicaments à usage pédiatrique.¹² Depuis juillet 2007 jusqu'en septembre 2009, Le PDCO a validé 564 PIP et approuvé 294 applications.¹³ Cependant, la majorité des formes galéniques utilisés en pédiatrie n'a pas été approuvée à ce jour par les agences de régulation internationales (FDA, EMA, ANSM), conduisant à une administration hors AMM très fréquente en pratique courante.

L'erreur médicamenteuse est définie par l'ANSM comme l'omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte survenant au cours du processus de soins et impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient.¹⁴ L'erreur peut ainsi résulter d'une utilisation hors AMM, telle que la manipulation de la forme galénique d'un médicament (ex. broyage d'un comprimé, ouverture d'une gélule, etc.). Conroy *et al.* ont montré que les erreurs médicamenteuses causant des événements indésirables médicamenteux graves étaient le plus souvent dus aux médicaments n'ayant pas d'AMM en pédiatrie.¹⁵

L'iatrogénie médicamenteuse est définie par l'ANSM comme l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé.¹²

Dans un contexte de lutte contre l'iatrogénie en pédiatrie, il est essentiel de s'intéresser au développement de forme médicamenteuses adaptées à l'enfant. En

plus des nombreuses difficultés pratiques et économiques liées au développement de formulation galéniques, une priorité de la recherche sur les formulations pédiatriques est d'identifier les formes les mieux adaptées à l'enfant en fonction de son âge et de sa pathologie.¹⁶ Une part significative de la recherche en pharmacologie pédiatrique est désormais dédiée à l'amélioration des formes galéniques des médicaments à usage pédiatrique.¹⁷

2. DIFFICULTÉS DU CHOIX DE LA FORME ORALE EN PÉDIATRIE

On rencontre aussi bien du côté des professionnels de santé que des parents un manque de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique.¹⁶ Cela peut s'expliquer par deux raisons principales.

La première raison est le choix de la dose. Les paramètres biologiques évoluent de manière non linéaire depuis la naissance jusqu'à l'adolescence (poids, surface corporelle, fonction rénale et maturité enzymatique). D'un point de vue pharmacocinétique, l'administration d'une dose définie pour l'adulte rapportée au poids de l'enfant ne permet donc pas toujours d'obtenir un effet de traitement équivalent.¹⁸ D'un point de vue pharmacodynamique, l'effet observé chez l'enfant n'est pas toujours identique à celui observé chez l'adulte pour un même principe actif. De plus, le choix de la posologie chez l'enfant est d'autant plus complexe puisqu'il nécessite d'être adapté en fonction de la tranche d'âge pédiatrique.¹⁹ Selon Raju et al., les erreurs d'administration dues à des erreurs de dose sont les plus fréquentes dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs pédiatriques.²⁰

La seconde raison vient du choix de la forme galénique, qui doit être adaptée à l'âge de l'enfant et bien acceptée par celui-ci. Cette seconde raison fera l'objet de l'étude présentée dans ce travail de thèse. En effet, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux problèmes liés à l'acceptabilité des formes orales chez l'enfant.

S'il n'existe pas de définition officielle française de l'acceptabilité, elle est définie en anglais par l'EMA comme la capacité d'un patient à utiliser un médicament conformément à la notice d'information (« Patient acceptance can be defined as the overall ability of the patient to use a medicine as intended »). L'acceptabilité du patient aura très certainement une influence sur l'adhérence du patient à son traitement et, indirectement, sur la sécurité et l'efficacité du médicament.²¹

Les caractéristiques connues pour influencer l'acceptabilité d'un médicament sont : la palatabilité, la taille et la forme du médicament, la dose à administrer (volume, nombre de comprimés etc.), la fréquence d'administration, le matériel nécessaire à l'administration, l'emballage primaire et secondaire, et, enfin, la voie d'administration à l'enfant.²⁰ La palatabilité est définie par l'EMA comme l'appréciation d'un médicament par le patient en fonction de son odeur, de son goût, de son arrière-goût et de sa texture (« Palatability is defined as the overall appreciation of an (often oral) medicine towards its smell, taste, aftertaste and texture »). Pour les médicaments par voie orale, il est considéré comme le facteur principal influençant l'acceptabilité.²¹

Parmi les formes galéniques administrées par voie orale, les formes orales liquides (ex. sirops, suspensions, émulsions) ont longtemps été considérées comme les formes les plus adaptées à la population pédiatrique.¹⁴ En effet, elles ont une meilleure acceptabilité puisqu'elles peuvent être administrées aux enfants dès lors qu'ils sont capables d'être nourri par voie entérale. De plus, elles permettent une grande flexibilité de dose grâce à la simplicité de mesure des formes liquides.²²

En revanche, elles présentent de nombreux inconvénients. Les formes liquides ne permettent pas d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques. Au long cours, volumes et fréquence d'administration peuvent réduire l'acceptabilité par les enfants, en particulier chez les enfants polymédicamentés et pour les maladies chroniques. Afin de limiter les problèmes d'acceptabilité, l'EMA recommande des limites de volume par dose de moins de 5 ml pour les enfants de moins de 5 ans, et moins de 10 ml pour les plus âgés. Ces recommandations ne semblent pas être respectées en pratique courante.¹⁶

Le manque de stabilité des formes liquides et les difficultés à masquer le goût des principes actifs, souvent amères, nécessite l'utilisation d'excipients, dont l'innocuité n'est pas démontrée chez l'enfant (glycols, alcool). D'autre part, il arrive parfois que les sucres utilisés afin d'améliorer l'acceptabilité entraînent des problèmes chez les enfants diabétiques, ainsi que des problèmes dentaires (caries).¹⁴

Enfin, la préparation des formes orales liquides nécessite plusieurs étapes : reconstitution par dilution et homogénéisation des suspensions, calcul du volume à administrer en fonction du poids de l'enfant, mesure du volume au moyen de seringues parfois graduées en dose-poids ou en ml, ou au moyen de cuillères à café ou à soupe, etc. Chacune de ces étapes constituent des facteurs de risque d'erreur médicamenteuse.²³

Les formes solides représentent une alternative intéressante aux formes liquides. En effet, elles possèdent de nombreux avantages, comme une plus grande stabilité, une facilité pour le transport et pour la conservation, et une utilisation limitée de

conservateurs. En pratique courante, les formes solides, tels que les comprimés et les gélules commercialisées ou les gélules en préparation magistrales, sont couramment utilisées dans la population pédiatrique.²⁴ Les formes solides permettent également le développement de forme à libération modifiées, qui minimisent la fréquence d'administration et ainsi permettent d'améliorer indirectement l'adhérence aux traitements.¹⁴

L'EMA s'intéresse à l'utilisation des formes orales solides chez les jeunes enfants : elles sont préférables aux formes liquides à partir de l'âge de 6 ans, ou dès l'âge de 3 ans pour les enfants recevant plusieurs médicaments et ayant des maladies chroniques. L'EMA propose que ces enfants reçoivent une formation pour apprendre à avaler les formes solides dès leur plus jeune âge.¹⁶ Dans une étude randomisée contrôlée ayant inclus 301 enfants âgés de 0 à 5 ans, 91% des enfants ayant reçu des comprimés de chloroquine ont été observant contre 42% des enfants ayant reçu un traitement en sirop ($p < 0.001$).²⁵ Des essais cliniques randomisés ayant évalué l'acceptabilité et l'adhérence des formes orales solides en pédiatrie ont montré que les mini-comprimés seraient mieux acceptées par les enfants, y compris très jeunes, et plus facile à administrer pour les soignants par rapports aux formes orales liquides.²⁶ Finalement, même si les erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation des formes liquides et solides n'ont pas été comparées, nous formulons l'hypothèse que la diminution de fréquence d'administration, la formulation monodose, la simplification des étapes de préparation en comparaison aux formes liquides réduiraient sans doute les risques d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie.¹⁶

3. DÉSIGNATION DES FORMES ORALES SOLIDES

Dans le cadre de ce travail sur l'acceptabilité des formes orales en pédiatrie, les formes orales sont désignées selon la classification de Batchelor et al., basée sur le mode d'administration de la forme orale :

- i. Formes liquides : sirops, solutions buvables etc.
- ii. Formes solides à disperser : comprimé effervescent, poudres, micro-granules...
- iii. **Formes orales solides (à « avaler directement »)** : comprimé, gélule
- iv. Formes solides à « avaler indirectement » (i.e. après mastication ou succion) : comprimé oro-dispersible, lyophilisat, comprimés « à sucer » ...

Ainsi, les formes orales appelées « formes sèches » d'un point de vue galénique, sont appelées ici « formes solides », et incluent d'une part les formes solides à avaler, et d'autre part les formes solides à reconstituer.¹ Par la suite, Nous désignerons les formes d'intérêt de l'étude, les gélules et comprimés, par « **formes orales solides** ».

4. LA MANIPULATION DES FORMES ORALES : PROBLÈME DE STABILITÉ

En pédiatrie, l'administration des formes orales solides est problématique car l'enfant n'est pas toujours capable d'avaler le(s) médicament(s) disponible(s) sur le marché.²¹ Le personnel infirmier a souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécision ou d'erreur : broyage des comprimés, mise en solution et/ou en suspension dans un liquide variable, administration par une voie différente de celle indiquée dans le RCP, etc.²⁷ Les pratiques comme le broyage reposent le plus souvent sur aucune étude validée.²¹ L'un des principaux risques de ces manipulations est d'entraîner une modification (augmentation ou diminution) de l'absorption du principe actif. Le risque d'erreur de dosage est d'autant plus important que l'écart entre dose efficace et dose toxique est étroit (i.e. médicaments à marge thérapeutique étroite). Un surdosage s'observe notamment lorsqu'une forme à libération prolongée est détériorée.²⁴ À l'inverse, un sous-dosage est à prévoir quand une protection gastro-résistante est détruite par le broyage. Le broyage de comprimés ou l'ouverture de gélules peut aussi exposer à une amertume prononcée, à des ulcérations de la bouche ou de l'appareil digestif, et parfois à des perforations intestinales²⁴. De plus, les doses administrées sont alors incomplètes et la substance active peut être altérée.²⁸

Des listes locales ayant pour but de répertorier les comprimés écrasables ou non existent. Cela atteste de la fréquence de ce type de manipulation au sein des services hospitaliers et au domicile. Ces listes, publiés entre autres par différents OMÉDIT

régionaux (voir Annexe 10), sont des outils intéressants et indispensables pour les praticiens hospitaliers. Dans la pratique courante des services de pédiatrie, le pharmacien hospitalier est très souvent sollicité par les infirmières sur cette problématique.²⁸ Ces listes spécifient les caractéristiques de princeps ou de médicaments génériques pour des laboratoires donnés, mais la forme galénique des spécialités diffère d'un laboratoire à un autre. Ainsi, elles ne sont pas extrapolables entre formes galéniques et leur applicabilité reste finalement très limitées.

5. PROBLÉMATIQUE LIÉE À L'ADMINISTRATION DES FORMES ORALES EN PÉDIATRIE EN PRATIQUE COURANTE

Dans l'étude présentée dans ce travail de thèse, nous avons identifié les formes orales dont l'administration pouvait poser problème aux infirmières dans les services de pédiatrie de l'HFME. Nous avons ciblé la population pédiatrique de moins de 6 ans, car c'est à partir de cet âge que l'enfant serait autorisé à prendre des formes orales solides selon les RCP. Nous nous sommes également intéressé aux pratiques courantes de manipulation de ces formes médicamenteuses, aux difficultés rencontrées au moment de l'administration et aux méthodes auxquelles les infirmières recourraient pour contourner ces difficultés. Nous avons enfin discuté des problèmes liés au dosage des formes solides commercialisés, qui ne sont pas adaptées à la posologie pédiatrique.

III. PROTOCOLE DE RECHERCHE

1. SYNOPSIS

JUSTIFICATION/ CONTEXTE Les formes liquides ont longtemps été considérées comme les plus appropriées en pédiatrie car elles permettent des mesures précises de dose et conviennent aux enfants ne pouvant pas avaler les formes orales solides.¹⁶ En revanche, elles présentent des nombreux inconvénients comme des volumes importants à avaler, un goût désagréable difficile à masquer³⁰ et des étapes de préparation contraignantes au quotidien et sources d'erreurs médicamenteuses. Les formes orales solides, comme les gélules ou les comprimés, sont une alternative intéressante à la forme liquide grâce à leur bonne stabilité, la possibilité de formes à libérations modifiées, le conditionnement mono-dose et une facilité de transport et d'utilisation. Cependant, deux raisons peuvent limiter l'utilisation des formes solides en pédiatrie : les dosages commercialisés ne sont pas toujours adaptés à la pédiatrie, et les formes solides peuvent être difficiles à avaler pour les jeunes enfants.

OBJECTIF	Cette étude a pour objectifs d'évaluer l'âge auquel les enfants sont
PRINCIPAL	capables d'avaler les formes solides les plus prescrites en pédiatrie d'après les infirmières en pédiatrie, et de dresser un tableau des pratiques courantes d'administration des formes orales dans les différents départements pédiatriques de l'HFME. Un second objectif est de décrire les habitudes et connaissances des infirmières pédiatriques concernant la manipulation avant administration des formes orales aux enfants de moins de 6 ans.
METHODOLOGIE	Nous avons élaboré un questionnaire sur la base de l'étude EREMI (Septembre 2013-Février 2015), étude financée par l'ANSM et réalisée par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique de l'HFME. Nous avons extrait de cette base de données les médicaments sous forme orale solides les plus prescrites aux enfants de moins de 6 ans, pendant une période de 6 mois. Les questionnaires ont été distribués aux infirmières de six services de pédiatries de l'HFME : endocrinologie, neurologie, cardiologie, néphrologie, pneumologie et gastro-entérologie. Les questions concernaient, d'une part, l'âge auquel les enfants étaient capables d'avaler les formes solides les plus prescrites et les motifs d'échec d'administration en dessous de cet âge. Elles s'intéressaient, d'autre part, aux pratiques courantes et opinions des

infirmières sur les manipulations des formes orales solides au quotidien. Enfin, une partie était consacrée à l'administration des formes injectables par la voie orale et les difficultés rencontrés par les infirmières pour ce type de manipulation.

Le questionnaire est fractionné en quatre grandes parties :

- i. L'administration des gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital
- ii. L'administration des spécialités (gélules et comprimés)
- iii. La manipulation des formes orales
- iv. L'administration des solutions injectables par voie orale

SUJETS	Les infirmières des six services de pédiatrie sélectionnés de l'HFME.
CONCERNES	
RECRUTEMENT	Infirmières recrutées par les infirmières cadres de chaque service de
DES SUJETS	l'HFME.
ANALYSE	Les résultats statistiques sont décrits par des moyennes et leurs
STATISTIQUE	écart-type pour les variables normalement distribuées, ou médiane avec rang interquartiles (IQR). Les analyses ont été menées en utilisant le logiciel « Statistical Package for Social Science » version-22.0 (SPSS TM ; Chicago, IL, USA).

2. OBJECTIFS

A) OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'âge à partir duquel les enfants sont capables d'avaler les formes orales solides les plus fréquemment utilisées en pratique courante - gélules en préparations magistrales, comprimé et gélules commercialisées, et formes injectables administrées par voie orale - au moyen d'un questionnaire destiné aux infirmières pédiatriques.

B) OBJECTIFS SECONDAIRES

Cette étude a pour objectifs secondaires de :

- Faire un état des lieux des pratiques courantes d'administration des formes orales solides aux enfants de moins de 6 ans par les infirmières des services de pédiatrie.
- Éclairer sur les raisons principales des échecs d'administration de ces formes orales à la population pédiatrique.
- Donner un premier aperçu des pratiques d'administration des formes injectables par la voie orale à la population pédiatrique.
- Décrire les attitudes et le niveau de connaissance des infirmières pour l'administration et la manipulation de ces formes orales.

C) PERSPECTIVES

Les perspectives de cette étude sont de fournir des données sur les pratiques courantes des infirmières à l'EMA, pour l'aide à la rédaction des guidelines. Elle pourra permettre d'identifier les risques et les lacunes des infirmières dans leurs manipulations, pour adapter les guides, et éventuellement leur proposer des formations adaptées. D'autre part, cette étude implique les laboratoires pharmaceutiques, afin qu'ils testent les manipulations sur leurs médicaments dans le cas où il n'existe pas de forme adaptée à la pédiatrie. Le mieux resterait néanmoins de développer des formes adaptées à cette population.

3. CONCEPTION DE L'ÉTUDE

A) DESIGN DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle mono-centrique fondée sur un questionnaire.

B) DONNÉES SOURCES

Les données sources ont été extraites de l'étude EREMI (Agence Française du médicament, Centre d'Investigation Clinique de l'HFME). EREMI est une étude prospective observationnelle ayant pour objectif d'évaluer le lien entre la survenue d'effets indésirables médicamenteux et l'utilisation de médicaments hors AMM en pédiatrie. Dans le cadre de cette étude, les détails des administrations médicamenteuses (forme médicamenteuse, voie d'administration, dose par administration, fréquence et durée d'administration) ont été extraits du système d'information hospitalier SIH (prescriptions informatisées) pour les enfants de moins de 15 ans hospitalisés à l'HFME (Hospices Civils de Lyon) pour une durée de plus de 3 jours.

Pour notre étude, nous avons extrait de la base de données EREMI les informations concernant les formes orales administrées aux enfants de moins de 6 ans sur une période de 6 mois précédant la distribution de notre questionnaire (1^{er} Septembre 2013-1^{er} Mars 2014). Les services de pneumologie, cardiologie, néphrologie, hépato-

gastro-entérologie, endocrinologie et neurologie ont accepté de participer à l'étude. Nous avons donc inclus tous les services de l'hôpital, sauf ceux de néonatalogie, au sein duquel l'utilisation des formes orales solides représente une problématique particulière faisant l'objet d'études spécifique, et de chirurgie. Nous avons extrait les formes orales solides (spécialités et préparations magistrales) qui concernaient plus de 2% des prescriptions dans chaque service. À partir de ces données, nous avons élaboré un questionnaire adapté à chaque service.

C) POPULATION CIBLE

Pour notre étude, nous avons ciblé les enfants de moins de 6 ans, et avons pour cela découpé la population pédiatrique comme proposé dans le tableau 1.

Nous nous sommes adressé aux infirmières des services de pédiatrie de l'HFME, qui sont confrontées à la population pédiatrique dans leur pratique quotidienne. Nous avons choisi la forme d'un questionnaire papier à remplir de façon anonyme et à retourner à l'infirmière cadre. Nous avons distribué les questionnaires aux infirmières cadres de chaque service qui les ont ensuite distribués aux infirmières de chaque service.

4. RÉDACTION DU QUESTIONNAIRE

A) INVENTAIRE DES ITEMS

La Phase d'inventaire des items potentiellement intéressants s'est faite sur différentes bases :

- Avis des professionnels du domaine : une concertation pour la conception du questionnaire a été organisée avec des pharmaciens, des médecins et des infirmières pédiatriques afin d'élaborer des questions pertinentes
- Entretiens avec individus de population cible : infirmières des services d'un autre hôpital pédiatrique Lyonnais.

Nous avons souhaité, pour une plus grande clarté, privilégier une présentation soignée, claire et sobre. Nous avons voulu mettre un texte introductif : court, lisible, réduit à l'essentiel. Pour la formulation des énoncés des items, nous avons utilisé un français parlé, préféré des items courts, évité les formulations négatives ainsi que les suggestions appuyées.

Nous avons évité des propensions à donner des réponses idéales.

Nous avons aussi limité les biais d'acquiescement en utilisant des questions binaires (Oui/Non, Vrai/Faux, Positif/Négatif). Nous avons hiérarchisé les items de façon à obtenir une position logique de chaque item au sein du questionnaire et afin de limiter l'impact de chaque item sur les suivants. Nous avons toutefois utilisé des questions ouvertes lorsqu'il s'agissait d'informations variées pour lesquels nous

souhaitions recueillir toutes les possibilités sans influencer la réponse, comme des aliments dans lesquels mélanger le broyat par exemple. Concernant l'âge d'administration des différentes formes, nous avons fait le choix d'une échelle de valeur sur une fourchette d'âge de 0 à 10 ans afin d'ouvrir les possibilités et de rendre la réponse plus spontanée.

Finalement, nous avons définis des parties, groupé les questions en tableaux pour les rendre plus compréhensives, et associé des questions « Autre » pour intégrer un maximum d'informations pouvant apporter des précisions.

B) VALIDATION

La validation du questionnaire nous a permis de juger le niveau de compréhension des sujets, l'acceptabilité du questionnaire, et d'évaluer le temps nécessaire pour le remplissage.

Nous avons distribué le questionnaire à un échantillon réduit de sujets : cinq infirmières d'un autre hôpital pédiatrique. Nous nous sommes ensuite entretenus avec les sujets se prêtant au test afin de noter leurs commentaires et remarques et d'améliorer le questionnaire.

C) DISTRIBUTION

Pour la distribution des questionnaires aux infirmières des services, nous avons garantis l'anonymat et la confidentialité des réponses, situé le questionnaire dans un contexte sérieux, rassuré les infirmières sur l'exploitation des réponses. Nous avons fait preuve de neutralité et avons été fidèle dans les transcriptions.

Nous avons impliqué les infirmières cadres afin de gérer la distribution des questionnaires à l'ensemble des infirmières de leur service acceptant de participer à l'étude.

L'objectif était de récolter un minimum de 60 questionnaires dans le but de représenter la population s'occupant d'enfants en hospitalisation complète.

5. ANALYSE DES DONNÉES

Les questionnaires une fois complétées ont été recueillis et les données ont été collectées dans des tableurs Excel et analysées. Les résultats statistiques donnés sont décrits par des moyennes et leurs écart-type pour les variables normalement distribuées, ou médiane avec rang interquartiles (IQR). Des représentations graphiques et des tests de Kolmogorov-Smirnov ont permis d'étudier la distribution des variables continues (<0.05) avant de sélectionner un test statistique paramétrique (ANOVA, test de Students) ou non paramétrique (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney). Les tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité de 5%. Les analyses ont été menées en utilisant le logiciel « Statistical Package for Social Science » version-22.0 (SPSS TM; Chicago, IL, USA).

IV. RAPPORT D'ÉTUDE

1. DONNÉES SOURCES (EREMI) : DESCRIPTION DES FORMES ORALES LES PLUS UTILISÉES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS.

A) LES FORMES ORALES : DONNÉES DESCRIPTIVES

Nous avons extrait de la base de données EREMI les formes orales les plus prescrites aux enfants **de moins de 6 ans** sur une période de 6 mois précédant la distribution du questionnaire (1^{er} Septembre 2013-1^{er} Mars 2014), soit 3983 prescriptions de formes orales, distribuées à un total de 811 enfants.

- Répartition des enfants par tranches d'âges

La tranche d'âge « Nourrisson » (28 jours-23mois, Tableau 2) était la plus représentée puisqu'elle concernait 66.4% des prescriptions. D'autre part, les “nouveau-nés” et « enfants » (2-6 ans) concernaient respectivement 13,1% et 20,5% des prescriptions.

TABLEAU 2 : REPARTITION DES PRESCRIPTIONS SUR LA POPULATION PEDIATRIQUE DE MOINS DE 6 ANS

	TRANCHES D'ÂGE	PRESCRIPTIONS (N=3983)	% DE PRESCRIPTIONS
Nouveau-né	0-27 jours	523	13.1%
Nourrisson	29 jours-23 mois	2643	66.4%
Enfant	2-5 ans	817	20.5%

Chaque enfant a reçu en moyenne $2,3 \pm 2,1$ médicaments, correspondant à $9,2 \pm 20,3$ administrations, sur une durée moyenne de $5,4 \pm 10,3$ jours. Il n'y avait pas de différence significative entre ces variables pour les différents groupes d'âge.

- Les formes orales

Nous avons identifié les formes orales qui concernaient au minimum 2% des prescriptions dans la population pédiatrique de chaque service.

Si l'on représente la répartition des formes médicamenteuses par tranche d'âge, la forme liquide était la plus prescrite, particulièrement pour les groupes « nouveau-né » et « nourrisson » de la population pédiatrique, comme le montrent respectivement les Figures 1 et 2. Les formes solides à disperser étaient les deuxièmes formes les plus fréquemment prescrites dans chaque catégorie d'âge, comme le montrent les Figures 1, 2 et 3.

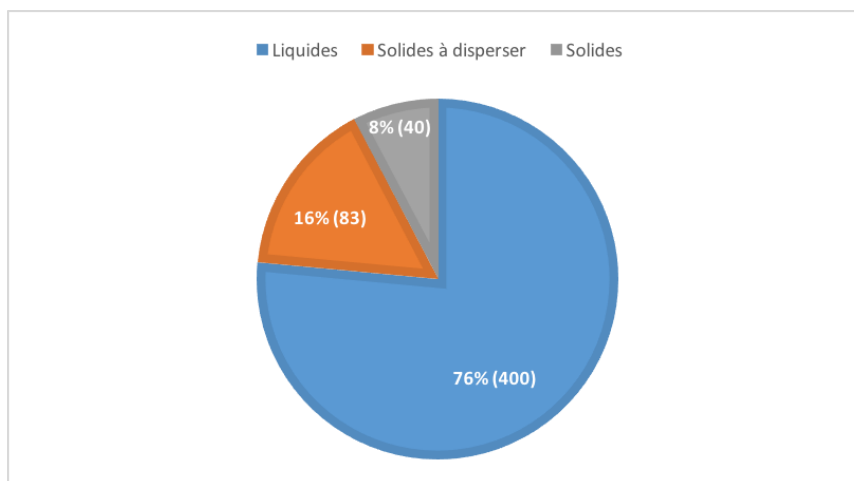


Figure 1 : Répartition des formes orales prescrites chez les nouveau-nés (0-27 jours)

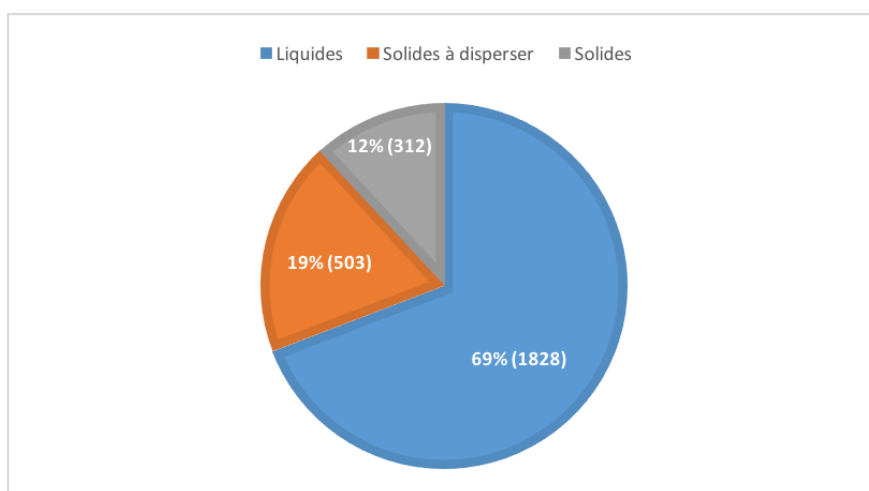


Figure 2 : Répartition des formes orales prescrites chez les nourrissons (29 j-23 mois)

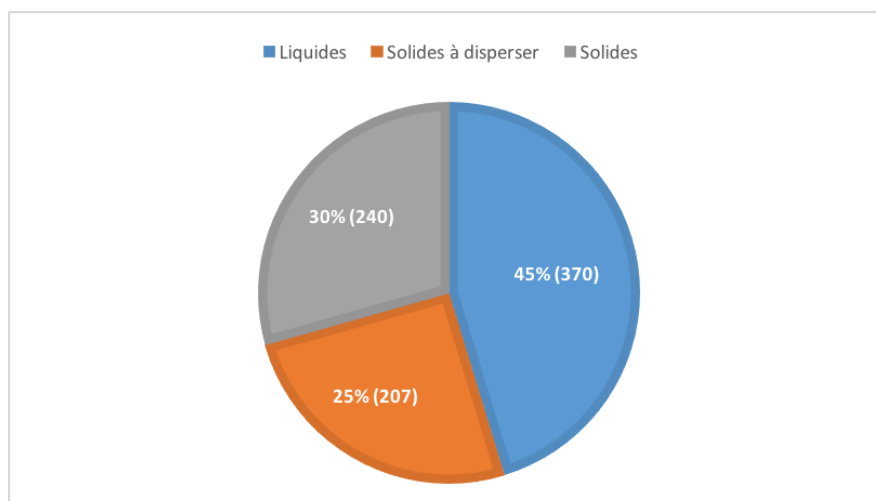


Figure 3 : Répartition des formes orales prescrites chez les jeunes enfants (2-5ans)

La forme liquide était considérée comme bien acceptée chez l'enfant, et n'a donc pas été prise en compte dans notre étude. Les formes solides à disperser étant liquides une fois reconstituées, elles ne rentraient pas non plus dans le cadre de notre étude et nous avons choisi de ne pas les étudier.

Finalement, les formes solides d'intérêt pouvant poser des problèmes d'acceptabilité chez l'enfant de moins de 6 ans, tels que les comprimés et les gélules, représentaient 26% de prescriptions. Les 186 gélules préparées par la pharmacie hospitalière, et 406 spécialités orales solides (comprimés et gélules), correspondaient respectivement à 2394 et 3032 administrations. Nous avons aussi décompté 74 formes injectables administrées par voie orale.

Notre échantillon de population pédiatrique final comptait 256 enfants (Figure 4).

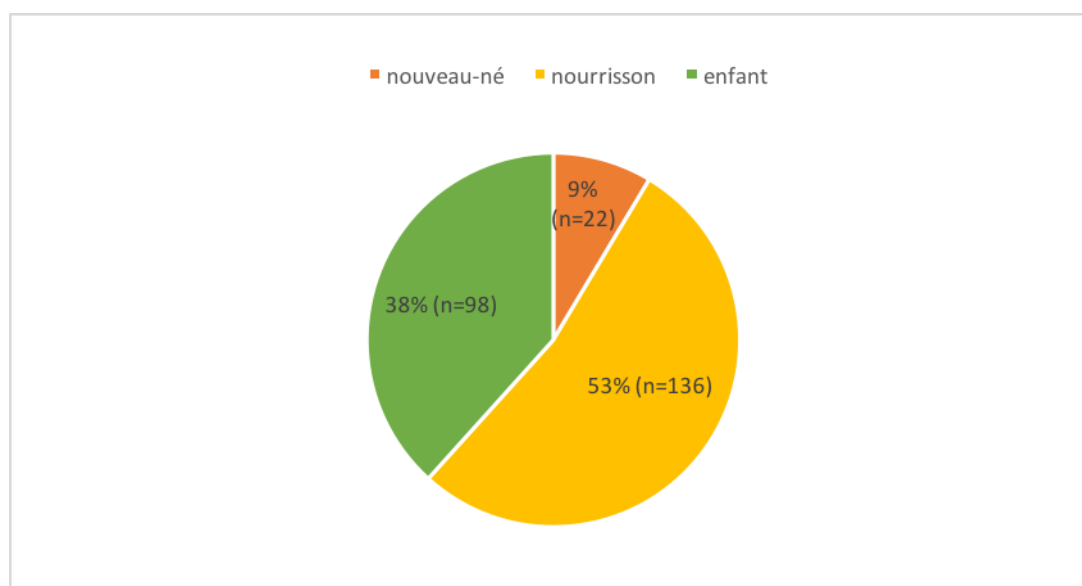


Figure 4 : Population pédiatrique prise en compte dans notre étude

B) SERVICES PARTICIPANTS

D'après l'extraction des données EREMI, les services dans lesquels les formes orales solides d'intérêt étaient le plus prescrites, ont été étudiés et sont représentés dans la Figure 5.

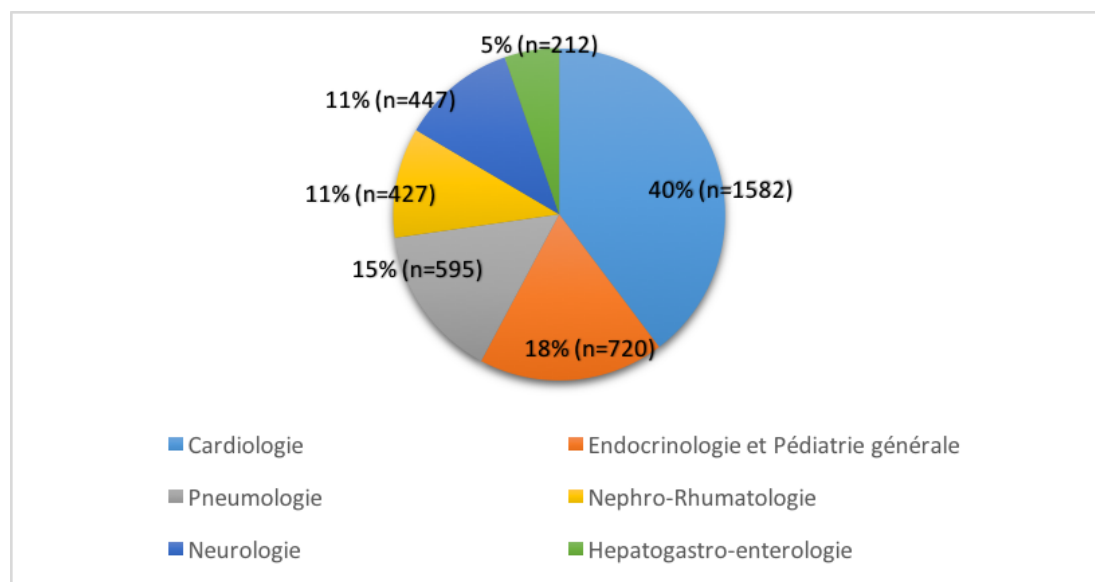


Figure 5 : Nombre de prescriptions des formes orales problématiques par service de pédiatrie

Les formes orales problématiques étaient administrées chez 40% des enfants dans le service de Cardiologie, 5% dans le service de Gastro-hépatologie, 15% dans le service de Pneumologie, 11% dans le service de Neurologie, 11% en Néphro-Rhumatologie, et chez 18% des enfants en Endocrinologie. Pour chaque service, les formes solides d'intérêt étaient divisées en trois sous-groupes :

- 1- Les gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital
- 2- Les spécialités (gélule et comprimé)
- 3- Les formes injectables administrées par voie orale

Ces formes et leurs répartitions dans les services étaient détaillées dans le Tableau 3.

TABLEAU 3 : NOMBRE DE PRESCRIPTIONS DE CHACUNE DES TROIS FORMES ORALES AUX ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS PAR SERVICE DE PEDIATRIE

	Gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital		Spécialités (gélules et comprimés)		Solutions injectables administrées par voie orale		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N
Cardiologie	131	8.3	65	4.1	1386	87,6	1582
Endocrinologie & Pédiatrie Générale	13	1.8	66	9.2	641	89,0	720
Pneumologie	18	3.0	100	16.8	477	80,2	595
Neurologie	2	0.5	68	14.8	377	84,3	447
Nephro-Rhumatologie	18	4.2	81	19.0	328	76,8	427
Hépatogastro-enterologie	4	1.9	26	12.3	182	85,8	212
Total	186	4.7	406	10.2	3391	85,1	3983

C) CONTENU DES QUESTIONNAIRES

Les gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital, les spécialités (gélule et comprimé) et les formes injectables administrées par voie orale représentaient les trois formes dont l'administration aux enfants de moins de 6 ans posait problème au personnel soignant.

Nous avons étudié les pratiques d'administration de celles-ci au sein des services de pédiatrie préalablement choisis. La Figure 6 représente la répartition du nombre de prescription de ces trois formes par service.

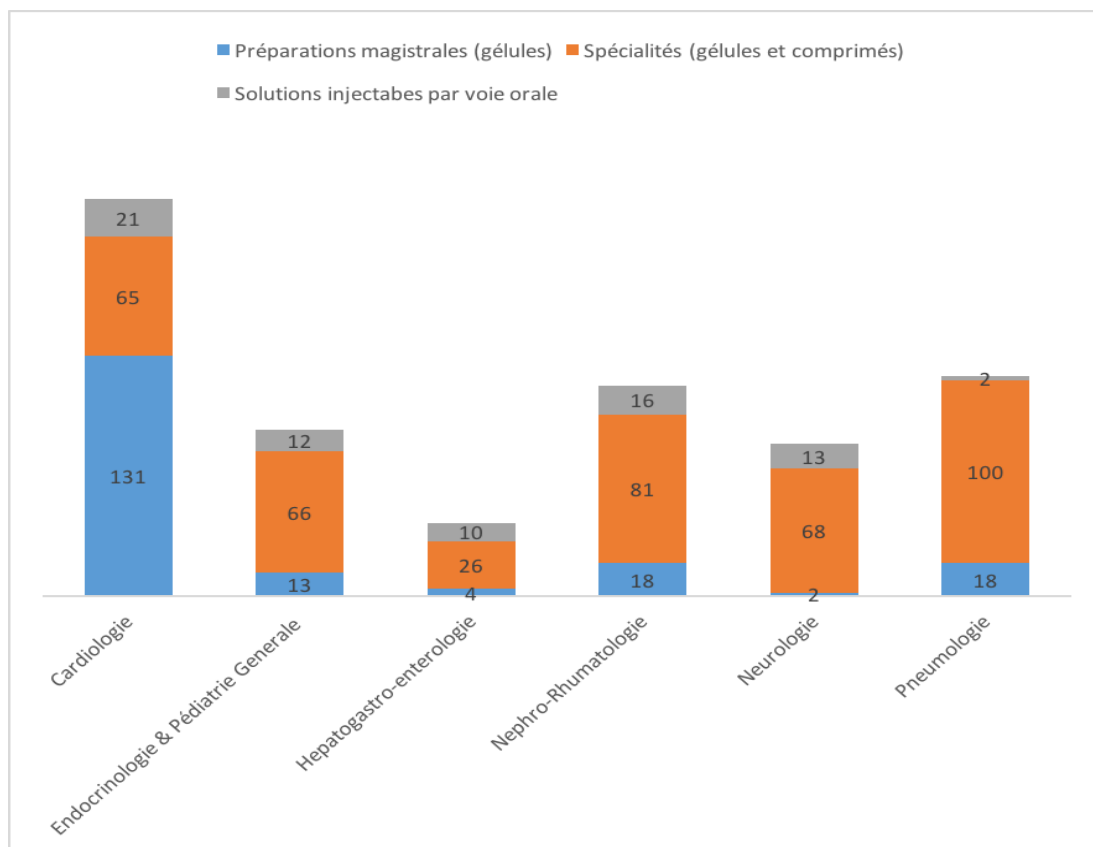


Figure 6 : Nombre de prescription des formes orales problématiques par service de pédiatrie.

Après extraction de ces données, nous avons élaboré les questionnaires divisés en quatre parties :

- i. Administration des gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital
- ii. Administration des spécialités (comprimés et gélules)
- iii. Manipulation des formes orales
- iv. Administration des formes injectables par voie orale

Pour la partie ii., nous avons recherché dans la base de données EREMI les spécialités représentant au moins 2% des prescriptions et adapté les questionnaires à chaque service de pédiatrie. Les spécialités les plus prescrites apparaissent dans les tableaux 5 à 10.

TABLEAU 4 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcent ages cumul.	Photo
Prednisolone	Solupred 5 and 20 mg	Comprimé oro-dispersible	8	23,66%	23.66%	
Diazoxide	Proglycem 25mg	Gélule	17	8,40%	32,06%	
Fludrocortisone	Flucortac 50 microg	Comprimé sécable	8	6,11%	38.17%	
Phloroglucinol	Phloroglucinol OROD 80 mg	Comprimé oro-dispersible	10	3,82%	41.99%	
Folic Acid	Speciafoldine 5mg	Comprimé enrobé	6	3,82%	45.81%	
Vitamin B12	Beflavine 10mg	Comprimé	8	2,29%	48.1%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

TABLEAU 5 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcentages cumul.	Photo
Topiramate	Epitomax 15mg	19	Gélule	10,00%	10,00%	
Tadalafil	Adcirca 20 mg	15	Comprimé enrobé	7,69%	17,69%	
Vitamine B6	Becilan 250 mg	11	Comprimé	7,69%	25,38%	
Solupred	PREDNISOLONE 1mg	8	Comprimé oro-dispersible	6,92%	32,31%	
Calcium Folate	Lederfoldine 5 mg	6	Comprimé	4,62%	36,82%	
Vigabatrin	Sabril 500 mg	19	Comprimé enrobé	3,08%	39.89%	
Hydrocortisone RSL	Hydrocortisone RSL 10 mg	8	Comprimé sécable	3,08%	42.97%	
lamotrigine	Lamictal 5 mg	8	Comprimé oro-dispersible ou comprimé à croquer	3,08%	46.05%	
Carbamazepine	Tegretol 200 mg	12	Comprimé enrobé sécable	3,08%	49.13%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

TABLEAU 6 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE NEPHROLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcentages cumul.	Photo
Prednisolone	Solupred 5 and 20 mg	Comprimé oro-dispersible	22	10,80%	10,80%	
Amlodipine	Amlodipine 20 mg	Gélule	13	9,09%	19,89%	
Prednisone	Prednisone Arrow 5 and 20 mg	Comprimé oro-dispersible sécable	8	5,11%	25,00%	
Prednisone	Cortancyl 1 mg	Comprimé	9	5,11%	30,11%	
Ciclosporine	Neoral 5, 50 and 100mg	Gélule	7	4,55%	34,66%	
Losartan	Losartan 50mg	Comprimé sécable	6	3,41%	38,07%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

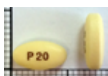
TABLEAU 7 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcentages cumul.	Photo
Prednisolone	Solupred 5 and 20 mg	Comprimé oro-dispersible	8	44,38%	44,38%	
Montélukast	Singulair 4 mg	Comprimé à croquer	12	6,74%	51,12%	
Isoniazide	Rimifon 50 mg	Comprimé	7	4,49%	55,61%	
Pyrazinamide	Pirilène 500 mg	Comprimé sécable	10	4,49%	60,1%	
Spironolactone	Aldactone 25 mg	Comprimé bi-sécable	6	2,81%	62,91%	
Prednisone	Prednisone Arrow 5 and 20 mg	Comprimé oro-dispersible sécable	10	2,25%	65,16%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

TABLEAU 8 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcentages cumul.	Photo
Pantoprazole, PPI	Eupantol 20mg	Comprimé gastro-résistant	6	10,29%	10.29%	
Prednisone	Prednisone Arrow 5 and 20 mg	Comprimé sécable	7	10,29%	20.58%	
Prednisone	Cortancyl 1mg	Comprimé	6	10,29%	30.80%	
Phloroglucinol	Phloroglucinol OROD 80 mg	Comprimé oro-dispersible	10	5.88%	36.75%	
Lansoprazole, PPI	Ogastoro 15 mg	Comprimé oro-dispersible	10	4,41%	41.16%	
Azathioprine	Imurel 25 and 50mg	Comprimé enrobé	7	2,94%	44,1%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

TABLEAU 9 : LISTE DES SPECIALITES ORALES SOLIDES LES PLUS PRESCRITES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS DANS LE SERVICE DE CARDIOLOGIE

INN*	Nom commercial	Forme galénique	Taille [mm]**	% de prescription	Pourcentages cumul.	Photo
Spironolactone	Aldactone 25 mg	Comprimé bisécable	9	34%	34%	
Chlorazepam	Tranxène® 5mg	Gélule	17	8%	42%	

*INN: International Non-proprietary Name

**la taille correspond au diamètre pour les comprimés ronds ou au plus long côté pour les comprimés et gélules ovales

2. RÉSULTATS DES QUESTIONNAIRES

Au total, 59 questionnaires ont été récoltés et analysés : 10 en Endocrinologie & Pédiatrie Générale, 5 en Neurologie, 19 en cardiologie, 5 en Néphrologie, 10 en Pneumologie et 10 en Hépatogastro-enterologie. L'ensemble des réponses aux questionnaires était présenté dans le tableau 10.

TABLEAU 10 : LISTE DES QUESTIONS PROPOSEES DANS LE QUESTIONNAIRE ET RESULTATS

1-Administration des gélules préparées par la Pharmacie		% et nombre de réponses	
1.1.	Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ses gélules ?	7.7±1.7 ans	
1.2.	Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car :	• Refuse d'avaler, Mâche, Recrache • Il fait des fausses routes • Il vomit • Autre	85% (50/59) 59% (35/59) 25% (15/59) 24% (14/59)
1.3.	Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous ?	• Ouvre la gélule • Autre	98% (58/59) 0% (0/59)
1.3.1.	Si vous ouvrez la gélule, dans quoi diluez-vous la poudre ?	• Eau • Sirop • Compote • Jus de fruit • Yaourt	100% (59/59) 12% (7/59) 7% (4/59) 5% (3/59) 5% (3/59)
1.4.	En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?	• Oui • Non	67% (38/57) 33% (19/57)
2-Administration des comprimés ou gélules commercialisés**		% et nombre de réponses	
2.1.	A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé ?	7.3±1.8 ans	
2.2.	En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car :	• Refuse d'avaler, Mâche, Recrache • Vomit • Il fait des fausses routes, S'étouffe • Autre	89% (248/278) 26% (72/278) 57% (159/278) 0% (0/278)
2.3.	Pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé ?	• Oui • Non	63% (173/273) 37% (100/273)
2.4. Concernant l'administration des comprimés des tableaux précédant*,			
2.4.1.	Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :	• Vous écrasez le comprimé • Vous coupez le comprimé • Autre	100% (58/58) 28% (16/58) 0% (0/58)
2.4.1.1.	Dans quoi diluez-vous le broyat ?	• Eau • Jus de Fruit • Compote • Lait • Sirop	98% (57/58) 3% (2/58) 3% (2/58) 2% (1/58) 2% (1/58)
2.4.2.	Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés, le plus souvent vous administrez le comprimé :	• Entier • Coupé	63% (36/57) 37% (21/57)
2.4.2.1.	Vous le coupez, car :	• La dose prescrite nécessite de couper le comprimé • Le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier • Autre	86% (18/21) 67% (14/21) 0% (0/21)
2.4.3.	Comment coupez-vous le comprimé ?	• Manuellement • Avec couteau/coupe-comprimé • Autre	86% (49/57) 23% (15/57) 0% (0/57)
3-Manipulation des formes orales*		% et nombre de réponses	
3.1.	Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :	• Oui • Non	19% (11/58) 81% (47/58)
3.1.1	Si oui, de quel type de système d'information s'agit-il	• Un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins • Un document en ligne, un site	18% (2/11) (0/11)

	internet	54%	(6/11)
	• La pharmacie	45%	(5/11)
	• Autre	0%	(0/11)
3.1.2 Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :	• Oui	36%	(4/11)
	• Non	64%	(7/11)
3.1.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :	• Oui	36%	(4/11)
	• Non	45%	(5/11)
4-Administration de solutions injectables par voie orale		% et nombre de réponses	
4.1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est :	• Facile	15%	(9/59)
	• Difficile	85%	(50/59)
4.1.1 Difficile car l'enfant :	• Refuse d'avaler le liquide, Recrache le liquide	88%	(50/57)
	• Vomit	34%	(20/57)
	• Autre	5%	(3/57)
4.2. Comment administrez-vous ces solutions injectables ?	• Directement	86%	(51/59)
	• Après avoir mélangé dans Une boisson ou un aliment	46%	(27/59)
	• Autre	0%	(0/11)
4.3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?	• Oui	56%	(33/58)
	• Non	44%	(25/58)
4.3.1.1. Dans quoi diluez-vous la solution ?	• Eau	39%	(9/23)
	• Jus de fruit	61%	(14/23)
	• Compote	30%	(7/23)
	• Lait	9%	(2/23)
	• Sirop	44%	(10/23)
4.4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injectez des formes injectables par voie orale ?	• Oui	17%	(10/57)
	• Non	82%	(47/57)
4.4.1 Si oui, de quel type de système d'information s'agit-il	• Un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins	0%	(0/10)
	• Un document en ligne, un site internet	70%	(7/10)
	• La pharmacie	70%	(7/10)
	• Autre	30%	(3/10)
4.4.2 Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :	• Oui	14%	(3/21)
	• Non	86%	(18/21)
4.4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :	• Oui	26%	(5/19)
	• Non	74%	(14/19)

*Seules les infirmières qui ont répondu à chaque question sont comprises dans les résultats

**Sur les 278 spécialités étudiées

A) ADMINISTRATION DES GÉLULES PRÉPARÉES PAR LA PHARMACIE

Selon les infirmières, l'âge moyen à partir duquel un enfant était capable d'avaler une gélule préparée par la pharmacie de l'hôpital était de $7,7 \pm 1,7$ ans. En dessous de cet âge, elles ne pouvaient pas administrer le médicament car, selon 85% des infirmières ($n=50/59$), l'enfant refusait d'avaler, mâchait la gélule ou recrachait. L'enfant faisait des fausses routes, ou s'étouffait selon 59% des infirmières ($n=35/59$). Enfin, l'enfant vomissait selon 25% des infirmières ($n=15/59$).

Si l'enfant n'était pas capable d'avaler les gélules, 98% des infirmières ($n=58/59$) avaient recours à l'ouverture des gélules et dispersaient le contenu dans un fluide ou de la nourriture pour administrer le médicament. L'eau était le liquide utilisé par la totalité des infirmières ($n=59$) comme diluant. Quatre d'entre elles utilisaient également de la compote de pomme, afin de couvrir le goût, deux utilisaient du sirop, une du yaourt et une du lait. En général, 67% ($n=38/57$) des infirmières considéraient que les enfants de moins de 6 ans recevaient correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie.

B) ADMINISTRATION DES SPECIALITÉS : COMPRIMÉS ET GÉLULES

L'âge moyen à partir duquel l'enfant était capable d'avaler une spécialité orale solide (comprimés ou gélules) était de $7,1 \pm 1,7$ ans. En dessous de cet âge, 89% ($n=248/278$) des infirmières considéraient que l'enfant n'était pas capable d'avaler car il refusait

de prendre le médicament, mâchait et recrachait. La crainte d'une fausse route était la deuxième raison pour laquelle l'enfant refusait d'avaler son médicament, selon 57% des infirmières (n=159/278). Enfin, le vomissement était la troisième raison, citée par 26% des infirmières (n=72/278).

Au total, 63% (n=173/273) des infirmières interrogées pensaient que les enfants de moins de 6 ans recevaient correctement leur traitement lorsqu'il s'agissait de gélules ou comprimés commercialisés.

Si l'enfant n'était pas capable d'avaler la gélule ou le comprimé commercialisé, pour administrer la dose prescrite, toutes les infirmières ayant répondu (n=58) écrasaient les comprimés avant de les administrer et 28% (n=16/58) des infirmières coupaient les comprimés en plus petits morceaux.

Dans le cas où, selon les infirmières, l'enfant était capable d'avaler la spécialité, 37% des infirmières (n=21/57) coupaient quand même les comprimés avant de les administrer.

Les infirmières avaient recours à différentes méthodes pour couper les comprimés, à la main pour 86 % (n=18/21) des infirmières, et avec un couteau, une paire de ciseaux, ou un coupe-comprimé pour 23% (n=15/57) des infirmières.

D'autre part, trois infirmières ont fait remarquer dans la section « autre » qu'il n'y avait pas de coupe-comprimé à leur disposition dans les services.

D'après les caractéristiques des formes orales solides administrées dans les différents services (Tableaux 5 à 9), nous avons identifié et étudié deux paramètres qui pourraient influencer l'âge auquel les enfants étaient capables d'avaler les

spécialités : d'une part le type de forme galénique et, d'autre part, leur taille. Nous avons étudié l'influence de ces deux paramètres à partir des données de formes solides commercialisées, la taille des gélules en préparations magistrales n'étant pas renseignée. L'âge auquel l'enfant était capable d'avaler les formes solides d'intérêt, d'après les infirmières, n'était pas normalement distribué (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.05$). Pour les différents types de formes galéniques, l'âge médian auquel les enfants étaient capables d'avaler était de 7,0 ans pour les comprimés oro-dispersibles ($n=65$; IQR=4) et les comprimés classiques ($n=173$; IQR=2), 7,5 ans pour les comprimés à croquer ($n=10$; IQR=3), 8,0 ans pour les capsules molles ($n=5$; IQR=3) et les gélules ($n=39$; IQR=4). D'après le test Kruskal-Wallis, au moins une forme galénique différait pour l'âge médian auquel les enfants étaient capables d'avaler la forme ($p=0.003$) : il était significativement plus faible pour les comprimés oro-dispersibles comparé aux comprimés classiques (Mann-Whitney, $p=0.006$), pour les comprimés oro-dispersibles comparé aux gélules ($p=0.001$), et les comprimés classes par rapport aux gélules ($p=0.017$).

En séparant les formes solides commercialisées en deux groupes, des comprimés qui nécessitaient le mâchement (i.e. comprimés oro-dispersibles, comprimés à croquer) et ceux qui doivent être avalés directement (Figure 7), nous avons trouvé que l'âge médian auquel les enfants étaient capables d'avaler des comprimés qui nécessitaient le mâchement ($n=75$; âge médian=7,0 ans, IQR=3) était significativement plus faible que pour les solides à avaler directement ($n=217$; âge médian=8,0, IQR=3; Mann-Whitney, $p=0.001$).

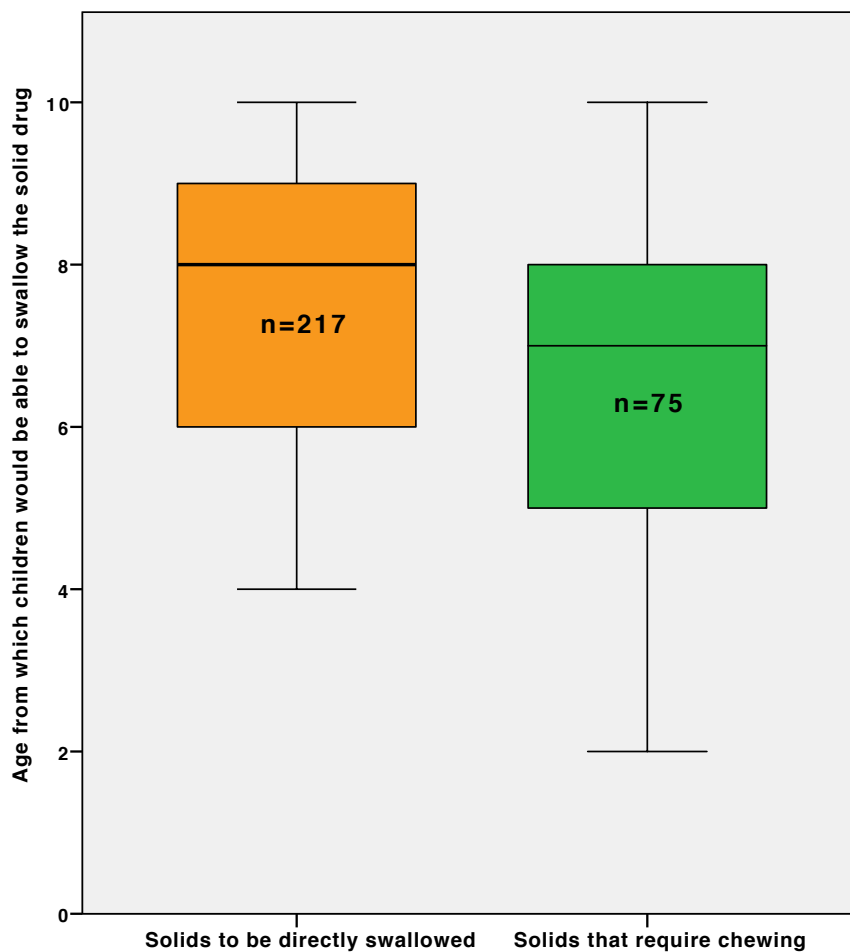


Figure 7 : Influence de la forme orale sur l'âge auquel l'enfant était capable d'avaler le médicament ($p < 0.001$)

Concernant l'acceptabilité de la taille des formes solides commercialisées, d'après l'Agence Européenne du Médicament (EMA, 2013), la taille des comprimés à avaler était catégorisée entre petite (<5mm), moyenne (5-10mm), grande (10-15mm) et très grande (>15mm). Aucune des formes orales commercialisées étudiées n'appartenait à la première catégorie de « petite » taille. Pour les comprimés de taille moyenne, l'âge médian pour avaler était de 8,0 ans ($n=145$, $IQR=3$), pour les grands comprimés de 7,0 ans ($n=25$; $IQR=1$), pour les très grands de 8,0 ans ($n=5$; $IQR=3$). L'âge auquel

les enfants étaient capables d'avaler les comprimés, d'après l'expérience des infirmières, ne variait pas significativement avec la taille des comprimés (Kruskal-Wallis, $p=0,337$).

C) LA MANIPULATION DES FORMES ORALES SOLIDES

Dix-neuf pour cent des infirmières ($n=11/58$) disposaient d'un outil d'information pour se guider lorsqu'elles manipulaient les formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment).

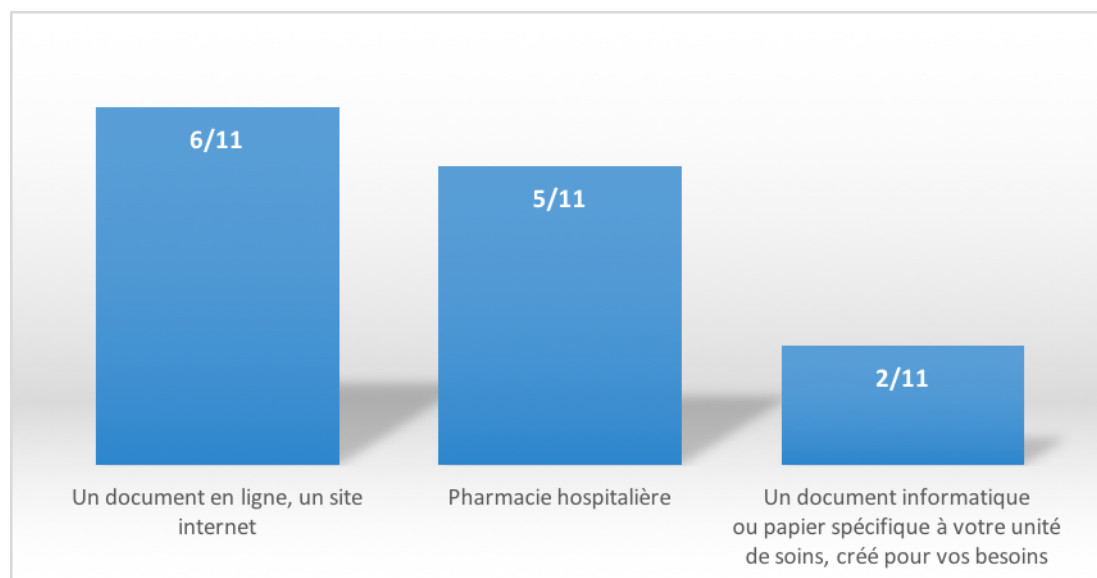


Figure 8 : Type de documentation utilisée par les infirmières

Sur ces 11 infirmières, les types de système d'information utilisés étaient représentés sur la Figure 8.

Au sujet de l'utilisation de ces outils, 36% (n=4/11) des infirmières consultaient régulièrement cet outil lorsqu'elles manipulaient des formes orales. Selon 36% (n=4/11) d'entre elles, l'outil utilisé était adapté à leur besoin.

D) ADMINISTRATION DES FORMES INJECTABLES PAR VOIE ORALE

L'administration des solutions injectables par la voie orale aux enfants de moins de 6 ans était considérée comme « difficile » par 85% (n=50/59) des infirmières. Pour 88% (n=50/57) d'entre elles, cela s'expliquait par le refus de l'enfant d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), et par la régurgitation (l'enfant « recrache ») du liquide. Pour 34% (n=20/57) des infirmières interrogées, l'administration du liquide était difficile car l'enfant le vomissait. Une infirmière a indiqué que le volume de la solution à avaler était trop important.

Les infirmières administraient la solution directement dans 86% des cas (n=51/59). L'administration se faisait après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment pour 46% des infirmières (n=27/59), il s'agissait souvent de jus de fruit ou de lait. Une minorité d'infirmière administrait la solution liquide via les sondes naso-gastriques, orogastrique, nasoduodénales, gastrostomie ou jejunostomie lorsque l'enfant en avait, souvent dans le département hépato-gastrologie.

En général, 56% des infirmières (n=33/58) considéraient que les enfants de moins de 6,0 ans recevaient correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables administrées par voie orale.

Parmi les infirmières, 17% (n=10/57) disposaient d'un outil d'information pour se guider lorsqu'elles administraient des formes injectables par voie orale. L'outil d'information utilisé était un document en ligne ou un site internet pour 70% des infirmières (n=7/10). D'autre part, 70% (n=7/10) des infirmières se renseignaient auprès de la pharmacie de l'hôpital. Le VIDAL était mentionné dans la rubrique « autre » par 30% des infirmières (n=3/10). Ces outils d'information étaient consultés régulièrement par 14% des infirmières (n=3/21) lorsqu'elles manipulaient les formes injectables. L'outil utilisé par les infirmières était adapté dans 26% (n=5/19) des cas.

3. DISCUSSION

L'étude présentée dans ce travail de thèse s'intéresse aux pratiques courantes des infirmières lors de l'administration des formes orales aux enfants de moins de 6 ans dans l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (Hospices Civils de Lyon). Nous avons étudié différentes formes dont l'administration pouvait entraîner des difficultés au sein de cette population pédiatrique : (i) les gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital (i.e. préparations magistrales), (ii) les gélules et comprimés commercialisés, et (iv) les formes injectables administrées par voie orale. Nous avons également interrogé les infirmières sur les informations disponibles dans leurs services pour les guider dans la manipulation des formes administrées par voie orale. Nous avons pour objectif d'étudier l'acceptabilité par les enfants et les problèmes d'administration des formes orales, en se basant sur l'expérience des infirmières de nos services de pédiatrie. Au total, 59 questionnaires remplis par des infirmières de six services de pédiatrie ont été récoltés.

A) ÉTUDES D'ACCEPTABILITÉ ET ÂGE

Nous avons interrogé les infirmières sur l'âge à partir duquel un enfant était capable d'avaler les différentes formes orales solides et les formes injectables administrées par voie orale les plus souvent prescrites dans leur service, et d'identifier les raisons expliquant les échecs d'administration. Elles considéraient que les enfants n'étaient

pas capables d'avaler les formes solides les plus fréquemment administrées en dessous de l'âge de 7 ans, et la raison principale était le refus des enfants de prendre le médicament. Cet âge est supérieur à l'âge stipulé dans les RCP (i.e. 6 ans), et bien supérieur à l'âge de 3 ans recommandé par les guidelines de l'EMA pour les enfants avec des traitements au long court.³¹

Plus de la moitié des infirmières justifiaient l'échec d'administration du médicament par la crainte du risque d'aspiration pour les enfants de moins de 7 ans. Dans une étude sur l'inhalation de corps étrangers chez les enfants, Michele et al. a identifié deux cas sur 34 séries de cas mentionnant des comprimés.³² Le premier cas reportait un « médicament comprimé » sans spécification sur le type de comprimé ou l'âge de l'enfant. Le deuxième cas incluait deux morts sur 41 cas d'inhalations, causés par des « médicaments comme des comprimés ». Ainsi, les auteurs ont conclu que les comprimés n'étaient pas une cause majeure d'accident d'aspiration chez les enfants. Par ailleurs, Klingmann et al. a reporté deux cas d'enfants ayant toussés après l'administration de mini-comprimé chez les enfants à partir de 6 mois, sans aucun accident d'inhalation.³³

Le choix de la forme galénique est aussi un facteur influençant l'âge auquel les enfants seraient capables d'avaler les formes solides problématiques. En effet, notre étude a suggéré que, d'après les infirmières, les formes oro-dispersibles étaient mieux acceptées par les plus jeunes enfants que les autres formes à avaler directement, comme les comprimés et les gélules. Les formes oro-dispersibles ont comme propriété de se dissoudre dans la sphère buccale, lorsqu'il est sucé ou au

simple contact de la salive. Ces formes orales permettent d'éviter l'étape d'avalement, ce qui faciliterait l'administration aux enfants.²⁴ Pourtant, d'après une étude récente, les formes oro-dispersibles de prednisolone feraient partie des formes les moins bien acceptées par les enfants en hôpital de jour.²⁵ Aux vues du manque de connaissances sur la sécurité pour l'administration des formes oro-dispersibles en pédiatrie³⁰, des études plus approfondies seraient nécessaires pour conclure de leur acceptabilité dans la population pédiatrique.

D'autres études ont montré que des formes orales de taille appropriée étaient mieux acceptées par les enfants. Par exemple, Spomer et al. a montré dans un essai randomisé croisé que, contrairement à leur hypothèse d'origine, l'adhérence des mini-comprimés (2mm de diamètre) chez 60 enfants âgés de 6 mois à 6 ans était meilleure que l'acceptabilité de liquides sucrés, y compris pour les très jeunes enfants (0,5 à 1, 0 an).³⁰ De même, dans une étude multicentrique menée par Riet-Nales et al, 405 enfants entre 1 et 4 ans ont reçu l'une des formes suivantes : comprimés de 4 mm d'épaisseur, poudre, suspension ou sirop. La comparaison de l'acceptabilité des différentes formes a montré que les comprimés étaient significativement mieux acceptés que les autres formes ($p < 0.001$). Il est intéressant de remarquer que le nombre de formes entièrement avalées était aussi significativement plus élevé pour les comprimés ($p < 0.05$).³⁴

Dans notre étude, nous avons également analysé l'influence de la taille des formes solides commercialisées sur l'âge auquel les enfants étaient capables d'avaler le médicament. Rappelons que d'après l'EMA, la taille des comprimés à avaler est

catégorisée entre petite (<5mm), moyenne (5-10mm), grande (10-15mm) et très grande (>15mm). Même si nous n'avons pas trouvé d'influence significative de la taille sur l'âge pour être capable d'avalier, il faut noter que nos plus petits comprimés mesuraient 6 mm, cela éliminant la classe des « comprimés de petite taille » de notre étude. Les spécialités administrées dans notre étude étaient des comprimés de taille « moyenne » ou « grande », et cela pourrait expliquer que les infirmières les coupaient systématiquement.

B) MANIPULATION DES FORMES ORALES

L'administration des médicaments à l'hôpital est réalisée le plus souvent par les infirmières. Nous avons montré que plusieurs raisons limitent l'utilisation des formes orales solides chez les enfants de moins de 6 ans, et cela conduit à la manipulation des formes orales par les infirmières. Les résultats des questionnaires rendent compte de deux raisons pour expliquer la manipulation des formes orales solides. Il y a d'une part un manque de doses adaptées parmi les formes orales solides disponibles sur le marché, et d'autre part une difficulté rencontrée par les infirmières pour faire avaler le médicament à l'enfant de moins de 7 ans.

- Manque de doses adaptées

Un tiers des infirmières interrogées dans notre étude coupaient les comprimés systématiquement, même si l'enfant était capable d'avalier le comprimé en entier,

dans le but d'administrer la dose prescrite. De même, Venables et al., au travers d'interviews à 221 professionnels de santé et 57 enfants en hôpital de jour, a conclu que 26% des médicaments étaient manipulés dans le but d'obtenir une dose correspondant à la prescription.²⁵ Une étude conduite par notre équipe de recherche dans un Hôpital Pédiatrique aux Royaume-Uni a conclu que, sur une semaine d'observation, 80% des doses prescrites aux enfants pouvaient être respectées en utilisant des spécialités orales de formes solides.³⁵ Le manque de flexibilité de dose ne semble donc pas être une limite majeure à l'usage de formes solides chez les enfants.³⁰ Pourtant, dans notre étude, le nombre important de gélules préparées par la pharmacie de l'hôpital (un tiers des formes solides administrées, 186/592) atteste du manque de spécialités ayant une dose adapté aux dosages pédiatriques, principalement en cardiologie. Une autre explication serait que les préparations magistrales sont demandées sous forme de gélules afin d'être ouvertes et dissoutes dans un liquide, minimisant ainsi les manipulations par les infirmières, et donc les risques d'erreurs.

Il faut noter que les médicaments non enregistrés et fabriqués par la Pharmacie ne subissent pas les mêmes contrôles que dans l'industrie pharmaceutique. Les préparations réalisées extemporanément doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Le pharmacien est responsable de la qualité et de la stabilité des médicaments préparés.

- Faciliter l'administration des formes orales

Venables et al., au cours d'entretiens avec 221 professionnels de santé et 57 enfants en hôpital de jour, a montré que 79% des médicaments étaient manipulés afin de faciliter leur administration.²⁵ Toutes les infirmières de notre étude écrasaient les comprimés avant d'administrer le traitement aux enfants incapables d'avaler le comprimé en entier, et 28% des infirmières coupaient les comprimés en plus petits morceaux. Fontan et al. a aussi montré que, sur 126 administrations de comprimés, ils étaient écrasés dans 74% des cas, et coupés dans 47% des cas.³⁶ Concernant la manipulation des gélules, 98% des infirmières interrogées dans notre étude ouvraient les gélules et les diluaient dans des boissons ou des aliments avant l'administration. De même, Fontan et al., en observant 181 administrations de gélules (67% d'entre elles concernant des gélules en préparation magistrale) par des infirmières à des enfants de $12,6 \pm 17$ mois, a établi qu'elles étaient ouvertes dans 90% des administrations.³⁵ Il semblerait que les infirmières aient recours aux mêmes types de manipulations, même si la tranche d'âge étudiée par Fontan *et al.* était plus jeune comparée à celle de notre étude. Enfin, dans notre étude comme dans celle de Fontan, l'option préférée pour couper les comprimés était manuellement, et moins de la moitié des infirmières utilisaient un couteau, une paire de ciseaux ou un coupe-comprimé (ceux-ci comportent un réceptacle où est posé le comprimé, et un couvercle muni d'une lame d'acier permettant la section en fermant le dispositif). Van Riet-Nales et al. a étudié trois techniques pour la découpe de comprimés de paracétamol : manuellement, avec un coupe-comprimé et avec un couteau. Aucune

de ces méthodes ne permettait d'obtenir des doses précises, et aucune n'était plus précise qu'une autre.³³

Ainsi, en pratique, le comprimé est mal adapté pour l'administration à la population pédiatrique, comme en témoigne l'absence de mention pédiatrique dans la majorité des RCP. Dans une optique d'amélioration des pratiques de manipulations, de nombreux auteurs proposent des listes de médicaments potentiellement écrasables (ex. HAS, OMÉDIT). Pourtant, ces listes varient et leur validation scientifique n'est pas complète. L'ouverture d'une gélule, le fractionnement ou l'écrasement d'un comprimé devrait être décidé au cas par cas, en fonction des propriétés pharmaceutiques de la préparation, de la stabilité et de la marge thérapeutique des substances actives.³⁷

Lorsque la problématique de la manipulation des formes orales en pédiatrie est abordée, les médicaments IV (formes injectables administrés par voie orale) sont aussi largement cités : 85% (50/59) des infirmières interrogées considèrent l'administration de ces formes par voie orale difficile. L'absence de formes liquides adaptées à l'enfant peut expliquer l'utilisation de formes injectables par voie orale. Il arrive que, pour certaines pathologies, les médicaments injectables aient une indication pour une administration par voie orale. L'administration des formes injectables par voie orale est très largement répandue mais présente des risques thérapeutiques dus à un manque de connaissances sur :

- la biodisponibilité orale des spécialités injectables ;
- les réactions d'intolérance digestive dues à l'ingestion de solvants ou

conservateurs inadaptés à la voie orale ;

- le pH très acide ou très alcalin de certaines formes parentérales pouvant générer de graves lésions irréversibles des muqueuses digestives ;
- le volume à administrer ;
- le goût pouvant être désagréable.³⁸

Le recours aux liquides injectables pour une administration par voie orale n'est donc pas une solution optimale.³⁹ Il est important de rappeler que tout ce qui est injectable n'est pas buvable contrairement aux idées reçues des infirmières à ce sujet. Un référencement et la mise en place de recommandations validées pour les médicaments injectables administrés per os faciliteraient la prescription et l'administration par le personnel infirmier dans le service, et pourrait réduire les mésusages

C) CONNAISSANCES DES INFIRMIÈRES SUR LES RISQUES LIÉS A LA MANIPULATION

Lorsque l'on interroge les infirmières sur la mise à disposition de documentation et de référentiels utilisés pour la validation des manipulations des médicaments pour l'administration, la plupart des infirmières déclarent manipuler les formes solides étudiées sans aucun support d'information dans leurs pratiques quotidiennes. Les infirmières ne sont que rarement informées des risques associés à la manipulation des formes solides et n'ont pas connaissances des risques encourus. Cela constitue une véritable barrière à l'application des bonnes pratiques. D'après l'étude d'Akram

et al., aucun programme d'étude d'infirmière dans les Universités Ecossaises ne forme les infirmières à l'utilisation des bases pharmaco-chimiques des formulations.⁴⁰ D'autre part, les 30 infirmières de cette étude n'étaient pas formées sur la stabilité et les problèmes pharmacocinétiques résultant du mélange des médicaments avec des aliments. Dans notre étude, la majeure partie des infirmières interrogées consultant différentes sources d'informations préféraient appeler la pharmacie de l'hôpital ou rechercher des informations sur internet. Il n'existe pas d'outils d'information spécifique (documents papiers, posters avec des listes...) sur la manipulation des médicaments dans les services de pédiatrie de l'HFME.

D'après nos résultats, le diluant préférentiellement utilisé pour disperser le contenu des gélules ou des comprimés réduits en poudre était l'eau pour presque la totalité des infirmières interrogées, plutôt que des boissons sucrées et des laitages. Akram et al. a collecté les aliments fréquemment utilisés par 111 infirmières écossaises travaillant avec des enfants au cours d'une étude³⁹: les jus de fruits et les yaourts étaient les aliments les plus utilisés. Cet exemple illustre la diversité des aliments et des liquides auxquels les infirmières ont recours pour mélanger les médicaments dans les différents pays, rendant difficile l'étude de l'effet des aliments sur la pharmacocinétique des médicaments et ses propriétés cliniques au niveau Européen. En effet, les médicaments sont différemment affectés par les aliments lors du mélange. Par exemple, l'isoniazide perd son efficacité lorsqu'il est administré avec de la compote de pomme, probablement dû à la condensation avec le sucre.⁴¹ A l'inverse, la biodisponibilité de la Phénytoïne semble être augmentée lors du mélange

avec la compote de pomme.⁴² Différents aliments auraient, d'autre part, des effets très différents sur le même médicament en fonction des propriétés physico-chimiques de l'aliment ou de la boisson. (ex. pH, viscosité, contenance en protéine ou en sucre).⁴³ Des listes des aliments et boissons compatibles et incompatibles pour disperser les médicaments devraient être fourni par les instances médicales en pédiatrie. Au-delà de l'implication des autorités de santé et des organismes de recherche en pédiatrie pour créer de tels guides, les fabricants des spécialités pourraient de leur côté faciliter l'exploitation des informations avec la mise en place de notices d'information intégrant des recommandations, sur la stabilité des comprimés lors de l'écrasement et lors du mélange avec des aliments par exemple.³⁵ Cependant, les études de stabilité et de Pk ne sont que très rarement réalisées par les industries pharmaceutiques.

Concernant les préparations magistrales dispensées par la pharmacie de l'hôpital, le paramétrage d'un livret intégrant ces recommandations, inclus avec la notice d'utilisation, faciliterait leur utilisation.⁴⁴

L'élaboration de recommandations permettrait de faciliter et de sécuriser la manipulation des formes orales solides ainsi que leur administration. Ces données sont utiles uniquement si elles sont accessibles dans les services de pédiatrie pour les infirmières. L'implémentation dans les services de tels guides nécessite des ressources éducatives validées ainsi que des protocoles qui reconnaissent la complexité de la population pédiatrique. L'étude des effets des aliments sur les propriétés des médicaments fait partie des priorités pour la recherche en pédiatrie.⁴⁵

D) LIMITES DE L'ÉTUDE

Cette étude s'intéresse aux problèmes rencontrés par les infirmières pédiatriques, lors de l'administration des formes orales aux enfants de moins de 6 ans. La réalisation des questionnaires s'est basée sur les formes médicamenteuses et spécialités les plus prescrites dans chacun des services étudiés. Ce premier état des lieux met en évidence l'importance de la pharmacie de l'hôpital, pour assister les unités de soins pédiatriques et en particulier leurs infirmières.

L'étude présentée est monocentrique, et même si elle ne rend compte des pratiques courantes des infirmières que d'un hôpital, il s'agit de l'un des hôpitaux pédiatriques qui compte le plus de lits en France. Dans la continuité de ces recherches, il pourrait être intéressant d'étendre notre étude à plusieurs gros centres de pédiatrie, pour vérifier s'il y a une uniformité de ces pratiques dans d'autres services de pédiatrie en France et à l'étranger. D'un pays à l'autre, les pratiques de manipulations et d'administrations des formes orales varient grandement en fonction de la culture, comme par exemple les aliments pour la dilution, les instruments disponibles pour la découpe des comprimés, etc. Cela aurait un large impact sur les pratiques de manipulations et les résultats d'une étude multicentrique à échelle internationale ne serait pas toujours équivalent.

D'autre part, cette étude ne concerne que la manipulation des formes qui pouvaient poser problème par la voie orale. Il serait intéressant d'étendre cette étude aux autres voies, afin d'obtenir une vision plus large des problèmes liés à l'administration

des médicaments en pédiatrie, et ainsi éventuellement proposer des solutions avec d'autres formes médicamenteuses.

Le traitement du patient ne s'arrête pas toujours à la sortie de l'hôpital, et la problématique mise en exergue dans cette étude ne concerne pas que les infirmières.

Dans le prolongement de ce travail, il serait pertinent d'étudier dans quelles mesures ces problématiques se posent auprès des parents ou des responsables de soins, qui sont aussi amenés à manipuler les médicaments pour l'administration des traitements à l'enfant. Plus particulièrement, lorsqu'il s'agit de maladies chroniques, et que les pratiques mises en place pour une bonne adhérence du traitement à domicile (mais aussi à l'école) sont lourdes à assumer. Il serait nécessaire que la pharmacie de ville informe les parents du patient, qui sont aussi amenés à manipuler les médicaments pour l'administration des traitements à leurs enfants.

CONCLUSIONS

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Anne-Claire Walch

La grande variété des différentes formes orales disponibles sur le marché rend cette voie d'administration extrêmement pratique pour l'administration des médicaments à la population pédiatrique. Cependant, choisir la forme la plus appropriée pour les jeunes enfants reste complexe. L'étude présentée dans ce travail de thèse a pour objectif de dresser un tableau des pratiques courantes d'administration des formes orales par les infirmières aux enfants de moins de 6 ans, dans différents services de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (Hospices Civils de Lyon). Nous avons élaboré notre questionnaire sur la base de l'étude EREMI (Septembre 2013-Février 2015) et l'avons fractionné en quatre grandes parties :

- i. L'administration des gélules en préparation magistrale
- ii. L'administration des spécialités (gélules et comprimés)
- iii. La manipulation des formes orales
- iv. L'administration des solutions injectables par voie orale

Les questionnaires ont été distribués aux infirmières de six services de pédiatries : endocrinologie, cardiologie, néphrologie, pneumologie, neurologie et gastro-entérologie. D'après les infirmières, seuls les enfants de plus de 7 ans étaient capables d'assimiler correctement les gélules et les comprimés. Plus d'un tiers d'entre elles ont déclaré que le traitement n'était pas bien administré aux enfants de moins de 6 ans lorsqu'il s'agissait de gélules préparées par la pharmacie ou de spécialités (comprimés ou gélules). Cette étude révèle les inquiétudes des infirmières face au risque de choc lors de l'administration de formes solides aux jeunes enfants.

La manipulation des formes orales concerne la majorité de la population pédiatrique, incapable d'avaler des solides, mais aussi celle qui en est capable, pour simplifier l'administration.

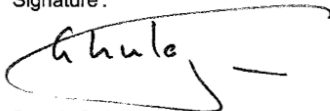
Seulement 19% des infirmières interrogées ont déclaré avoir à disposition des guides pour la manipulation des formes orales, et très peu d'entre elles utilisent en effet ces outils au quotidien lorsqu'ils sont à leur disposition.

La nécessité de former les infirmières sur la manipulation et l'administration hors AMM des médicaments a été mise en exergue. Les pratiques courantes de l'HFME ont besoin d'être complétées par des sources validées et doivent soulever plus d'inquiétude concernant la sécurité de la population pédiatrique.

Le Président de la thèse,

Nom : *Pr. G. Aubagnier*

Signature :



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

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 20/07/16
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

P/La Directrice et par délégation
La directrice adjointe
Pr. Stéphanie BRIANCON



Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

1. Batchelor H, Marriott J. Formulations for children : problems and solutions. Br J Clin Pharmacol 2013 ; 73(3):405-418
2. Kaushal R, Bates D W, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp M D, Federico F, Goldmann D A. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. J Am Med Assoc 2001 ; 285 : 2114 – 120.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. 2000 ; 320(7227):79-82.
4. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling improving the safety and efficacy of pediatric therapies. JAMA. 2003 ; 290(7):905-11.
5. B. Kassaï, L. Guittard, C. Castellan, K. Nguyen, AM Schott. Évaluation du risque d'événements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM ou sans AMM chez l'enfant. Réunion plénière EREMI - 30 mai 2013
6. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child. 2000;83:498-501.
7. Paolucci P, Jones KP, Cano Garcinuno MC, Catapano M, Iolascon A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. Lancet Oncol. 2008;9(2):176-183.
8. Pai V, Nahata MC. Need for extemporaneous formulation in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol. 2001; 6:107-119.
9. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

10. Loi n°105-115 du 21 novembre 1997. Departement Of Health And Human Services, FDAMA, Food And Drug Administration Modernization Act
11. Pediatric Rule. Departement of Health and Human Services, US Food And Drug Administration, Regulations Requiring Manufacturers to access the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients: Final Rule. 1998;63(231): 66631-72.
12. Règlement Européen n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique pour faciliter le développement et l'accès aux médicaments pédiatriques adaptés.
13. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: benefits and perspectives. Italian Journal of Pediatrics. 2010;17:36-56.
14. ANSM (Page consultée le 24/06/2016) Glossaire Vigilances [en ligne] ansm.sante.fr/content/.../2/file/Glossaire-vigilances-mai-2011.pdf
15. Conroy S. Association between licence status and medication errors. Arch Dis Child. 2011; 96:305-6.
16. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2013 [EMA/CHMP/QWP/ 805880/2012 Rev. 2] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf.
17. Standing, J. F. and C. Tuleu, 2005. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. Int J Pharm 300(1-2): 56-66.

18. Janiaud P, Lajoinie A, Cour-Andlauer F, Cornu C, Cochat P, Cucherat M, Gueyffier F, Kassai B. Different treatment benefits were estimated by clinical trials performed in adults compared with those performed in children. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68(10):1221-31
19. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;706:128-138
20. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet.* 1989;2:374-376.
21. European Medical Agency. Draft Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. 2011 ; CHMP/QWP/180157/2011
22. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999 ; 104 (3 Pt 2) ; 607-9
23. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):486-90
24. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(6):674-6
25. Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, Evans DB. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. *Tropical medicine & international health : TM & IH.* 2001;6(7):496-504.
26. Lajoinie A, Henin E, Kassai B. Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2015;22:877-885.
27. Venables, R., H. Batchelor, J. Hodson, H. Stirling and J. Marriott. Determination of

- formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *Int J Pharm* 2015 ;480(1-2): 55-62.
28. La revue Prescrire. Ecraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés. 2014 ;366 (34) : 267-73.
29. OMéDIT Haute-Normandie. (Page consultée le 20/06/16). Liste régionale des médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules [enligne] http://www.omedit-hautenormandie.fr/sous_groupe_de_travail_liste_des_medicaments_dont_la_galenique_est_modifiable_582.htm
30. Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1 A need assessment study. *Int J Pharm* 2012; 435: 101–11.
31. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
32. Michele, T. M., B. Knorr, E. B. Vadas and T. F. Reiss. Safety of chewable tablets for children. *J Asthma* 2002;39(5): 391-403.
33. Spomer, N., V. Klingmann, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner and J. Breitzkreutz. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child* 2012;97(3): 283-286.
34. Van Riet-Nales, D. A., M. E. Doeve, A. E. Nicia, S. Teerenstra, K. Notenboom, Y. A. Hekster and B. J. van den Bemt. The accuracy, precision and sustainability of

- different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm* 2014;466(1-2): 44-51.
35. Lajoinie, A., E. Henin, B. Kassai and D. Terry. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(5): 1080-1089.
36. Fontan, J. E., F. Mille, F. Brion, F. Aubin, F. Ballereau, G. Benoit, M. L. Brunet, D. Braguier, D. Combeau, P. Dugast, A. C. Gerout, I. May, P. Meunier, C. Naveau-Ploux, V. Proust, F. Samdjee, J. Schlatter, A. Thebault, M. Vie and C. Groupe Pédiatrie de la Société Française de Pharmacie. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch Pediatr* 2004;11(10): 1173-1184.
37. P. Arnaud. Le broyage des comprimés, l'ouverture des capsules, quelles responsabilités ? *J Phclin* 2015;50;309-311.
38. Fontan JE, Combeau D, Brion F, et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Arch Pediatr*. 2000;7:825-32
39. Di Paolo. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? *GSASA News*. 2002;16:10-1.
40. Akram, G. and A. B. Mullen. Paediatric nurses' knowledge and practice of mixing medication into foodstuff. *Int J Pharm Pract* 2012;20(3): 191-198.
41. Notterman, D. A., M. Nardi and J. G. Saslow. Effect of dose formulation on isoniazid absorption in two young children. *Pediatrics*; 1986;77(6): 850-852.
42. Jann, M. W., J. Bean and G. S. Fidone. Interaction of dietary pudding with phenytoin. *Pediatrics* 1986;78(5): 952-953.

43. Manrique, Y. J., D. J. Lee, F. Islam, L. M. Nissen, J. A. Cichero, J. R. Stokes and K. J. Steadman. Crushed tablets: does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? *J Pharm Pharm Sci* 2014;17(2): 207-219.
44. Merth, I. T., J. P. de Winter, H. M. Zonderland, R. Brand and P. H. Quanjer. Pulmonary function during the first year of life following acute viral bronchiolitis. *Rhinology*. 1996;34(3): 171-175.
45. GRiP (Page consultée le 03/05/16) Paediatric Formulation-Workpackage 5 [en ligne] http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/paediatric_formulations

ANNEXES

ANNEXE 1 – MANUSCRIT DE L'ARTICLE SOUMIS A L'INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS ..	86
ANNEXE 2 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE CARDIOLOGIE	95
ANNEXE 3 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES D'ENDOCRINOLOGIE	100
ANNEXE 4 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	105
ANNEXE 5 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE NEPHROLOGIE	110
ANNEXE 6 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE NEUROLOGIE	115
ANNEXE 7 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE PNEUMOLOGIE	121
ANNEXE 8 – POSTER D'ILLUSTRATION DE L'ARTICLE SOUMIS AU CONGRES DE L'EHAP	126
ANNEXE 9 : GRAPHICAL ABSTRACT DE L'ARTICLE	128
ANNEXE 10 : EXTRAIT DE LA LISTE REGIONALE OMEDIT HAUTE-NORMANDIE DES MEDICAMENTS PER OS CONCERNANT L'ECRASEMENT DES COPRIMES ET L'OUVERTURE DES GELULES ²⁸	130

ANNEXE 1 –L'ARTICLE ACCEPTE
PAR L'INTERNATIONAL
JOURNAL OF PHARMACEUTICS



Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses

A.C. Walch^{a,*}, E. Henin^{a,b}, J. Berthiller^a, X. Dode^c, B. Abel^a, B. Kassai^{a,b}, A. Lajoinie^{a,b}
EREMI Group^a

^a Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME, Department of Clinical Pharmacology, Hospices Civils de Lyon, France

^b UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive LBBE, Equipe Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques EMET, University Claude Bernard Lyon 1, France

^c Department of Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 April 2016

Received in revised form 20 July 2016

Accepted 29 July 2016

Available online xxx

Keywords:

Oral drug administration

Paediatric

Formulation appropriateness

Acceptability

Drug formulation

Nurses administration practices

ABSTRACT

The purpose of this study was to interview paediatric nurses on administration issues using extemporaneous capsules and marketed capsules and tablets in children younger than 6 years old, based on most frequently administered drugs in six participating wards. The 59 responding nurses estimated respectively at 7.7 ± 1.7 and 7.3 ± 1.8 years the age from which children would properly swallow extemporaneous capsules and marketed solids, with 33% and 37% of nurses considering that children under 6 would not get their prescribed treatment using these dosage forms. Refusal of the child to take the solid was the first reason to explain administration failure (85% of nurses for extemporaneous capsules, 89% for marketed solids). Although type of formulation and requirement of chewing were factors influencing the age at which children would take solid from nurses' experience, size of conventional tablets was not among these factors. All respondents use to crush tablets in children unable to swallow whole solids; 37% of nurses systematically split the tablets to ease the swallowing in children able to swallow. Only 11 nurses had an information tool at their disposal to guide manipulation of solids, with 7 of them using it in their daily practice. Providing specific-ward questionnaires, this study gives factual information on administration practices, perceptions and issues faced by paediatric nurses.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

The development of oral drug formulations that are suitable for children is one of the major issues for research in paediatric pharmacology and pharmaceutical industry (Standing and Tuleu, 2005; Cram et al., 2009; Salunke et al., 2011). There are numerous challenges for the formulation of medicines into appropriate dosage forms for the paediatric population; one of the most important relates to easy and accurate measurement of the dose. Liquid drug formulations are the most used oral dosage form among paediatrics as they allow accurate measurement of the dose per kg, and are considered the most appropriate for children unable to swallow tablets or capsules (European Medicines Agency, 2013). However, they present major disadvantages such as important volumes of liquids to be swallowed, low stability, poor taste and difficulties in taste masking (Arulanantham and Genel, 1978; Cram et al., 2009; Salunke et al., 2012, 2013). Oral liquid medicine multiple preparation steps as well as multi-dose packaging and various strengths are risk factors for administration errors in children (ANSM 2013; Lajoinie et al., 2015). More so, they are not convenient for children going to school, or that have chronic diseases that need long term treatments. The alternative to liquid formulations

is the conventional solid oral dosage form, such as tablets or capsules. These present the advantages of greater stability, easy dose selection (single dose formulation), improved transportability and ease of storage with lesser use of preservative compared to liquids (Lajoinie et al., 2014). Solid forms also allow the development of modified-release formulations, minimizing administration frequency (Nunn et al., 2005; Buck and Health, 2013). Significant limitations may explain the low use of oral solid dosage forms in paediatrics, the most important being the swallowing difficulties in children (Buck and Health, 2013). The age at which children are able to safely swallow solids is highly controversial between healthcare professionals and caregivers, regulatory authorities and paediatric pharmacologists. While drug summary of products characteristics (SmCP) do not state the use of conventional solid oral dosage forms under the age of six, the European Medicines Agency (EMA) suggests that children with long-term illness should be encouraged to take their oral medicine as solid dosage forms from the young age of 3 years old (European Medicines Agency, 2006). Recently, randomized controlled trials increased evidence that appropriately sized solid dosage forms (*i.e.*, mini-tablets up to 4 mm in diameter) are well accepted by the children and the caregivers, and preferred to sweet liquid formulations (Spomer et al., 2012; Klingmann et al., 2013, 2015; Van Riet-Nales et al., 2013). Another presumed limit would be the lack of dosing flexibility compared to liquid formulations (Lajoinie et al., 2014). Indeed, in current practice, the lack of dosing flexibility of commercialized solid drugs leads to the manipulation of the dosage form to achieve the prescribed dose (Richey et al., 2013). Solid drugs are thus

* Corresponding author at: Centre d'Investigation Clinique Hospices Civils de Lyon, Bâtiment Les Tilleuls, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.

Email address: ac.walch@gmail.com (A.C. Walch)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.076>

0378-5173/© 2016 Published by Elsevier Ltd.

frequently administered off-license in paediatrics (Standing and Tuleu, 2005).

The purpose of this survey study was to interview paediatric nurses on administration issues using solid dosage forms in children younger than 6 years old. The survey focused on (i) extemporaneous capsules (*i.e.* drugs or combination of drugs prepared or compounded in hospital and community pharmacies, according to a prescription), (ii) marketed capsules and tablets and (iii) on information support available to assist nurses when manipulating solids. The questionnaire was adapted to each participating paediatric unit, based on the most administered oral drugs in children younger than 6 years old in each ward. Our aim was to provide relevant information on the administration issues faced by paediatric nurses for solid dosage forms actually administered in their daily practices. Our perspectives were to identify their concerns and difficulties to discuss ways to improve of their administration practices.

2. Material and methods

2.1. Step 1: designing of the questionnaire

Six paediatric wards participated to the study: Endocrinology & General Paediatrics, Neurology & Epileptology, Cardiology, Nephrology & Rheumatology, Pulmonology and Hepatogastro-enterology. Data on the drugs' administration in children hospitalized in the Mother & Child Hospital (HFME, Lyon, France) were provided by the EREMI study (French Medicine Agency funding; Clinical Centre of Paediatric Investigations of HFME) (Lajoie et al., 2016). This study included patients aged under 15 years old, hospitalised at the Hospices Civils de Lyon for at least 3 days.

For the present study, we targeted oral drugs administered in children under 6 years old over the 6-month period preceding the dissemination of the questionnaire (September 1st, 2013–March 1st, 2014). A total of 3983 oral medicine courses – including liquids and solids – were administered in 811 children under 6 years old during this period. Finally, 186 medicine courses of extemporaneous capsules and 406 medicine courses of marketed capsules and tablets (Table 1) were administered in 256 children, corresponding to a total of 2394 and 3032 administrations. Twenty-two children (8.6%) were newborn infants [0–27 days], 136 (53.1%) were infants [28 days–23 months], and 98 (38.3%) were preschool-age children [2–5 years] (European Medicines Agency, 2001). They received a mean number of 2.3 ± 2.1 medicine courses per child, corresponding to 9.2 ± 20.3 administra-

tions, for a mean duration of 5.4 ± 10.3 days; there was no statistical differences between age groups for these variables.

The questionnaire was divided into 3 parts (Appendix A). The first two parts concerned the administration practices of solid oral dosage forms: (1)-*Administration of extemporaneous capsules*, and (2)-*Administration of marketed capsules and tablets*. Part (1) contained a set of generic questions (*i.e.*, common to all participating wards) on the acceptability and the administration practices of extemporaneous capsules, while citing ward-specific examples of the most frequently administered medicines in this form. Acceptability was explained to nurses as the overall ability and willingness of the patient to use a medicine as intended (European Medicines Agency, 2013). Part (2) contained a first set of ward-specific questions regarding the acceptability of marketed capsules and tablets. It provided the same clusters of items for every marketed capsule or tablet that reached at least 2% of the total number of oral marketed solid courses administered in a given ward (Appendix A: questions 2.1–2.3). These marketed solids, listed in Appendix B, were presented in the questionnaire with their name (INN and commercial name), size (mm), formulation (*e.g.*, orodispersible tablet, divisible tablet) and a scaled photo of the solid on a graph paper. The second set of Part (2)'s items were generic questions regarding administration issues and manipulations of drugs required to administer marketed tablets. Part (3)- *Information support for the manipulation of oral solid dosage forms* focused on nurses' knowledge and opinion on support tools available to assist them when manipulating solid drugs (extemporaneous capsules as well as marketed tablets or capsules).

The survey consisted of closed-ended questions (dichotomous or multiple choice). Numeric variables (children's age) were measured using numeric scales. The questionnaire was pre-tested amongst seven paediatric nurses from another hospital before being distributed in our paediatric hospital.

2.2. Step 2: conduct of the survey study

We presented our study and survey to the paediatric nurse managers in every participating wards. They were responsible for organizing 15–20 min sessions dedicated to the completion of the questionnaire by their nurses, which had to be filled independently and anonymously. We aimed to collect 10 questionnaires per ward, or a total of 60 questionnaires.

2.3. Statistics

Results were analysed based on the number of respondent to each item. Answers were taken into account item per item, relying on the number of respondents for each of them. Results of ward-specific questions concerning the marketed capsules and tablets (Appendix A: questions 2.1–2.3) were expressed based on the number of studied marketed drug.

Descriptive statistics were reported as mean with standard deviation for normally distributed numeric variables and median with interquartile range (IQR) for non-normally distributed numeric variables, or as percentages. Graphical representation and Kolmogorov-Smirnov were used to assess the normal distribution of continuous variables ($p < 0.05$) prior to select parametric (ANOVA, student test) or non-parametric (Kruskal-Wallis, Man-Whitney) statistical tests. The tests were bilateral and the level of significance was set to 5%. Analysis were performed using the software Statistical Package for Social Sciences version-22.0 (SPSS™; Chicago, IL, USA).

Table 1

Number of oral medicine courses (N) in each participating paediatric ward for the 3 studied orally administered formulations (*i.e.*, extemporaneous capsules, marketed tablets and capsules and solution for injection *via* the oral route), also given as the percentage (%) of the total number of oral medicine courses in the ward (total for oral medicine courses).

	Extemporaneous capsules		Marketed tablets and capsules		Others oral dosage forms		Total
	N	%	N	%	N	%	
Cardiology	131	8.3	65	4.1	1386	87.6	1582
Endocrinology & General Paediatrics	13	1.8	66	9.2	641	89.0	720
Pulmonology	18	3.0	100	16.8	477	80.2	595
Neurology & Epileptology	2	0.5	68	14.8	377	84.3	447
Nephrology & Rheumatology	18	4.2	81	19.0	328	76.8	427
Hepatogastro-enterology	4	1.9	26	12.3	182	85.8	212
Total	186	4.7	406	10.2	3391	85.1	3983

3. Results

3.1. Participating nurses

A total of 59 questionnaires were collected: 10 in Endocrinology & General Paediatrics, 5 in Neurology & Epileptology, 19 in Cardiology, 5 in Nephrology & Rheumatology, 10 in Pulmonology and 10 in Hepatogastro-enterology. The typical respondent was a hospital-based nurse with less than 10-year experience working as a staff or charge nurse.

3.2. Part (1)-administration of extemporaneous capsules

The size of extemporaneous capsules used in our paediatric hospital was the smallest size available on the French market, *i.e.* 11.1 mm long (size 5), or, exceptionally, 14.3 mm (size 4) depending on the required quantity of powder per capsule. According to the 58 responding nurses ($n_{\text{missing}} = 1$), the mean age for children being able of swallowing extemporaneous capsules was 7.7 ± 1.7 years old (Appendix A). Refusal of the children to take the capsules was the most frequently given reason to explain administration failures in younger children, according to 85% (50/59) of surveyed nurses. Fear of accidental aspiration turned out to be the second reason, according to 59% (35/59) of nurses. Finally, child vomiting or regurgitation was the third reason to explain administration failure of the extemporaneous capsules, according to 25% (15/59) of respondents.

To deal with extemporaneous capsule administration failures, 98% (58/59) of the nurses declared they use to open the capsules to disperse the content in foodstuffs prior to the administration; tap water was the main diluent for all surveyed nurses (59/59). Seven of them also used syrup, and few of them used applesauce ($n = 4$), yogurt ($n = 3$), fruit juice ($n = 3$) or milk ($n = 1$).

Of the 59 surveyed nurses, 33% (19/57, $n_{\text{missing}} = 2$) declared that children under 6 years old do not properly get their prescribed treatment (*i.e.* right dose and/or right timing) using extemporaneous capsules.

3.3. Part (2)-administration of marketed capsules and tablets

Of the 59 responding nurses, the mean age for children being able to swallow marketed capsules or whole tablets was 7.3 ± 1.8 years old (Appendix A). Under this age, refusal of the child to take the solid dosage form was the main reason to explain administration failure, for 89% (248/278) of the studied marketed formulations. Fear of aspiration turned out to be the second reason for failing to administer the solid, described for 57% (159/278) of drugs. Finally, regurgitation would explain administration failure of the medicine for 26% (72/278) of drugs.

For 37% of the most commonly administered commercial solid formulations (100/273, $n_{\text{missing}} = 5$), surveyed nurses declared that children under 6 years old do not properly get their prescribed treatment.

When administration of the whole solid failed, all of the respondents (58/58, $n_{\text{missing}} = 1$) use to crush the tablets before administering the treatment; 28% (16/58, $n_{\text{missing}} = 1$) also use to split the tablet in halves or quarters. In children able to swallow solid forms, 37% (21/57, $n_{\text{missing}} = 2$) of nurses reported they still systematically split the pills before administering the treatment, to ease the swallowing for 67% (14/21) of surveyed nurses, and/or to achieve the required dose for 86% (18/21) of nurses. Options for splitting the tablets were: (i) manually for 86% (49/57, $n_{\text{missing}} = 2$) of nurses, or (ii) using a knife,

scissors, or tablet-splitters for 23% (15/57, $n_{\text{missing}} = 2$). It was noticed that tablet-splitters were not always available in the wards.

We assessed the influence of two parameters on the age at which children would be able to swallow capsules or tablets: (i) the type of oral formulation (*e.g.* orodispersible, conventional capsules and tablets) and, (ii) for conventional tablets, their size relying on the EMA classification: small (<5 mm), medium (5–10 mm), large (10–15 mm) and very large (>15 mm) (European Medicines Agency, 2013; Table 2). It is to be noticed that the studied tablets' sizes administered throughout our study were all over 6 mm, as can be seen in Appendix B. The type of formulation, as well as the requirement of chewing or not, had an impact on the age at which children would be able to swallow (Table 2; Fig. 1). The influence of the tablet size on the age at which children would be able to swallow conventional marketed tablets was shown on Fig. 2. From nurses' experience, the size was not associated with the age at which children were able to swallow tablets (Kruskal-Wallis, $p = 0.337$).

3.4. Part (3)-information support for the manipulation of oral solid dosage forms

Regarding the availability of information support for guidance in the manipulation of solid oral formulations, only 19% (11/58, $n_{\text{missing}} = 1$) of nurses declared to have an information tool at their disposal. The most used information support was to question directly the hospital pharmacy unit for 45% (5/11) of respondents that had access to any information tool. A French Electronic Medicine Compendium (VIDAL®), which records drugs' SmPCs, was significantly mentioned by nurses ($n = 5$) actually using an information support. When enquiring if any information support was currently used in their daily practice, 64% (7/11) said they did not. The information support used was not adapted to their needs for 45% (5/11) of the surveyed nurses.

4. Discussion

This survey study focused on issues faced by paediatric nurses when administering oral formulations to children under 6 years old in our children hospital: (i) extemporaneous capsules, and (ii) marketed capsules and tablets, and on available information at their disposal in their daily practice. Surveyed nurses belonged to six different paediatric units of one of the biggest French children hospital.

The first aim of the study was to investigate the acceptability and administration issues of solid dosage forms (extemporaneous capsules and marketed capsules or tablets) from nurses' experience. Surveyed nurses consider that children would not be able to swallow solid dosage forms under the age of 7 years old, the main reason being the child refusal of the drug. This age is older than the one usually licensed in solid drug SmPCs (6 years old), and much older than the age of 3 years old recommended by the EMA for children with long-term treatment (European Medicines Agency, 2013). Over a half of surveyed nurses also declared to fear the risk of aspiration and choking when administering solids in children younger than 7 years old. In a literature review of accidental aspiration in children, Michele et al. concluded that only 2 of 34 identified large case series mentioned tablets aspiration (Michele et al., 2002). The first reported a "medicine tablet" with no specification on the type of tablet or patient's age. The second included 2 deaths – among 41 inhalation cases – that were due to "medication such as pills". As a result, authors concluded that tablets do not appear to be a major cause of aspiration injury in children. Moreover, no case of inhalation has been re-

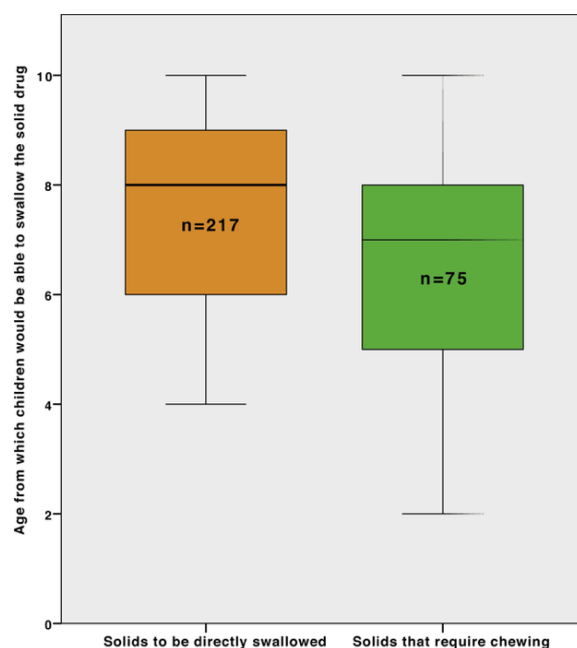


Fig. 1. Influence of the oral formulation on the age at which children would be able to swallow the solid drug.

ported in the few recent trials assessing the acceptability of mini-tablets in children (Spomer et al., 2012; Van Riet-Nales et al., 2013), except for two children, who have coughed after the administration of a mini-tablet (Klingmann et al., 2013).

Regarding factors influencing the age at which children would be able to swallow solids from nurses' opinion, our study suggests that orodispersible tablets would be accepted by younger children than dosage forms having to be directly swallowed (*i.e.* tablets, capsules). However, from a recent study, orodispersible tablets of prednisolone would be among the most poorly accepted dosage forms in outpatient children (Venables et al., 2015). Besides the lack of knowledge concerning the safety of administration of orodispersible tablet in children (European Medicines Agency, 2013), more investigations are required to assess their acceptability in children.

Another reason that would limit the use of marketed solid dosage forms in children would be the lack of appropriate doses regarding paediatric dosages. According to our survey, one third of nurses systematically split the tablets in children able to swallow solids to fulfill the prescribed dose. Venables et al., based on face-to-face interviews with 221 caregivers and 57 outpatient children, concluded that 26% of medicine manipulations were performed in order to administer a specific dose, whilst 79% were performed to facilitate medicine administration (Venables et al., 2015). In our study, all administered marketed solids in children were medium or large sized solids, and would explain that nurses use to split tablets even in children able to swallow solids.

The second aim of this survey study was to investigate nurses' manipulation practices of drugs: 98% of surveyed nurses use to disperse the content of the extemporaneous capsules in beverages or food prior to the administration. More so, all our responding nurses (58/58, $n_{\text{missing}} = 1$) were used to crush the tablets before administering the treatment in children unable to swallow the whole solid, and 28% of nurses also use to split the tablet into smaller pieces. Fontan et al., observing 181 administrations of capsules performed by nurses in children aged of 12.6 ± 17 months- 67% of observations concerning extemporaneous capsules- recorded that they were opened in 90% of cases (Fontan et al., 2004). In addition, Fontan et al. have shown that, among 126 observations of tablet administration, tablets were crushed in 74% of observations, and split in 47% (Fontan et al., 2004). The same manipulations were thus reported in other studies in the literature, although the paediatric age groups were older in this present study. In our study, as in Fontan's study, the preferred option for splitting the tablets was manually; less than half sometimes used a knife, scissors, or tablet-splitters (Fontan et al., 2004). Van Riet-Nales investigated three techniques for paracetamol tablet subdivision: hand-breaking, tablet-splitter, kitchen knife: either hand-breaking or splitting devices had very poor accuracy and precision regarding the dose of the obtained split tablet (Van Riet-Nales et al., 2014).

When asking about availability of local documentation and any reference sources used by nurses prior to undertaking manipulation of drugs (*e.g.*, splitting tablet, opening capsules, selecting foodstuffs to mix with), it appeared that most of nurses manipulate solid dosage

Table 2

Analysis of solid dosage form's subgroups that would influence the median age at which children are able of swallowing marketed capsules or tablets (*N*: number of answers).

	N	Median age (IQR)	Multiple comparison ^a	Pairwise comparisons ^b
<i>Subgroups for types of formulation</i>				
Orodispersible tablets	65	7.0 (4)	p = 0.003	• orodispersible/conventional tablets: p = 0.006 • orodispersible/capsules: p = 0.001 • conventional tablets/capsules: p = 0.017 • other comparisons: NS*
Conventional tablets	173	7.0 (2)		
Chewable tablets	10	7.5 (3)		
Gelatine capsules ^c	5	8.0 (3)		
Capsules	39	8.0 (4)		
Orodispersible tablets	65	7.0 (4)		
<i>Subgroups for oral dosage forms that require chewing</i>				
Solids that require chewing ^d	75	7.0 (3)	p = 0.001	–
Solids to be directly swallowed	217	8.0 (3)		
<i>Subgroups for size of conventional tablets</i>				
Small (<5 mm)	0	–	NS*	–
Medium (5–10 mm)	145	8.0 (3)		
Large (10–15 mm)	25	7.0 (1)		
Very large (>15 mm)	5	8.0 (3)		

^a Kruskal-Wallis test.

^b Man-Whitney test, performed in case of significant difference for the multiple comparisons.

^c Also called "softgels" or "soft gelatine capsules" (e.g. Neoral® soft gelatine capsules).

^d i.e. chewable and orodispersible tablets.

* NS: Non significant (p > 0.05).

forms on daily basis without information support to validate their practices. A key barrier to good practice would be that nurses did not understand the scope of such manipulations, as they were not explained the potential risks. From Akram et al. no nursing degree programmes in Scottish Universities provided awareness of basic pharmaceutical chemistry of formulation (Akram and Mullen, 2012). In addition, the 30 surveyed nurses in this study seemed not aware of stability and pharmacokinetics problems that would result from mixing drugs with foodstuffs (Manrique et al., 2014). Most of surveyed nurses consulting information supports preferred to phone the hospital pharmacy or to consult internet. Specific information tools (e.g. paper document or poster listing contra-indicated mix) were not readily available within our paediatric units. The successful implementation of paediatric administration practices requires the provision of adequate educational resources and manipulation protocols that recognise the diversity of the paediatric population. Besides the involvement of regulatory authorities and paediatric researchers to create guidance for the manipulation of drugs, manufacturer may consider providing easy to find information (package label, information leaflet, SmCP) on the suitability of tablets for crushing and mixing with foodstuffs (Wright et al., 2006).

5. Conclusion

This is the first survey of paediatric nurses that investigated current administration issues for solid oral drug in children under the age of 6 years old, based on drugs actually administered in one of the biggest French children hospital. The current manipulation of these formulations by nurses so that young children were able to swallow is strongly highlighted. This study also reveals the nurses' concerns regarding the risk of choking when administering solids to young children. The need of educating nurses to being able to make professional judgments about manipulations and off-label administrations has been raised. The current practices conducted in our hospital need to be supported by relevant resources and shall raise more concerns about safety.

Uncited references

Akram and Mullen (2015), Cloyd et al. (1992), European Medicines Agency (2006), Jann et al. (1986), Manrique et al. (2014), Matsui (1997) and Notterman et al. (1986).

Acknowledgements

Data on drug administration in hospitalized children has been provided by the EREMI study database. EREMI study is funded by the French Medicine Agency ANSM (2012 ANSM Call for Proposal Grant – Analysis of unlicensed drug use).

We like to thank the EREMI research group for its collaborative supports: Corinne Alberti (Clinical Epidemiology, Inserm-U1123, APHP), Kim An Nguyen (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alexis Arzimanoglou (Epilepsy, Sleep, Paediatric Neurophysiology, Inserm-U1028, CNRS-UMR5292, HCL/UCBL-Lyon1), Yannick Aujard (Neonatology, APHP), Odile Boespflug-Tanguy (Paediatric Neurology and Metabolic Diseases, Inserm-U931, CNRS-UMR6247, APHP), Nadine Bossard (Biostatistics, CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Valentine Bréant (Pharmacy Department, HCL), Corrine Carcel (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Jean-Claude Carel (Paediatric Endocrinology, Inserm-U1141, APHP), Charlotte Castellan (Clinical Centre of Investigation, HCL), Olivier Claris (Neonatology, EAM4128, HCL/UCBL-Lyon1), Pierre Cochat (Paediatric Nephrology/Rheumatology, IBCP-UMR 5305 CNRS, HCL/UCBL-Lyon1), Georges Deschênes (Paediatric Nephrology, CNRS-UMR7134, APHP), Vincent Des Portes (Paediatric Neurology, CNRS-UMR5230, HCL/UCBL-Lyon1), Sylvie Di Filippo (Cardiology, EA4173, HCL/UCBL-Lyon1), Xavier Dode (Pharmacy Department, HCL) and the CNIHM (Drug Information National Hospital Centre, Thériaque®), Lamia El Amrani (Clinical Center of Investigation, HCL), Pierre Fourmeret (Child Psychiatry, CNRS-UMR5304, HCL/UCBL-Lyon1), Laure Guittard (Clinical Centre of Investigation, Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, HCL), Emilie Henin (CNRS UMR5558, UCBL-Lyon1), Evelyne Jacqz-Aigrain (Paediatric Pharmacology and Pharmacogenetics, Clinical Centre of Investigation, Inserm-U1426, APHP), Etienne Javouhey (Paediatric Intensive Care Unit, UMRESTTE, HCL/UCBL-Lyon1), Behrouz Kassai (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alain Lachaux (Paediatric Hepatogastro-Enterology, Inserm-U1111, CNRS UMR5308, HCL/UCBL-Lyon1), Salma Malik (Clinical Centre of Investigation, HCL), Catherine Michel (Computer and Information System Management, HCL), Yanis Minouni (Clinical Centre of Investigation, HCL), Marie-Christine Mouren-Siméoni (Child Psychiatry, APHP), Marc Nicolino (Paediatric Endocrinology and Metabolic

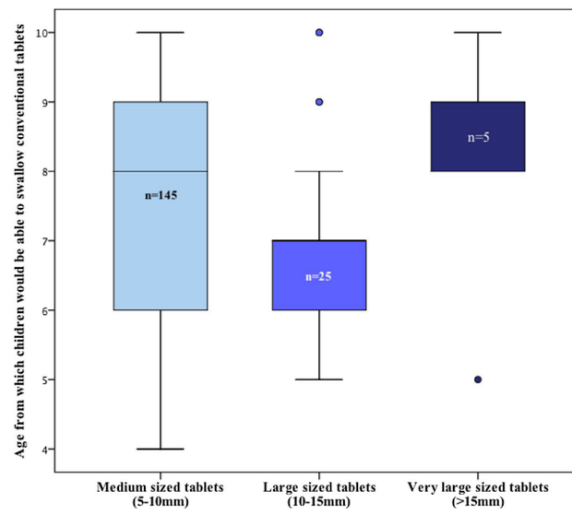


Fig. 2. Influence of the tablet size on the age at which children would be able to swallow conventional marketed tablets.

Diseases, Inserm-U1060, HCL/UCBL-Lyon1), Nathalie Paret (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Benjamin Riche (CNRS UM-R5558, HCL/UCBL-Lyon1), Aurélie Portefaix (Clinical Centre of Investigation, HCL), Corinne Pulce (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Jean-Marc Saponi (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Anne-Marie Schott (Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, Inserm-U1033, HCL/UCBL-Lyon1), Thierry Vial (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL).

Appendix A. List of items proposed in the questionnaires and results.

1	Administration of extemporaneous capsules ^a	% and number of responses
1.1.	From your experience, from what age a child is capable of swallowing his capsules?	7.7 ± 1.7 years
1.2.	From your experience, below this age, the child is not capable of swallowing his capsules, because of:	• Child refusal 85% (50/59) • Inhalation injuries 59% (35/59) • Child vomiting 25% (15/59) • Other (nurse's fear, solid size) 24% (14/59)
1.3.	If the child is not capable of swallowing his capsules, what do you do?	• Open the capsules 98% (58/59)

1.3.1.	If you open the capsule, what do you mix it with? (open question)	• Other 0% (0/59) • Water 100% (59/59) • Syrup 12% (7/59) • Apple Sauce 7% (4/59) • Fruit juice 5% (3/59) • Yogurt 5% (3/59)
1.4.	In general, do you think that children below 6 years of age get their treatment properly (right dose at the right time) with extemporaneous capsules?	• Yes 67% (38/57) • No 33% (19/57)

2	Administration of marketed capsules and tablets ^b	% and number of responses
2.1.	From your experience, from what age a child is capable of swallowing marketed capsules or tablets?	7.3 ± 1.8 years
2.2.	Below this age, the child is not capable of swallowing capsules or tablets because:	• Child refusal 89% (248/278) • Child vomiting 26% (72/278) • Inhalation injuries 57% (159/278) • Other 0% (0/278)
2.3.	Do you think children under the age of 6 get their treatment properly with their capsules or tablets?	• Yes 63% (173/273) • No 37% (100/273)
2.4.	Regarding the administration of the marketed tablets ^a ,	

2.4.1. If the child is not capable of swallowing his tablets, in order to administer the prescribed dose, you:	Crush the tablet	100%	(58/58)
2.4.1.1. If you crush the tablet, what do you mix it with? (open question)	- Split the tablet - Other - Water	28% 0% 98%	(16/58) (0/58) (57/58)
2.4.2. If the child is capable of swallowing his tablets, most of the time, you give the tablet:	- Fruit Juice - Apple Sauce - Milk - Syrup - Whole	3% 3% 2% 2% 63%	(2/58) (2/58) (1/58) (1/58) (36/57)
2.4.2.1. If splitting, it is because:	- Split - The prescribed dose requires to split tablet - The tablet is too big so the child can swallow it all - Other	37% 86% 67% 0%	(21/57) (18/21) 14/21 (0/21)
2.4.3. How do you split the tablet:	- Manually - W/a knife or tablet-splitter - Other	86% 23% 0%	(49/57) (15/57) (0/57)

Information support for the manipulation of oral solid dosage forms ^a		% and number of responses	
3			
3.1. Do you have at your disposal any information support helping you when manipulating oral drugs, regarding the validity or safety of these manipulations?	Yes	19%	(11/58)
3.1.1 If you have at your disposal any support tool for manipulation of oral drugs, these documents are:	- No - Documents specifically written for your needs - Online documents, Internet - Pharmacy unit - Other	81% 18% 54% 45% 0%	(47/58) (2/11) (6/11) (5/11) (0/11)
3.1.2. Do you often use these tools when you manipulate oral drugs?	Yes	36%	(4/11)
3.1.3. Is this tool adapted to your needs?	- No - Yes - No	64% 36% 45%	(7/11) (4/11) (5/11)

^aOnly participating nurses that replied to the item were comprised into the results.

^bOut of the 278 studied marketed capsules or tablets represented in Appendix B.

Appendix B. Description of the most frequently administered oral solid drugs in children under 6 years old in each participating paediatric ward. Drugs are named as their International Non-proprietary Name (INN) and given with their commercial name, formulation and size. The number of medicine course for each drug (N) is given as a percentage (%) of the total number of medicine courses of marketed oral solid dosage forms in the ward.

Drug (INN)	Commercial Name	Formulation	Mention of license for use in children in the SmPC	Size (mm)	Number of courses	% of n solid in the
Endocrinology & General Paediatrics						
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	"children of more than 10 kg"	8	18	27.3
Diazoxide	Proglidem 25 mg	capsule	new-born and children	17	5	7.6
Fludrocortisone	Flucortac 0.01 mg	divis. tablet	children over 2 yo	8	5	7.6
Phloroglucinol	Phloroglucinol 80 mg	orodisp. tablet	children ^a	10	2	3.0
Folic Acid	Speciafolidine 5 mg	coated tablet	none	6	2	3.0
Vitamin B12	Beflavine 10 mg	tablet	none	8	2	3.0
Total					34	51.5
Neurology & Epileptology						
Topiramate	Epitomax 15, 25 mg	capsule	children over 2 yo	19	8	11.8
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	children ^a	8	6	8.9
Vitamine B6	Becilan 250 mg	tablet	none	11	4	5.9
Hydrocortisone	Hydrocortisone 10 mg	divis. tablet	children ^a	8	3	4.4
Lamotrigine	Lamictal 5 mg	orodisp/chew. tablet	children ^a	8	3	4.4
Calcium Folate	Lederfoline 5 mg	tablet	children ^a	6	2	2.9
Carbamazepine	Tegretol 200 mg	coated divis. tablet	children ^a	12	2	2.9
Total					28	41.2
Nephrology & Rheumatology						
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	children ^a	8	11	13.6
Prednisone	Prednisone 5, 20 mg	div. orodisp. tablet	none	7	6	7.4
Amlodipine	Amlodipine 5 mg	capsule	none	15	4	4.9
Ciclosporine	Neoral 5, 50, 100 mg	capsule	children ^a	22	3	3.7
Losartan	Losartan 50 mg	divis. tablet	none	13	2	2.5
Total					28	32.1
Pulmonology						

Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	chil-dren ^a	8	51	51.0
Montelukast	Singulair 4, 5 mg	chew. tablet	chil-dren over 2 yo	8	11	11.0
Isoniazide	Rimifon 50, 100, 150 mg	tablet	chil-dren ^a	6	7	7.0
Spironolactone	Aldactone 25 mg	divis. tablet	chil-dren ^a	9	4	4.0
Prednisone	Prednisone 5 mg, 20 mg	divis. orodisp. tablet	none	7	3	3.0
Pyrazinamide	Pirilene 500 mg	divis. tablet	none	12	2	2.0
				Total	78	78.0
Hepatogastro-enterology						
Pantoprazole	Eupantol 20 mg	enteric coated tablet	none	10	6	23.8
Prednisone	Prednisone 5 mg, 20 mg	divis. tablet	chil-dren ^a	7	2	7.7
Prednisone	Cortancyl 1 mg	tablet	none	6	2	7.7
Phloroglucinol	Phloroglucinol 80 mg	orodisp. tablet	chil-dren ^a	10	1	3.8
Lansoprazole	Ogastro 15 mg	orodisp. tablet	none	10	1	3.8
Azathioprine	Imurel 25 mg, 50 mg	film-coated tablet	chil-dren ^a	6	1	3.8
				Total	13	50.0
Cardiology						
Spironolactone	Aldactone 25 mg	divis. tablet	chil-dren ^a	9	29	44.6
Chlorazepam	Tranxene 5 mg	capsule	none	17	5	2.6
				Total	34	52.3

Abbreviations: chew.: chewable; divis.: divisible; orodisp.: orodispersible; yo: years old.

^awithout any age or weight specification.

References

- ANSM, 2013. Management of Medication Errors Associated with the Use of Delivery Devices for Orally Ingested Liquid Drugs – the French Drug Agency. ANSM (Poster diffusé sur le site de l'ANSM) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf.
- Akram, G., Mullen, A.B., 2012. Paediatric nurses' knowledge and practice of mixing medication into foodstuff. *Int. J. Pharm. Pract.* 20 (3), 191–198.
- , A.B., 2015. s. *Int.* (2), 125–131.
- Arulanantham, K., Genel, M., 1978. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *J. Pediatr.* 93 (3), 515–516.
- Buck, M., Health, C., 2013. Alternative forms of oral drug delivery for pediatric patients. *Pediatr. Pharmacol.* 19 (3).
- J.C., Kriel, R.L., Jones-Saete, C.M., Ong, B.Y., Jancik, J.T., Remmel, R.P., 1992. *J. Pediatr.* 120 (4 Pt. 1), 634–638.
- Cram, A., Breitkreutz, J., Desset-Brethes, S., Nunn, T., Tuleu, C., I., European Paediatric Formulation, 2009. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int. J. Pharm.* 365 (1–2), 1–3.
- European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population—ICH. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. (Topic E 11 EMEA/CPMP/ICH/2711/99).
- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. (EMA/CHMP/PEG/194810/2005).
- European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products, 2013. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2).
- Fontan, J.E., Mille, F., Brion, F., Aubin, F., Ballereau, F., Benoit, G., Brunet, M.L., Braguier, D., Combeau, D., Dugast, P., Gerout, A.C., May, I., Meunier, P., Naveau-Ploux, C., Proust, V., Sandjee, F., Schlatter, J., Thebault, A., Vie, M., C. Groupe Pédiatrie de la Société Française de Pharmacie, 2004. Drug administration to paediatric inpatient. *Arch. Pediatr.* 11 (10), 1173–1184.
- M.W., Bean, J., Fidone, G.S., 1986. *Pediatrics* 78 (5), 952–953.
- Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., Stoltenberg, I., Fromke, C., Bosse, H.M., Breitkreutz, J., Meissner, T., 2013. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J. Pediatr.* 163 (6), 1728–1732. (e1721).
- Klingmann, V., Seitz, A., Meissner, T., Breitkreutz, J., Moltner, A., Bosse, H.M., 2015. Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates – a randomized controlled trial. *J. Pediatr.* 167, 893–896.
- Lajoie, A., Henin, E., Kassai, B., Terry, D., 2014. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 78 (5), 1080–1089.
- Lajoie, A., Valla, F.V., Kassai, B., EREMI Group, Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*
- Lajoie, A., Henin, E., Nguyen, K.A., Malik, S., Mimouni, Y., Sapori, J.M., Breant, V., Cochat, P., Kassai, B., 2016. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. *Int. J. Pharm.* 500 (1–2), 336–344.
- , , , , , , , Manrique Y.J., Lee D.J., Islam F., Nissen L.M., Cichero J.A., Stokes J.R., Steadman K.J., Crushed tablets: does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release?, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 17 (2) (2014) 207–219.
- i, D.M., 1997. *Pediatr. Clin. North Am.* 44 (1), 1–14.
- Michele, T.M., Knorr, B., Vadas, E.B., Reiss, T.F., 2002. Safety of chewable tablets for children. *J. Asthma* 39 (5), 391–403.
- M., , J.G., 1986. children. *Pediatrics* 77 (6), 850–852.
- Nunn, T., Williams, J., 2005. Formulation of medicines for children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59 (6), 674–676.
- Richey, R.H., Shah, U.U., Peak, M., Craig, J.V., Ford, J.L., Barker, C.E., Nunn, A.J., Turner, M.A., 2013. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr.* 13 (81), .
- Salunke, S., Hemenstall, J., Kendall, R., Roger, B., Mroz, C., Nunn, T., Tuleu, C., 2011. European paediatric formulation initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary—formulating better medicines for children. *Int. J. Pharm.* 419 (1–2), 235–239.
- Salunke, S., Giacoia, G., Tuleu, C., 2012. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1—a need assessment study. *Int. J. Pharm.* 435 (2), 101–111.
- , , , , Salunke S., Brandys B., Giacoia G. and Tuleu C., The STEP (Safety and toxicity of excipients for paediatrics) database: part 2—the pilot version. *Int. J. Pharm.* 457 (1) (2013) 310–322.
- Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T., Breitkreutz, J., 2012. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch. Dis. Child.* 97 (3), 283–286.
- Standing, J.F., Tuleu, C., 2005. Paediatric formulations—getting to the heart of the problem. *Int. J. Pharm.* 300 (1–2), 56–66.
- Van Riet-Nales, D.A., De Neef, B.J., Schobben, A.F., Ferreira, J.A., Egberts, T.C., Rademaker, C.M., 2013. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch. Dis. Child.* 98 (9), 725–731.
- Van Riet-Nales, D.A., Doeve, M.E., Nicia, A.E., Teerenstra, S., Notenboom, K., Hekster, Y.A., van den Bemt, B.J., 2014. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int. J. Pharm.* 466 (1–2), 44–51.
- Venables, R., Batchelor, H., Hodson, J., Stirling, H., Marriott, J., 2015. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *Int. J. Pharm.* 480 (1–2), 55–62.
- Wright, A.L., Stern, D.A., Kauffmann, F., Martinez, F.D., 2006. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson children's respiratory study. *Pediatr. Pulmonol.* 41.

ANNEXE 2 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE CARDIOLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service de Cardiologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM).

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à **l'administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu'**aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : amlodipine, amiodarone, bumétanide, captopril, fluindione, propranolol...

1. Selon vous, à **partir de quel âge** un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?

(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
- ☐ il vomit
- ☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
- ☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :

(NB : il n'existe **pas d'autre forme orale adaptée** pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: _____
- ☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui
- ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés:

Les questions suivantes concernent les 3 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

	Burinex® 1mg (bumétanide)	Aldactone® 25mg (spironolactone)	Tranxène® 5mg (chlorazépam)
	comprimé bi-sécable diamètre : 9 mm	comprimé bi-sécable diamètre : 9 mm	gélule longueur : 17 mm
			
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle)			
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles)	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ _____ _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ _____ _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ _____ _____
3. Pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

Concernant l'administration des comprimés du tableau précédant : Burinex, Aldactone

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat: _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale



Dans votre service, ces formes injectables administrées par voie orale sont principalement :
chlorure de potassium, chlorure de potassium, midazolam

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
- ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
 - ☐ Vomit
 - ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
- Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil d'information lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 3– QUESTIONNAIRE DES SERVICES D’ENDOCRINOLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service d'Endocrinologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis novembre 2013.

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à l'**administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu' **aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : hydrocortisone, propranolol, baclofène,...

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
- ☐ il vomit
- ☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
- ☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :
(NB : il n'existe **pas d'autre forme orale adaptée** pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: _____
- ☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

	Solupred® 5 et 20mg (prednisolone)	Proglicem® 25mg (diazoxide)	Phloroglucinol OROD® 80mg (phloroglucinol)
	comprimé orodispersible diamètre : 8 mm	gélule longueur : 17 mm	comprimé orodispersible diamètre : 10 mm
	 	 	 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle)			
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles)	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

2/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/2):

Les questions suivantes concernent les 3 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

	Flucortac® 50µg (fludrocortisone)	Beflavine® 10mg (vitamine B12)	Spéciafoldine® 5mg (acide folique)
	comprimé sécable longueur : 8 mm	comprimé enrobé diamètre : 8 mm	comprimé thermoformé diamètre : 6 mm
	 	 	 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle)			
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles)	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

3/5

Concernant l'administration des 3 comprimés du tableau précédant : Flucortac, Beflavine, Spéciafoldine

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avalier ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat : _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avalier ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avalier entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale



*Dans votre service, ces solutions injectables administrées par voie orale sont principalement .
chlorure de sodium, chlorure de potassium*

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
 - ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
 - ☐ Vomit
 - ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 4 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES D’HEPATO- GASTRO-ENTEROLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

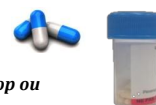
Service d'Hépatogastro-entérologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis décembre 2013.

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à l'**administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsque **aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : amlodipine, propranolol...

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
- ☐ il vomit
- ☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
- ☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :
(NB : il n'existe **pas d'autre forme orale adaptée** pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

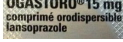
- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: _____
- ☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Phloroglucinol OROD® 80mg (phloroglucinol)	Ogastoro® 15mg (lansoprazole, IPP)	Imurel® 25 et 50mg (azathioprine)
comprimé orodispersible diamètre: 10 mm	comprimé orodispersible diamètre: 10 mm	comprimé pelliculé diamètre: 6 mm
 	 	 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an 5 ans 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

2/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Eupantol® 20mg (pantoprazole, IPP)	Prednisone Arrow® 5 et 20 mg (prednisone)	Cortancyl® 1mg (prednisone)
comprimé enrobé gastro-résistant longueur: 10 mm	comprimé sécable diamètre: 7 mm	comprimé diamètre: 6 mm
 		 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an 5 ans 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

3/5

~ 107 ~

Concernant l'administration des 6 comprimés du tableau précédant :

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat: _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange dans un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale

Dans votre service, ces gélules sont principalement :
chlorure de potassium, Midazolam...



1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
- ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
 - ☐ Vomit
 - ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
- Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 5 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE NÉPHROLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service de Néphrologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis novembre 2013.

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à l'**administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu'**aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : amlodipine, carbonate de calcium, losartan...

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :
(NB : il n'existe pas d'autre forme orale adaptée pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre : _____
☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Solupred® 5 et 20mg (prednisolone)	Amlodipine® 20mg (amlodipine)	Neoral® 10, 50 et 100mg (ciclosporine)
comprimé orodispersible diamètre: 8 mm 	gélule longueur: 15 mm 	capsule molle diamètre: 22 mm 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an 5 ans 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

2/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Losartan® 50mg (losartan)	Prednisone Arrow® 5 et 20mg (prednisone)	Cortancyl® 1mg (prednisone)
comprimé pelliculé sécable longueur: 13 mm 	comprimé sécable diamètre: 7 mm 	comprimé diamètre: 6 mm 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an 5 ans 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

3/5

~ 112 ~

Concernant l'administration des comprimés des tableaux précédant :

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat: _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale



Dans votre service, ces solutions injectables administrées par voie orale sont principalement :
chlorure de potassium, chlorure de sodium, gluconate de calcium...

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
- ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
 - ☐ Vomit
 - ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
- Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 6 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE NEUROLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service de Neurologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis novembre 2013.

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à l'**administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu'**aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : amlodipine, propranolol...

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :

(NB : il n'existe **pas d'autre forme orale adaptée** pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: _____
☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/3):

Les questions suivantes concernent les 9 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Epitomax® 15mg (topiramate)

gélule
longueur : 19 mm



Adcirca® 20mg (tadalafil)

comprimé pelliculé
longueur : 15 mm

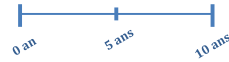


Becilan® 250mg (vitamine B6)

comprimés
diamètre : 11 mm



1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car :
(plusieurs réponses possibles)

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

3. Pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/3):

Les questions suivantes concernent les 9 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Lederfoldine® 5mg (folinate de Calcium)

comprimé
diamètre : 6 mm



Solupred® 5 et 20mg (prednisolone)

comprimé orodispersible
diamètre : 8 mm



Sabril® 500mg (vigabatrin)

comprimé pelliculé
longueur : 19 mm



1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car :
(plusieurs réponses possibles)

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

3. Pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

3/6

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (3/3):

Les questions suivantes concernent les 9 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Tegreto® 200mg (carbamazépine)

comprimé pelliculé sécable
longueur : 12 mm



Hydrocortisone RSI® 10mg (hydrocortisone)

comprimé sécable
diamètre : 8 mm



Lamictal® 5mg (lamotrigine)

comprimé à croquer ou dispersible
longueur : 8 mm



1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car :
(plusieurs réponses possibles)

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

- ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache
☐ il vomit
☐ il fait des fausses routes
☐ Autre : _____

3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

- ☐ oui
☐ non

4/6

Concernant l'administration des comprimés des tableaux précédant :

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat: _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale



Dans votre service, ces formes injectables administrées par voie orale sont principalement :
chlorure de potassium, midazolam

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
 - ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
 - ☐ Vomit
 - ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 7 – QUESTIONNAIRE DES SERVICES DE PNEUMOLOGIE

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans



ansm

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service de Pneumologie pédiatrique



Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis novembre 2013.

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à **l'administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.

Administration des gélules préparées par la pharmacie



Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu'**aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : amlodipine, propranolol, bosentan, bétacarotène...

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)



2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (plusieurs réponses possibles):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
- ☐ il vomit
- ☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
- ☐ Autre : _____

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :
(NB : il n'existe pas d'autre forme orale adaptée pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

- ☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: _____
- ☐ Autre : _____

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

- ☐ oui ☐ non

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/2):

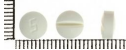
Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Solupred® 5 et 20mg (prednisolone)	Aldactone® 25mg (spironolactone)	Singulair® 4mg (montelukast)
comprimé orodispersible diamètre : 8 mm 	comprimé bi-sécable diamètre : 9 mm 	Comprimé à croquer côté : 8 mm 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an — 5 ans — 10 ans 0 an — 5 ans — 10 ans 0 an — 5 ans — 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

2/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

Rimifon® 50mg (isoniazide)	Prednisone Arrow® 5 et 20mg (prednisone)	Pirilène® 500mg (pyrazinamide)
comprimé diamètre : 6 mm 	comprimé sécable diamètre : 7 mm 	comprimé diamètre : 12 mm 
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? (Mettez une croix sur l'échelle) 0 an — 5 ans — 10 ans 0 an — 5 ans — 10 ans 0 an — 5 ans — 10 ans		
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : (plusieurs réponses possibles) ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____ ☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____		
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé? ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non ☐ oui ☐ non		

3/5

~ 123 ~

Concernant l'administration des comprimés des tableaux précédant :

1. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :

☐ Vous écrasez le comprimé :

Dans quoi diluez-vous le broyat: _____

☐ Vous coupez le comprimé

☐ Autre : _____

2. Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :

Le plus souvent, donnez-vous :

☐ le comprimé entier

☐ le comprimé coupé, car (*plusieurs réponses possibles*) :

☐ la dose prescrite nécessite de couper le comprimé

☐ le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier

☐ Autre : _____

3. Comment coupez-vous les comprimés :

☐ manuellement

☐ avec un couteau

☐ avec un coupe-comprimé

☐ Autre : _____

4. Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins

☐ un document en ligne, un site internet

☐ la pharmacie

☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale



Dans votre service, ces solutions injectables administrées par voie orale sont principalement :
chlorure de potassium, chlorure de sodium ...

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

- ☐ Facile
- ☐ Difficile car l'enfant (*plusieurs réponses possibles*) :
- ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
- ☐ Vomit
- ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

- ☐ Directement
- ☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment
- Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____
- ☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

- ☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

- ☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

- ☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

- | | | |
|------------|--|---------------------------------------|
| 5.1. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.2. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |
| 5.3. _____ | ☐ contre-indiquée | ☐ déconseillée |

ANNEXE 8 – POSTER
D'ILLUSTRATION DE L'ARTICLE
SOUMIS AU CONGRES DE
L'EHAP

Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses

¹AC Walch, ¹J Berthiller, ¹B Abel, ²E Henin, ³X Dode, ²B Kassai, ²A Lajoinie, ¹E EREMI group.

¹Hospices Civils de Lyon- Mother-Child Hospital, Clinical Investigation Centre CIC INSERM 1407- EPICIME, Bron Cedex, France; ²Hospices Civils de Lyon- Mother-Child Hospital/Claude Bernard Lyon1 University, Clinical Investigation Centre CIC INSERM 1407- EPICIME- UMR CNRS 5558- Laboratoire de Biométrie Et Biologie Evolutive LBBE, Bron Cedex, France;

³Hospices Civils de Lyon- Groupement Hospitalier Est, Department of Pharmacy, Bron Cedex, France

Background: The administration of oral formulations in children is challenging for paediatric nurses who face these matters in their daily practice. Available formulations are often not adapted for children younger than 6, leading to manipulation of formulation and off-license administration.

Purpose: This survey was conducted using an interview of paediatric nurses on the administration practices causing issues in children younger than 6 years old: extemporaneous capsules, marketed solid dosage forms (i.e., capsules, tablets), and solution for injection via the oral route. We also enquired on information tools available to validate drug manipulations.

Material and Methods: Data on oral drug prescriptions to children hospitalized in the Mother & Child Hospital (HFME, Lyon, France) were provided by the EREMI study (Relationship between adverse drug reactions and off-label and unlicensed drug use in hospitalised children. French Medicine Agency funding; Clinical Centre of Paediatric Investigations of HFME).

RESULTS

FROM THE INTERVIEW
59 questionnaires were collected:

- ✓ 10 in Endocrinology & General Paediatrics
- ✓ 5 in Neurology
- ✓ 19 in Cardiology
- ✓ 5 in Nephrology & Rheumatology
- ✓ 10 in Pulmonology
- ✓ 10 in Hepatogastro-enterology

ORAL DOSAGE FORM PRESCRIBED DURING THE 6-MONTH PERIOD

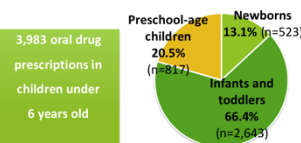


Figure 1: Age repartition of children in our study

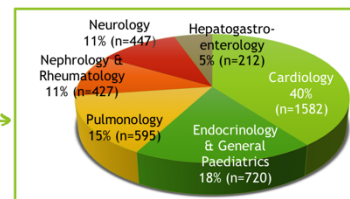


Figure 2: Repartition of oral dosage forms administrations in the different wards.

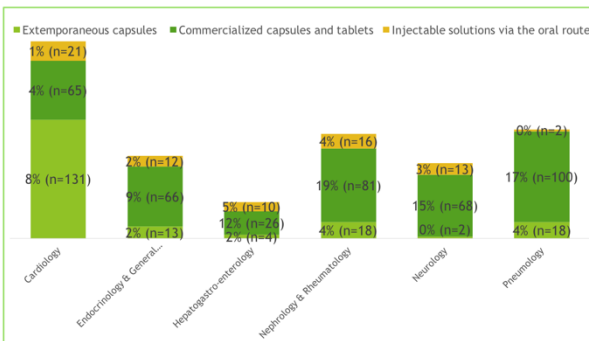


Figure 3: Number of prescriptions for the problematic oral formulations in every ward

Part 2: The administration of commercialized capsules and tablets.

% and number of responses	
2.1. From what age a child is capable of swallowing his capsules or tablets?	7.3±1.8 years
2.2. Below this age, the child is not capable of swallowing capsules or tablets because:	
• Child refusal	0.85 248/292
• Child vomiting	0.25 72/292
• Inhalation injuries	0.6 159/292
2.3. Do you think children under the age of 6 get their treatment properly with their capsules or tablets?	No 0.4 114/287
2.4. Regarding the administration of commercialized tablets:	
2.4.1. If the child is not capable of swallowing his tablets, in order to administer the prescribed dose, you:	
• Crush the tablet	1 58/58
• Cut the tablet	0.28 16/58
2.4.2. If the child is capable of swallowing his tablets, most of the time, you give the tablet:	
• Whole	0.63 36/57
• Cut	0.37 21/57
2.4.3. How do you cut the tablet:	
• Manually	0.86 49/57
• W/ a knife or tablet-Splitter	0.23 15/57

Part 1: Extemporaneous preparations

% and number of responses	
1.1. From your experience, from what age a child is capable of swallowing his capsules?	7.7±1.7 years
1.2. From your experience, below this age, the child is not capable of swallowing his capsules, because of:	
• Child refusal	0.85 50/59
• Inhalation injuries	0.59 35/59
• Child vomiting	0.25 15/59
1.3. If the child is not capable of swallowing his capsules, what do you do?	
• Open the capsules	0.98 58/59
1.4. In general, do you think that children below 6 years of age get their treatment properly (right dose at the right time) with extemporaneous capsules?	
• No	0.33 19/57
• Yes	0.67 38/57

Part 3: Manipulation of oral dosage forms

19% (11/58) of the surveyed nurses have an information tool to guide them in their manipulation



Figure 4: Information tools at the disposal of the 11 responsive nurses

Part 4: Administration of injectable solutions by the oral route.

% and number of responses	
4.1. Administration of these solutions to children of less than 6 years of age is:	
• Easy	15% 09/59
• Difficult	85% 50/59
4.2. How do you administer injectable solutions:	
• Directly	56% 51/59
• Mixing w/food/drink	46% 27/59
• Other	5% 03/59
4.3. In general, do you think children of less than 6 years get their treatment properly (right dose and time) with injectable solutions by the oral route?	
• Yes	57% 33/58
• No	43% 25/58
4.4. Do you have at your disposal information tool to guide you through administration of injectable solutions by the oral route?	
• Yes	18% 10/57
• No	82% 47/57

Conclusion: Adapting our questionnaire to each ward based on the most commonly administered oral drugs in each ward, we provide precise information on the administration practice in hospitalized children and issues faced by paediatric nurses. This survey study highlights the nature and occurrence of manipulations that lead to off-label administration of solid oral drugs to children. The necessity to help nurses to be able to make professional judgments about manipulations and off-label administrations has been raised.

ANNEXE 9 : GRAPHICAL ABSTRACT DE L'ARTICLE

ANNEXE 10 : EXTRAIT DE LA
LISTE REGIONALE OMEDIT
HAUTE-NORMANDIE DES
MEDICAMENTS PER OS
CONCERNANT L'ECRASEMENT
DES COPRIMES ET
L'OUVERTURE DES GELULES²⁸



METHODOLOGIE

Cette liste régionale est à adapter au livret thérapeutique de votre établissement et à valider par la sous-commission de la CME chargée de la politique des médicaments et des dispositifs médicaux (COMEDIMS ou équivalent). Elle sera remise à jour régulièrement.
S'il vous manque des informations ou si vous avez besoin d'administrer un médicament non listé, **contactez la pharmacie de votre établissement.**

Afin de construire cette liste régionale, les documents élaborés par les établissements de notre région ou d'autres régions datant de 2003 à 2010 ont été recensés.

11 listes parmi les plus récentes ont finalement été prises en compte et ont fait l'objet d'une confrontation ligne à ligne afin de vérifier leur concordance ou de détecter des discordances. En cas d'avis divergent sur un médicament ou d'un médicament mentionné dans une seule liste, les différents laboratoires ont été contactés afin de recueillir leurs recommandations écrites.

Au total, 713 spécialités ont été répertoriées, correspondant aux formes princeps majoritairement. Le document régional mentionne le nom de la spécialité et la forme galénique, les recommandations d'ouverture et de broyage sous formes de pictogrammes, les alternatives proposées et un niveau de preuve indiquant le nombre de sources concordantes sur le nombre total de sources ainsi que les données transmises par les laboratoires.

Pour certaines spécialités, aucun pictogramme n'est proposé puisque les listes n'étaient pas toutes concordantes et que le laboratoire ne nous a pas permis de trancher : les éléments à notre disposition sont néanmoins écrits et la décision quant à un broyage possible ou une ouverture possible sera à prendre en interne dans l'établissement.

Légende:



Dissolution possible dans de l'eau (= D)



Ne pas ouvrir les capsules (= C)



Ne pas ouvrir les gélules (= NO)



Ouverture possible des gélules (=O)



Ne pas écraser les comprimés (= NE)



Ecrasement possible des comprimés (= E)

Les lettres D; C; NO; O; NE; E correspondant chacune à une recommandation sont dissimulées derrière chaque image afin de vous permettre de réaliser des tris par type de recommandations. Par exemple : si vous recherchez toutes les spécialités dispersibles vous pouvez faire un tri dans la colonne recommandations en affichant tous les "D".



Liste régionale des médicaments per os
concernant l'écrasement des comprimés et
l'ouverture des gélules

Spécialité	Formes galéniques	Recommandations	Remarque, explication	Alternative	Pertinence	Commentaire labo
Abilify 10 et 15mg	Comprimé orodispersible		Laisser fondre sous la langue ou dans un verre d'eau	-	3 oui/3 + labo	Possibilité de la dissoudre dans l'eau et de boire la suspension
Abilify 5mg, 10 et 15mg	Comprimé			Forme orodispersible	2 oui/4 + labo	Pas d'écrasement ni de sécabilité mentionnés dans l'AMM
Actifed rhume	Comprimé		D'après le RCP "à avaler tel quel avec une boisson (eau, lait, jus de fruit)"		1 non/1 + labo	Dans l'absolu : oui mais on ne peut pas garantir l'absence d'interactions entre le comprimé écrasé et le support dans lequel on ajoute le cp écrasé. Il n'y a pas de problème si le support utilisé est de l'eau.
Actiskenan 5mg, 10mg, 20mg et 30mg	Gélule		Stupéfiants. Ne pas écraser les granules. Mélanger avec aliment semi solide (compote)	-	10 oui/10	
Actonel 5mg et 35mg	Comprimé pelliculé		Ne pas croquer. A administrer à distance des repas. Ne pas s'allonger dans les 30 min suivant la prise. Ne pas administrer le comprimé écrasé sans sonde car risque d'oesophagite	Protelos 2g, granulés pour susp buv en sachet	6 non/6	
Aetos-15-mg et 30-mg	Comprimé		Retrait de commercialisation		3 oui/4 + labo	Absence d'étude mais galénique ne s'opposant pas à cp non-gastro-résistant et non-LP
Acutix 20mg/12,5 mg	Comprimé pelliculé sécable			Autre IEC+ diurétique: Zestoretic comp	1 non/1 + labo	Aucune étude
Acutel 5 et 20 mg	Comprimé enrobé sécable			Autre IEC: Zestril 20mg comp	1 non/1 + labo	Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique, la stabilité, l'efficacité ou la tolérance des cps écrasés ou pilés puis mélangés dans de l'eau ou dans d'autres diluants (compote de pomme, autres aliments). Donc pas de recommandations de la part du laboratoire.
Adalate 10mg	Capsule molle		Ne pas ouvrir. Ne pas croquer. Principe actif photosensible à Administration immédiate. Prise à distance des repas.	Nifedipine 1mg/0.4ml, sol buv en goutte	2 non/3 + labo	aucune étude pour confirmer que la pharmacocinétique serait inchangée
Adalate LP 20mg	Comprimé à libération prolongée		Prise à distance des repas	Nifedipine 1mg/0.4ml, sol buv en goutte	2 non/2 + labo	non
Adancor 10mg, 20mg	Comprimé sécable			-	6 oui/6 + labo	Il est possible de broyer les cp, cependant n'ayant pas de données de stabilité après broyage, ceci est à faire de manière extemporanée
Adiazine 500mg	Comprimé			-	3 oui/3	
Adavance 70mg/2800 UI et 70mg/5600 UI	Comprimé		PA irritant pour les muqueuses buccales et oesophagiennes		2 non/2	
Aérius	Comprimé pelliculé		Avaler le comprimé avec de l'eau au moment ou en dehors des repas.	Aerius 0.5mg/ml, sirop, fl. de 150ml	3 oui/6 + labo	L'écrasement est possible et la poudre peut être administrée dans la sonde entérale. Cp pelliculé afin de masquer le goût. Il existe une alternative par une solution buvable.
Akineton LP 4 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée			Autre Anticholinergique Antiparkinsonien: Artane buvable	5 non/5	
Aldactazine 25mg/15mg	Comprimé enrobé sécable		A administrer au cours ou en fin de repas. Eviter l'administration en fin de journée.	-	6 oui /8+ labo	Aucune étude n'a été menée donc le labo n'a pas de recommandation à proposer
Aldactone 25, 50 et 75 mg	Comprimé pelliculé sécable		Goût très désagréable Mettre en suspension dans un liquide.		8 oui/8 + labo	Possibilité d'administrer en suspension dans un liquide (sirop ou solution de méthyl-cellulose) des cp de 25mg pour les enfants de moins de 6 ans. Pas d'étude cliniques menées avec des cp broyés mis en gélules.
Aldalix 50 mg/20 mg	Gélule			Spironolactone+ Diurétique hypokaliémiant: Aldactazine comp	1 non/2 + labo	Aucune étude n'a évalué la pharmacocinétique, la stabilité, l'efficacité ou la tolérance après ouverture donc le labo n'a pas de recommandation à proposer
Aldomet 250mg et 500mg	Comprimé pelliculé		Principe actif photosensible à Administration immédiate	-	2 oui/2	
Alepsal 15, 50, 100 et 150 mg	Comprimé		mélanger avec un aliment Très dur à écraser		2 oui/2	
Alkeran 2mg	Comprimé pelliculé		Produit cytotoxique Ne pas croquer	-	3 non/3	

RCP du
06/06/2011



Liste régionale des médicaments per os
concernant l'écrasement des comprimés et
l'ouverture des gélules

Alkonatrem	Gélule		La poudre peut être mélangée à des aliments pour l'administration		1 oui/2 + labo	ouverture possible
Allopurinol 100mg, 200, 300 mg	Comprimé		Administrer avec boisson ou aliment	-	4 oui/4 + labo	oui
Alpress LP 2,5mg et 5mg	Comprimé LP osmotique		D'après le RCP ne pas casser, ni broyer, ni mâcher	Autre alpha 1 bloquant: Eupressyl 30mg ou 60mg ou Minipress 1mg et 5mg, comprimé	6 non/6	
Altéis 20mg	Comprimé pelliculé		-	autres sartans: Atacand, Aprovel	1non/1 + labo	Absence d'étude de biodisponibilité donc non recommandé par le labo
Amarel 1, 2, 3 et 4 mg	Comprimé		D'après le RCP "les cps sont à avaler entiers avec un peu de liquide."		5 oui/5	
Amlor 5mg et 10mg	Gélule		Ne pas écraser le contenu	-	9 oui/9 + labo	Etude ayant montré une absorption similaire entre la prise sous forme de gélule ou en solution dans l'eau distillée mais l'emploi par une voie d'administration autre que l'AMM est non préconisé par le labo
Amox-ac clavulanique 500mg /62,5mg	Comprimé pelliculé		De préférence en début de repas	Augmentin 500/62,5mg, susp buv, sachet	7 non/7 + labo	interdit d'écraser les comprimés
Anafranil 10 et 25mg	Comprimé enrobé				3 oui/5 + labo	Si aucune autre alternative n'est possible et que l'état du malade le nécessite seules les formes Cp enrobés à 25 ou 10 mg peuvent être écrasées
Anafranil 75mg	Comprimé pelliculé sécable			utiliser Anafranil 10 ou 25 mg	5 non/5 + labo	Risque de modifier la pharmacocinétique car cp pelliculé à matrice
Anadron 150 mg	Comprimé				2 oui/2	
Anausin métoclopramide LP 15mg	Comprimé à libération prolongée		Forme LP. Ne pas croquer, ne pas écraser		1 non/1	pas d'info labo mais forme LP
Ancotil 500mg	Comprimé sécable				1 oui/1	Le labo ne peut recommander le fait de broyer les comprimés, dans la mesure où cela n'est pas validé par leur AMM. Néanmoins dans les cas exceptionnels où il est impossible de faire autrement, il est alors important d'éviter les phénomènes d'échauffement lors du broyage. De plus, ne disposant pas de donnée de stabilité dans ces conditions, il convient de ne pas réaliser ces préparations à l'avance, et d'éviter toute contamination.
Androcur 50mg et 100mg	Comprimé sécable		-	-	7 oui/7+labo	
Ansapipine 150mg	Gélule		-	-	2 oui/2 + labo	Pas de données concernant l'ouverture des gélules. Si l'administration par voie orale de la forme galénique modifiée est envisagée, seule une faible différence de la pharmacocinétique et de l'absorption de l'Ansapipine devrait être observée, le site d'absorption restant le même. L'ouverture des gélules devra cependant être réalisée juste avant l'administration, car pas de données de stabilité dans ces conditions d'utilisation. La rifabutine étant difficilement soluble dans l'eau, mélanger la poudre avec un aliment (ex: compote de pomme).
Aotal 333mg	Comprimé gastro-résistant		A jeun	-	9 non/9	
Apranax 550 et 750mg	Comprimé enrobé (sécable uniquement pour le 550mg)		A administrer au cours ou en fin de repas. Goût très amer, irritation de la gorge.	Apranax 500mg, granulés pour susp buv, sachet	2 non/3+labo	Aucune étude car existe une forme buvable
Aprovel 75mg, 150mg et 300mg	Comprimé pelliculé		-	-	7 oui/8 + labo	pas dans l'AMM mais rien ne s'oppose d'un point de vue galénique mais aucune donnée de bioéquivalence ou de stabilité
Aptivus 250mg	Capsule molle		Produit cytotoxique Ne pas croquer	-	1 non/1 + labo	Contient une solution liquide et huileuse. Ne pas ouvrir les capsules.
Arava 20 et 100mg	Comprimé pelliculé		Ne pas croquer	-	2 non/2 + labo	Aucune étude, PA toxique (toxicité limitée par l'enrobage) et très sensible à l'humidité
Arcalion	Comprimé enrobé				labo	peut être administré en suspension après broyage, la cinétique sera peu modifiée
Arestal 1mg	Comprimé			Préférer l'Imodium susp buvable ou lyoc	1 oui/1 + labo	Pas d'étude de biodisponibilité donc on ne peut prévoir son efficacité après écrasement bien qu'il s'agisse d'un cp nu sans enrobage.
Aricept 5mg et 10mg	Comprimé orodispersible		A placer sur la langue avec ou sans eau	-	5 oui/5	
Aricept 5mg, 10 mg	Comprimé pelliculé			Préférer les comprimés orodispersibles	3 oui/3	

RCP du 10/08/2011

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.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard

Lyon 1 est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une recherche de similitudes.

WALCH Anne-Claire	
L'ADMINISTRATION DES FORMES ORALES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 6 ANS. -ENQUETE AUPRES DES INFIRMIERES PEDIATRIQUES DE L'HOPITAL FEMME-MERE-ENFANT DE LYON-	
Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 135 pages	
RESUME Cette étude s'intéresse pour la première fois aux pratiques courantes des infirmières dans l'un des plus gros hôpitaux pédiatriques et aux problèmes qu'elles rencontrent lors de l'administration des formes orales aux enfants de moins de 6 ans, en se basant sur les formes médicamenteuses et spécialités les plus prescrites dans chaque service étudié. Nous avons élaboré notre questionnaire sur la base de l'étude EREMI (Septembre 2013-Février 2015), une étude de l'ANSM qui a établi les formes galéniques les plus prescrites aux enfants de moins de 6 ans, dans chacun des six services de pédiatrie, pendant une période de 6 mois. Les questionnaires ont été distribués aux infirmières de ces six services de pédiatries : endocrinologie, cardiologie, néphrologie, pneumologie et gastro-entérologie. Chaque question concerne les pratiques courantes et opinions des infirmières sur leurs manipulations au quotidien des formes orales avant l'administration à la population pédiatrique. D'après les infirmières, seulement les enfants de plus de 7 ans étaient capables d'assimiler correctement les gélules et les comprimés. Plus d'un tiers d'entre elles ont déclaré que le traitement n'était pas bien administré aux enfants de moins de 6 ans lorsqu'il s'agissait de gélules en préparation magistrale ou de spécialités comprimés ou gélules. Cette étude soulève les inquiétudes des infirmières face au risque de choc lors de l'administration de formes solides aux jeunes enfants. La manipulation des formes orales concerne la majorité de la population pédiatrique, incapable d'avaler des solides, mais aussi celle qui en est capable, pour simplifier l'avalement.	
MOTS CLES	Administration des formes orales Pédiatrie Acceptabilité Pratique d'administration des infirmières
JURY	Pr Gilles Aulagner Dr Audrey Lajoinie Dr Marie-Christine Moreau
DATE DE SOUTENANCE	Jeudi 1 ^{er} Septembre 2016
ADRESSE DE L'AUTEUR	78 cours Eugénie – 69003 Lyon