

RISQUES DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES EN PÉDIATRIE

ROSEN C (1), JACQUEMART C (1), CHARLIER C (1, 2), BEGHETTI M (3), SEGHAÏE M-C (1)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) vasoréactive chez l'enfant est une forme d'HTAP idiopathique qui répond au test de vasoréactivité au monoxyde d'azote (NO) par une diminution significative des pressions et résistances vasculaires pulmonaires. Le traitement de choix de cette forme d'HTAP est l'administration d'antagonistes des canaux calciques (ACC) par voie orale. Ce traitement entraîne une vasodilatation artérielle pulmonaire, elle-même étroitement dépendante de la prise adéquate du médicament. Chez les enfants en croissance, la dose du médicament doit être adaptée au poids. De façon générale, en l'absence de préparation à faible dose disponible dans les laboratoires pharmaceutiques, l'utilisation de formulations officinales devient obligatoire. De la prescription à l'administration, en passant par la transcription et la préparation, de nombreuses erreurs humaines et techniques peuvent survenir qui peuvent impacter la morbi-mortalité de l'enfant. Nous rapportons le cas d'une adolescente avec HTAP vasoréactive chez qui une erreur de préparation magistrale avec sous-dosage de l'ACC a conduit à une décompensation cardio-vasculaire aiguë et discutons de mesures préventives potentielles.

MOTS-CLÉS : *Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique vasoréactive - Erreurs médicamenteuses - Préparations magistrales - Sous-dosage - Antagonistes calciques*

RISKS OF MAGISTRAL PREPARATIONS IN PEDIATRICS

SUMMARY : Vasoreactive pulmonary arterial hypertension (PAH) in children is a form of idiopathic PAH that responds to vasoreactive testing with nitric oxide (NO) by a significant decrease of pulmonary vascular resistances and pressure. Oral calcium channel antagonists (CCA) that allow pulmonary arterial vasodilation are the treatment of choice. The therapeutic effect is strongly depending on adequate drug intake. In growing children, drug dose must be adapted to weight. In case of unavailability of low-dose pharmaceutical preparations, officinal formulations become mandatory. Official formulations may be related to a multitude of errors at different steps including prescription, transcription, preparation and administration. This may have life-threatening consequences for the child. To illustrate this, we report a case of a compounding error with underdosage of CCA, leading to acute cardiovascular failure in an adolescent with vasoreactive PAH.

KEYWORDS : *Vasoreactive idiopathic pulmonary hypertension - Medication errors - Officinal formulations - Underdosage - Calcium antagonists*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) vasoréactive est une forme rare d'HTAP. Cette dernière appartient au groupe de l'HTAP pré-capillaire et est définie, sur le plan hémodynamique, par la présence d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 20 mmHg au repos avec pression capillaire pulmonaire ≤ 15 mmHg et résistances vasculaires pulmonaires ≥ 2 unités Wood (1). Cette pathologie peut être rencontrée dès le jeune âge.

Le diagnostic de la forme vasoréactive est posé sur base du test aigu réalisé lors du cathétérisme cardiaque et l'administration d'un vasodilatateur pulmonaire de courte durée d'action comme le monoxyde d'azote (NO) inhalé. La vasoréactivité est prouvée par la chute des résistances artérielles pulmonaires conduisant à la diminution de la pression pulmonaire moyenne

(mPAP) ≥ 10 mmHg, la mPAP étant < 40 mmHg et le débit cardiaque restant inchangé ou augmenté selon les critères de Sitbon (1, 2).

Les antagonistes des canaux calciques (ACC) sont le traitement de choix de cette forme d'HTAP permettant de maintenir les résistances artérielles et pressions pulmonaires à un niveau normal et, dès lors, d'améliorer considérablement le pronostic des patients concernés (3). Toutefois, en raison de la courte durée d'action des molécules utilisées, la réponse clinique au traitement est étroitement dépendante, outre une posologie régulièrement adaptée au poids de l'enfant, de sa prise régulière au cours du nyctémère. Le traitement est maintenu au long de la vie, dès lors que les contrôles hémodynamiques confirment le maintien de la vasoréactivité à moyen et long termes (2).

La réponse aiguë au traitement, tant sur le plan hémodynamique que clinique, implique *a contrario* le retour à une vasoconstriction pulmonaire sévère symptomatique dès l'arrêt du traitement.

De façon générale, le manque d'adaptation des traitements médicamenteux à la population pédiatrique rend obligatoire l'utilisation de formulations officinales chez les enfants. De la prescription à l'administration, en passant par la transcription et la préparation, une multitude d'erreurs, impliquant différents acteurs, peuvent survenir (4). Pour illustrer ce point, nous rapportons un cas d'erreur de préparation avec sous-dosage de ACC, conduisant à une

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Toxicologie clinique, médicolegale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.
(3) Unité de Cardiologie pédiatrique, HUG Genève, Suisse.

décompensation aiguë d'une HTAP vasoréactive chez une jeune adolescente.

ILLUSTRATION DE LA PROBLÉMATIQUE

La patiente âgée de 12 ans est suivie en cardiologie pédiatrique pour hypertension artérielle pulmonaire vasoréactive. Elle est, au moment de son admission, traitée efficacement par diltiazem à la dose de 100 mg 3x/jour, soit 7,5 mg/kg/jour en préparation magistrale.

La patiente se présente aux urgences, accompagnée de ses parents pour malaises itératifs depuis une semaine avec palpitations, pâleur, faiblesse et perte de connaissance brève, de récupération rapide. Les symptômes sont apparus initialement lors du trajet en voiture pour se rendre en montagne (altitude : 1.200 mètres). Lors du voyage de retour, la patiente présente des épisodes de vertiges avec dyspnée, palpitations à l'effort léger et brève perte de connaissance, motivant une demande d'examen aux urgences.

Lors de l'anamnèse, la jeune fille assure avoir pris son traitement régulièrement. Les parents mettent en avant que la dernière préparation magistrale a été réceptionnée peu avant le départ en vacances. Connaissant parfaitement la dépendance de l'enfant vis-à-vis du traitement, ils constituent, par mesure de sécurité, deux lots contenant chacun suffisamment de gélules pour couvrir les besoins lors du séjour à l'étranger au départ du mélange des deux préparations magistrales.

L'examen clinique montre une tachycardie sinusale sans autre anomalie, en particulier absence de signes d'insuffisance droite. L'échographie cardiaque montre une dilatation de l'oreillette et du ventricule droits, une dysfonction systolique du ventricule droit ainsi qu'une augmentation de niveau systémique de la pression pulmonaire systolique estimée à 90 mmHg. Six mois auparavant, cette pression était de 55 mmHg.

La biologie sanguine révèle une augmentation des enzymes cardiaques, avec des concentrations de troponine I à 29,80 ng/L (normale < 0,2 µg/L) et du N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide type B (NT-proBNP) à 2.268 ng/L (normale : 12-214 ng/L), alors que le taux sanguin de NT-proBNP était à 69 ng/L un an plus tôt.

Au vu de la dégradation hémodynamique de la patiente, l'équipe médicale décide d'un transfert vers les soins intensifs. À son admission, la patiente est stabilisée hémodynamiquement avec soutien par oxygène et NO inhalés et

ventilation non invasive. Le traitement médicamenteux par diltiazem amené du domicile est poursuivi.

Durant l'hospitalisation, un sevrage accidentel de la ventilation non invasive et du NO inhalé se solde par une crise d'HTAP sévère qui provoque une décompensation cardio-circulatoire et une asystolie. Après réanimation efficace, un support hémodynamique est débuté par noradrénaline. Par ailleurs, la patiente reçoit un traitement vasodilatateur pulmonaire par prostacycline intra-veineuse à la dose de 2 ng/kg/minute. La décision est finalement prise de mise sous ECMO («ExtraCorporeal Membrane Oxygenation») véno-artérielle fémorale par voie percutanée, ce qui permet une amélioration progressive de la fonction cardiaque. Le traitement par diltiazem interrompu lors de la phase de réanimation est rapidement repris et est majoré à 200 mg 3x/jour, sans réponse favorable. Pour rappel, la préparation apportée par les parents du domicile est utilisée jusqu'à épuisement. Une nouvelle préparation ordonnée par le service sera introduite par la suite.

Une modification de la forme de l'hypertension artérielle avec diminution, voire perte de la vasoréactivité est suspectée. Pour cette raison, le traitement est élargi avec instauration de sildénafil 20 mg 3x/jour (un inhibiteur de la phosphodiesterase 5) et bosentan 62,5 mg 2x/jour (un antagoniste des récepteurs à l'endothéline). Le sevrage de l'ECMO est réalisé après 7 jours puis celui du traitement par prostacycline (dont la dose avait été augmentée jusqu'à 9 ng/kg/minute) après 24 jours. Ce n'est néanmoins qu'après introduction de la nouvelle préparation de diltiazem délivrée par la pharmacie de l'hôpital que la patiente s'améliore rapidement, permettant le retour au domicile sous diltiazem 3 x 200 mg/jour, sildénafil 3 x 20 mg/jour et bosentan 2 x 62,5 mg/jour.

Devant le doute soulevé par les parents quant à la qualité de la préparation réceptionnée avant le départ en vacances, l'analyse du mélange de gélules est demandée à notre laboratoire de Toxicologie. Cette analyse montre que la plupart des gélules contiennent 10 mg de diltiazem au lieu de 100 mg.

Deux mois plus tard, un nouveau cathétérisme cardiaque met en évidence une hypertension artérielle pulmonaire légère sous trithérapie. La PAPm mesurée sous anesthésie est de 33 mmHg et diminue significativement à 18 mmHg sous testing vasodilatateur par oxygène et NO inhalés. Une désescalade thérapeutique est enclenchée avec l'arrêt du bosentan, suivi de celui du sildénafil et le remplacement du

diltiazem par l'amlodipine au vu du meilleur profil sécuritaire et thérapeutique.

Sous amlodipine 2 x 20 mg/jour (0,9 mg/kg/jour), la patiente évolue bien avec reprise des activités physiques. La pression artérielle pulmonaire systolique estimée par échocardiographie est actuellement de 30 mmHg. Un cathétérisme cardiaque réalisé 1 an après l'épisode aigu confirme l'efficacité du traitement avec une pression pulmonaire moyenne de 18 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires à 2,4 WU sous anticalciques seuls. Les concentrations sanguines de NT-proBNP et des troponines sont dans la norme. Une IRM cardiaque montre une fonction ventriculaire droite légèrement abaissée (fraction d'éjection estimée à 46 %).

DISCUSSION

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

L'HTAP est définie par la présence d'une PAPm > 20 mmHg au repos. L'HTAP précapillaire, forme à laquelle appartient l'HTAP idiopathique, se caractérise par une pression capillaire pulmonaire ≤ 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires ≥ 2 unités Wood. Cette définition est basée sur une évaluation hémodynamique par cathétérisme cardiaque (1).

L'HTAP peut se manifester par différentes expressions cliniques et être associée à de nombreuses maladies cardiovasculaires et respiratoires. Par souci de standardisation, une classification a été établie qui permet d'étudier différents groupes de patients catégorisés et d'établir des standards diagnostiques et thérapeutiques adaptés. Cette classification répartit les différents profils en cinq groupes : les hypertensions artérielles pulmonaires, les hypertensions pulmonaires (HTP) des cardiopathies gauches, les HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique, les HTP dues à une obstruction artérielle pulmonaire et les HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains. Ces cinq groupes sont eux-mêmes sous-catégorisés (1, 5, 6). Nous décrivons le cas d'une patiente dont la pathologie appartient à une sous-catégorie du premier groupe, les hypertensions artérielles pulmonaires idiopathiques vasoréactives.

Chez l'enfant, les symptômes d'une HTAP idiopathique ne sont pas spécifiques. Le diagnostic doit néanmoins être évoqué devant une dyspnée d'effort, une asthénie, des palpitations, des lipothymies, voire des syncopes

d'effort (7-9). L'examen de premier choix à réaliser devant une suspicion d'HTAP est l'échocardiographie qui permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique et diastolique et de juger des conséquences de la surcharge en pression du ventricule droit sur sa fonction, sur l'intégrité de la valve tricuspide et sur le retour veineux systémique (1). On confirmera ensuite obligatoirement le diagnostic par un cathétérisme cardiaque droit qui guidera, par ailleurs, la décision thérapeutique. En effet, on évaluera la réactivité des résistances vasculaires pulmonaires par un test de vasoréactivité à l'aide de NO inhalé. Le test est considéré comme positif dès lors que la PAPm diminue de minimum 10 mmHg, la PAPm devant être inférieure à 40 mmHg avec un débit cardiaque normal. Le patient chez qui le test est positif présente une HTAP dite vasoréactive, *a priori* de bon pronostic, et bénéficiera d'un traitement par ACC.

La proportion d'enfants répondeurs est néanmoins faible (< 10 %) et parmi eux la moitié le restera au long cours (10). Les patients ne répondant pas ou plus au test présentent une forme d'HTAP de pronostic médiocre et seront éligibles pour d'autres traitements bien établis comme la prostacycline, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (1, 9, 11) dans des essais cliniques ou des traitements chirurgicaux adjuvants, voire une transplantation pulmonaire (7).

Dans le cas de notre patiente présentant une forme vasoréactive de l'HTAP, le traitement par ACC doit permettre de maintenir un état de vasodilatation des artères pulmonaires et de normaliser les résistances vasculaires pulmonaires. En cas d'arrêt du traitement par ACC, on assiste à l'augmentation aiguë des résistances vasculaires pulmonaires et à la réapparition des symptômes comme ce fut le cas chez notre jeune patiente. Lorsque la maladie évolue, les manifestations cliniques à l'arrêt du traitement peuvent être exacerbées.

Le traitement par NO inhalé est l'option thérapeutique aiguë de choix en cas de crise d'HTAP vasoréactive. Un sevrage progressif est absolument indispensable pour éviter l'effet rebond rapporté dans l'utilisation du NO inhalé qui peut mener à l'asystolie, comme chez notre patiente (12).

LES ERREURS MÉDICAMENTEUSES EN PÉDIATRIE

Les patients présentant une pathologie sévère dépendant d'un traitement régulier sont très vulnérables face aux erreurs médicamenteuses. Celles-ci sont un réel problème de santé publique. En effet, elles sont responsables de

5,7 % des hospitalisations en pédiatrie, dont 28 % sont liées à une erreur de dosage (13). La littérature rapporte principalement des erreurs de prescription et d'administration, mais chaque étape de la prise en charge médicamenteuse est potentiellement source d'erreurs (Figure 1).

Le manque d'adaptation des médicaments à la population pédiatrique doit être mise en avant. En effet, la majorité des médicaments mis sur le marché ne sont pas évalués chez les enfants malgré leur utilité potentielle en pédiatrie. Ceci est le cas, entre autres, pour le diltiazem. Les médecins sont donc dans l'obligation de prescrire des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire sans recommandations en termes de dosage, de voie d'administration ou de durée du traitement. L'absence d'information posologique oblige les médecins à extrapoler les données destinées aux adultes. L'évolution de l'anatomie et de la physiologie de l'enfant en fonction de l'âge conditionne l'évolution de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'un médicament qui ne sont pas comparables à celles des adultes (4, 14).

Pour certains médicaments, la posologie repose sur une simple règle de trois utilisant le poids de l'enfant par rapport à celui de l'adulte. Néanmoins, pour les médicaments avec un index thérapeutique étroit, comme les anti-épileptiques, les immunosuppresseurs ou les hormones thyroïdiennes, les doses doivent être adaptées en fonction de l'âge de l'enfant et des propriétés pharmacocinétiques du médicament. Finalement, l'évolution constante du poids de l'enfant oblige à l'adaptation fréquente des dosages (15).

Concernant notre cas, le diltiazem n'étant pas commercialisé au dosage adéquat, des gélules étaient délivrées depuis plusieurs années. Malheureusement, un sous-dosage d'un facteur 10 a été déploré lors de la dernière préparation magistrale remise aux parents.

Le manque d'adaptation des formes galéniques est une autre problématique importante. L'enfant est capable d'avaler une forme orale solide à partir de l'âge de 3 à 5 ans, si son état de santé et son développement psychomoteur le permettent. Les médicaments commercialisés pour les adultes sont néanmoins majoritairement produits sous forme orale solide, ce qui est associé à de nombreux avantages, y compris financiers (14).

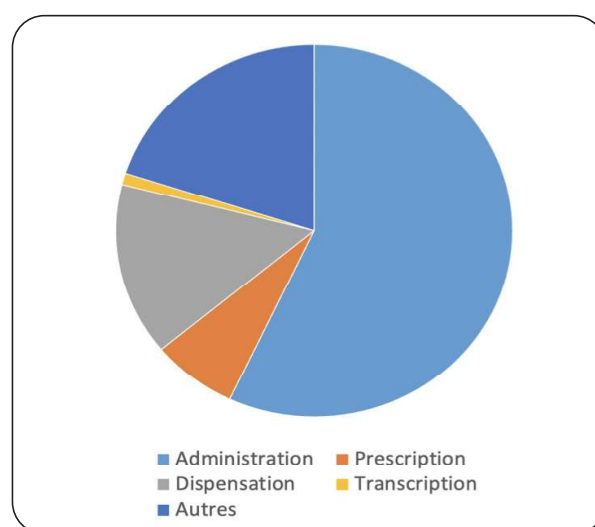
Le risque d'erreur est d'autant plus important que les pharmaciens sont plus rarement confrontés aux dosages pédiatriques (15, 16).

PRÉVENTIONS PRIMAIRES ET SECONDAIRES

Alors que dans le passé, les erreurs de préparation médicamenteuse n'étaient pas - ou seulement exceptionnellement - rapportées, plusieurs études scientifiques révèlent aujourd'hui leur importance (4). Ainsi, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a été créée en 2006 pour assurer la sécurité et l'optimisation des médicaments. Elle incite à la déclaration des erreurs médicamenteuses et facilite leurs transmissions par sa collaboration avec les différents acteurs impliqués (citoyens, monde académique, industrie pharmaceutique, professionnels de la santé, responsables politiques et d'autres instances nationales, européennes et mondiales).

Afin de permettre aux enfants malades de tout âge de bénéficier de médicaments ayant un dosage précis, une forme galénique adaptée et apportant un haut niveau de sécurité, il est primordial de développer le marché des médicaments destinés à la population pédiatrique. Un changement de législation a été mis en place à cette fin (4). Le règlement du Parlement Européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique a subi des modifications visant à encourager ce développement par l'obligation (avoir un plan pédiatrique d'investigation approuvé pour tout nouveau médicament), l'incitation (augmentation des durées d'exclusivité

Figure 1. Répartition des erreurs médicamenteuses



Répartition des erreurs médicamenteuses selon les différentes étapes. Camembert réalisé à l'aide des données : Guichet des EM, France 2009 (5)

commerciale), et la récompense financière si les médicaments ont été étudiés chez l'enfant.

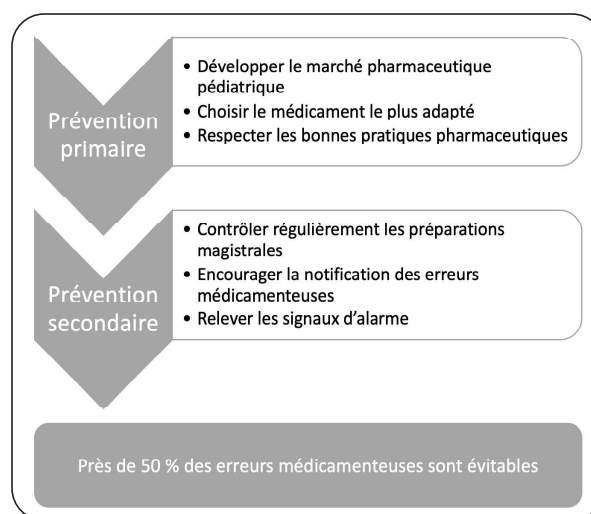
Ainsi, lors du choix du médicament à prescrire, les médecins doivent privilégier ceux qui ont été étudiés sur la population pédiatrique et/ou les plus adaptés en termes de dosage et de forme galénique et ce, en bonne collaboration avec les pharmaciens (14). Pour ce qui est des préparations magistrales, les pharmaciens ont la responsabilité de s'assurer de la faisabilité de celle-ci dans de bonnes conditions. Ils sont dans l'obligation de refuser la réalisation de la préparation dès lors qu'ils estiment leurs compétences ou le matériel disponible comme insuffisants. Les pharmaciens doivent, par ailleurs, proposer des alternatives qu'ils jugent plus sûres si elles sont disponibles. Lorsqu'ils acceptent de réaliser une préparation, ils doivent suivre les bonnes pratiques pharmaceutiques afin d'assurer un service de haute qualité (17).

Malgré les mesures de sécurité mises en place, l'erreur est inévitable dans tout processus nécessitant l'intervention humaine. Face à cette menace, des préventions secondaires peuvent être mises en place afin d'intercepter ces erreurs le plus rapidement possible (4). En Belgique, l'AFMPS, qui est le système national de pharmacovigilance, réalise des contrôles aléatoires dans les officines. Une préparation analysée doit contenir au minimum 90 % et au maximum 110 % de la substance active déclarée. Cependant, ces contrôles sont nettement insuffisants. La solution serait d'encourager les pharmaciens à réaliser des auto-contrôles dans des centres agréés.

Par ailleurs, la législation européenne oblige la déclaration des erreurs rencontrées auprès des systèmes nationaux de pharmacovigilance, c'est-à-dire l'AFMPS en Belgique. Ces systèmes communiquent ensuite les informations à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui se charge de les rassembler, de les analyser et de publier les données recueillies, ce qui permet un partage d'informations entre les pays européens. Malgré cette obligation de déclaration, les professionnels de la santé sont parfois réticents à notifier les erreurs rencontrées par culpabilité ou par peur d'une éventuelle sanction. Une politique de non-sanction permettrait de libérer les acteurs de santé de cette crainte (4, 17, 18, 19).

Finalement, la vigilance s'impose lors de l'apparition d'effets indésirables rapportés par le patient ou ses parents dans les suites d'un renouvellement de préparation, comme c'était le cas pour notre patiente. Ceci doit toujours constituer un signal d'alarme et rend le rem-

Figure 2. Prévention des erreurs médicamenteuses



Préventions primaires et secondaires limitant les erreurs médicamenteuses.

placement de la préparation obligatoire et cela, avant même d'avoir la réponse des analyses toxicologiques (Figure 2).

CONCLUSION

L'HTAP vasoréactive est exemplative pour toute pathologie chronique et sévère de l'enfant dont le traitement médicamenteux doit être observé de façon rigoureuse pour éviter toute forme de décompensation pouvant mener au décès du patient.

La population pédiatrique est particulièrement à risque d'erreurs médicamenteuses et ce, à cause d'un manque d'adaptation des médicaments en matière de dosages et de formes galéniques. Pour minimiser ces erreurs, des préventions primaires ou secondaires doivent être mises en place.

Les premières sont le choix le plus adapté du médicament par les praticiens, le développement pédiatrique du marché pharmaceutique et le respect des bonnes pratiques pharmaceutiques par les pharmaciens. Les secondes consistent à contrôler plus régulièrement les préparations magistrales, à faciliter la notification des erreurs médicamenteuses afin de les détecter et à relever les signaux d'alarme lorsqu'apparaissent des symptômes dans les suites d'un changement de traitement ou de renouvellement d'une préparation en informant les patients de cette éventualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;**43**:3618-731.
2. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;**111**:3105-11.
3. Solik P, Lesny P, Luknar M, Goncalvesova E. The long-term response to treatment with calcium channel blockers in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy* 2013;**114**:283-6.
4. Mahé J. Erreurs médicamenteuses : définition, fréquence et gestion du risque. *Lett Pharmacol* 2014;**28**:21-27.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;**53**:1801913.
6. Cullivan S, Gaine S, Sitbon O. New trends in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2023;**32**:220211.
7. Dutilleul T, Farhat N, Heying R, et al. Growing up with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an arduous journey. *Pediatr Rep* 2023;**15**:301-10.
8. Perros F, Jutant É-M, Savale L, et al. Physiopathologie et traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2023;**39**:359-69.
9. Farhat N, Cools B, Gewillig M, et al. Vasoreactive pulmonary arterial hypertension manifesting with misleading epileptic seizure: diagnostic and treatment pitfalls. *Front Pediatr* 2019;**7**:262.
10. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1312-23.
11. Wacker J, Beghetti M. Paediatric pulmonary hypertension. *Cardiovasc Med* 2023;**26**:w02212.
12. Atz AM, Adatia I, Wessel DL. Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. *Ann Thorac Surg* 1996;**62**:1759-64.
13. Santucci R, Gérout A-C, Huck V, et al. Erreur de retranscription des ordonnances en pédiatrie : à propos d'un cas. *EMC* 2009;**44**:196-9.
14. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;**79**:395-404.
15. Hue V, Pruvost I, Martinot A. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. Chap 10. Urgences 2010:57-69. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Particularites_pharmacologiques_de_l_enfant_-_Application_a_la_prescription_des_medicaments_et_perfusions_hydroelectrolytiques.pdf
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Formulations of choice for paediatric population. Scientific guideline. European Medicines Agency 2006. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline>
17. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. European Medicines Agency, 2015. Available from: https://arriello.com/services/pharmacovigilance/?kw=Pharmacovigilance-Phrase&gclid=Cj0KCQjwwilBhCFARIsADvYi7IHUDeY5P2Sej0xflX01KIMLrWizwmzF3efUe0-LE6d8nEHxbP2-XwaAj5VEALw_wcB
18. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending. 1901/2006, Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:EN:PDF>
19. Chevallier B, Soussan V, Armengaud JB. Solutions organisationnelles pour diminuer les erreurs de prescription. Chap 17. Urgences 2007:141-8. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2007/donnees/pdf/17_chevallier.pdf

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Seghaye M-C, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : mcseghaye@chuliege.be