



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Audrey LAJOINIE**

Titre de la thèse : « *Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique.* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

L'acceptabilité de la forme orale d'un médicament est fondamentale en pédiatrie dans la mesure où elle conditionne le succès de l'administration et l'adhérence au traitement. Malgré les règlements mis en place pour favoriser le développement de médicaments adaptés à l'usage pédiatrique, le manque de données de haut niveau de preuve portant sur les avantages et les inconvénients des différentes formes orales rend difficile le choix d'une formulation adaptée à l'enfant. L'objectif de ce travail de thèse était (i) d'évaluer les avantages et les inconvénients des différentes formes pharmaceutiques orales chez l'enfant, et (ii) de proposer une méthodologie pour évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfique / risque clinique et globale (aspects économiques, pratiques et logistiques) du médicament en pédiatrie. Dans une première partie, après avoir évalué et discuté les avantages et les inconvénients des formes orales utilisées en pédiatrie au moyen d'une revue de la littérature et d'études observationnelles, nous avons proposé un protocole de méta-analyse Cochrane. Un état des lieux des formes orales administrées en pédiatrie a permis d'identifier les formes potentiellement non adaptées. Dans une seconde partie, nous avons étudié la faisabilité d'une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique pour évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfique / risque appliquée à l'acide valproïque (VPA). Les données de routine (concentrations résiduelles) ne permettant pas de construire un modèle pharmacocinétique afin d'évaluer l'influence des formes orales sur le profil de concentration du VPA, nous avons conçu un protocole d'essai clinique randomisé visant à évaluer l'acceptabilité et l'observance des formes orales du VPA, et à collecter les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques nécessaires à la construction du modèle pour l'évaluation de la balance bénéfique / risque du VPA. L'analyse des difficultés liées à l'évaluation de l'acceptabilité chez l'enfant et des limites à l'utilisation des données de routine tout au long de ce travail de thèse a été déterminante pour la conception de ce protocole.

Mots-clefs : pédiatrie, forme pharmaceutique orale, acceptabilité, observance, acide valproïque, méta-analyse, modélisation, pharmacocinétique