

# Pédiatrie : Développement, physiologie et pharmacologie

G. Loron

Service de Médecine Néonatale et Réanimation  
Pédiatrique

Hôpital Américain – CHU Reims

# Pédiatrie : Définition des classes d'âge

Prématuré	< 37SA
Nouveau-né	0 à 1 mois
Nourrissons	1 à 24 mois
Enfants	24 mois à 11 ans
Grands enfants	11 à 15 ans

Notion d'âge corrigé en cas de naissance prématuré

Ex chez un ex 28SA

A l'âge réel de 2 mois => âge corrigé de 28 SA + 2 mois : 37 SA

Utilisé sur les 2 premières années de vie en général

# Croissance staturo-pondérale

	POIDS kg	TAILLE cm	PC cm
0	3	50	35
3 mois	$5-6 = (PN \times 2)$	60	40
9 mois	8	70	45
1 an	$9-10 = (PN \times 3)$	75	47
4 ans	16	$100 = (TN \times 2)$	

## De la naissance à l'âge adulte

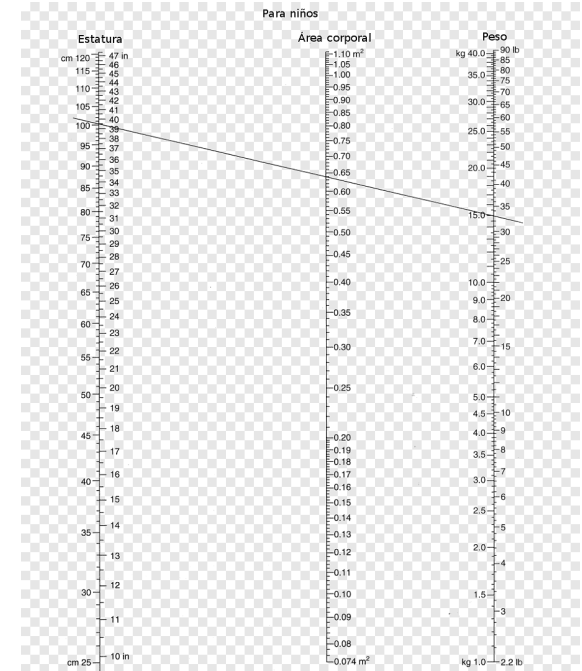
- La taille est multipliée par 3.
- La surface corporelle est multipliée par 9.
- Le poids est multiplié par 21.

# Surface corporelle

Formule de Boyd, à partir de 15kg : très précise

[https://www.sfmu.org/calculateurs/SC\\_Boyd.htm](https://www.sfmu.org/calculateurs/SC_Boyd.htm)

Abaques => nomogrammes



Calcul de la surface cutanée (surface cutanée en m<sup>2</sup>, poids en kg) :

$$\text{Surface cutanée} = \frac{(4 \times \text{poids}) + 7}{90 + \text{poids}}$$

	nné	1 an	3 ans	5 ans	8 ans	adulte
Poids (kg)	3	10	15	18	25	70
Surface cutanée (m <sup>2</sup> )	0,2	0,5	0,65	0,75	0,9	1,8

# Administration et métabolisme particularités

# Absorption par voie orale

- Considérations pédiatriques pour les présentations galéniques:
  - Enfants < 6 ans sont trop petits pour prendre des « gros » comprimés (et population des troubles de la déglutition/oralité)
  - Forme liquide:
    - Doit permettre de préserver le PA
    - L'aromatisation est souvent nécessaire pour le masquage de l'amertume du PA ; par contre, le choix des excipients est fondamental: alcool-gluten à éviter, aspartame est CI pour la phénylcétonurie ; attention au sucre (régime cétogène)...
  - Ou « mini tablets »
  - Microgranules
- Mélanger dans l'alimentation ?
  - Possible dans une fraction : cuillerée, tétine,
  - Mais pas dans le volume total
  - Le chaud peut détruire le principe actif

# Absorption par voie orale

- Facteurs affectés par le développement qui ont un impact sur l'absorption par voie orale:
  - Sécrétion acide gastrique
  - Motilité gastrique et intestinale
  - Fonction biliaire
  - Transports passif et actif
  - Métabolisme intestinal

# Sécrétion acide gastrique

- Une sécrétion acide existe déjà chez le grand prématuré
- Chez le nouveau-né à terme:
  - pH gastrique entre 6 - 8 à la naissance puis ↓ autour de 2-3 quelques heures après la naissance
  - Après le premier jour de vie, pH gastrique ↑ de nouveau autour de 6 - 7, secondairement à une immaturité des cellules pariétales
- Valeurs adultes de pH gastrique atteintes entre 20 et 30 mois

# Sécrétion acide gastrique

- Donc, chez le nouveau-né et le jeune enfant

## DÉFAUT D'ACIDITÉ GASTRIQUE

- Conséquences:

- Médicaments « acide-labiles» (antibiotiques  $\beta$ -lactams):  $\uparrow$  absorption
- Médicaments qui sont des acides organiques faibles (phénobarbital, phénytoïne):
  - $\downarrow$  forme non-ionisée =  $\downarrow$  absorption
- Médicaments qui sont des bases faibles
  - $\uparrow$  forme non-ionisée =  $\uparrow$  absorption

# Motilité gastrique et intestinale

- Chez le nouveau-né:

- La vidange gastrique est irrégulière et erratique et dépend seulement partiellement de l'alimentation
- ↓ de la motilité et du péristaltisme  
⇒ ↑ du temps de transit gastrointestinal

- Chez le nourrisson:

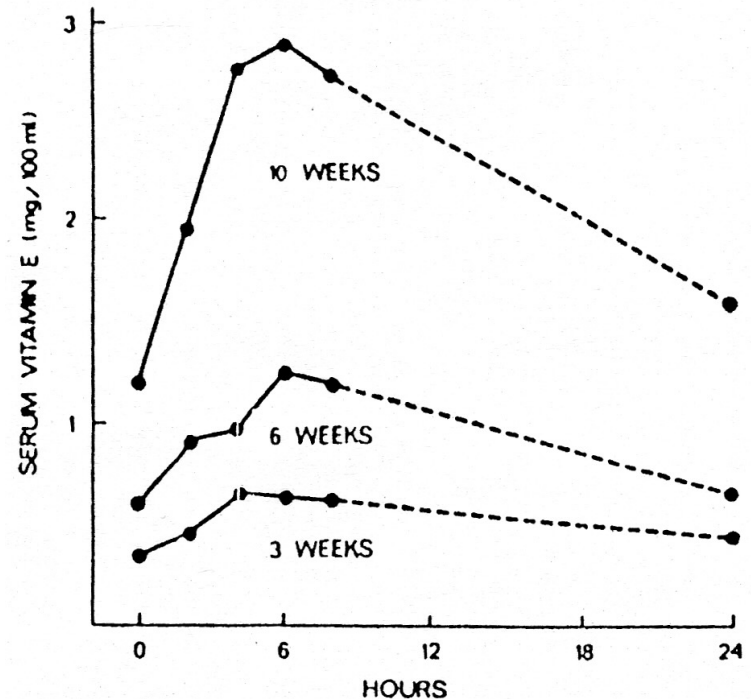
- La vitesse de vidange gastrique devient comparable à celle de l'adulte entre 6 et 8 mois puis par la suite ↑
- ↑ de la motilité et du péristaltisme  
⇒ ↓ du temps de transit gastrointestinal

# Motilité gastrique et intestinale

- Conséquences:
  - ↑ du temps de transit gastrointestinal:
    - Peut augmenter l'absorption de médicaments qui sont peu hydrosolubles (e.g.: phénytoïne)
  - ↓ du temps de transit gastrointestinal:
    - Peut diminuer l'absorption de médicaments à libération prolongée (sustained-release theophylline)

# Sels biliaires

- Chez le nouveau-né:
  - Immaturité au niveau de la conjugaison et du transport des sels biliaires dans la lumière intestinale  $\Rightarrow$  faibles niveaux de sels biliaires dans le duodénum  $\Rightarrow$   $\downarrow$  de l'absorption des certaines substances lipophiliques (Vit D et E)

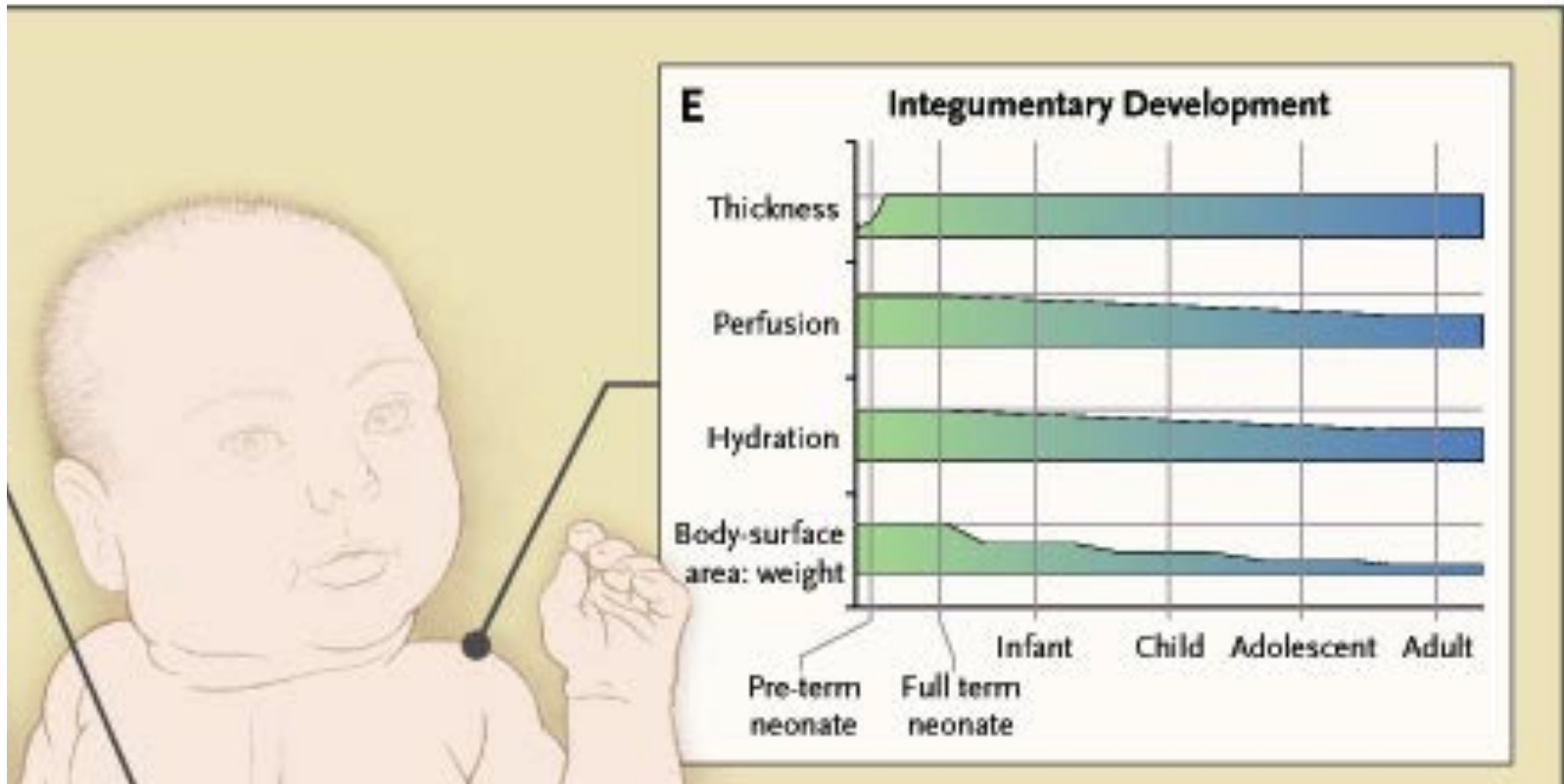


Serum concentration of vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) after an oral dose of 100 IU  $\alpha$ -tocopherol. The curves represent the mean values at 3, 6, and 10 weeks of age of 6 infants with birth weights of 1,000-1,500 gm. (Figure redrawn from Melhorn DK, Gross S, and Childers G: J. PEDIATR 79:581, 1971.)

# Transports passif et actif

- Ontogénèse de ces mécanismes de transport est peu connue.
- Les quelques études pédiatriques qui ont évalué l'absorption des médicaments suggèrent que ces deux processus sont pleinement matures autour de 4 mois de vie

# Absorption- voie topique



Augmentation de la résorption cutanée chez les nouveau-nés et NRS ++

# Absorption- voie rectale

Chez le NN:

## ↓ Absorption

Nombreuses contractions pulsatiles  
de hautes amplitudes qui favorisent  
l'expulsion des formes solides  
(suppositoire)

## ↑ Absorption

Immaturité du métabolisme  
hépatique

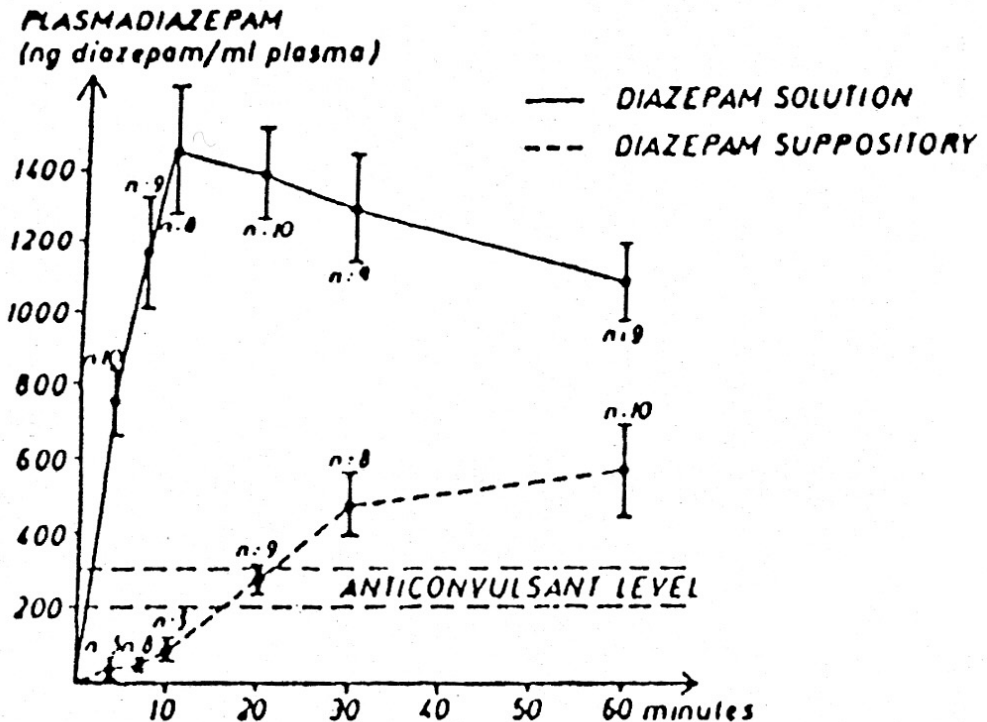


Absorption par voie rectale est souvent **très erratique**  
chez le NN et le nourrisson

# Absorption- voie rectale

## Impact de la forme galénique

- IV vs IR
- Ex du diazépam



The mean values of plasma-diazepam following administration by suppository (5 mg) (broken line) or in solution (0.7 mg/kg) (solid line). The vertical lines are S.E. of mean. The suggested anticonvulsant plasma level of diazepam are 200-300 ng/ml. *n*, number of infants tested.

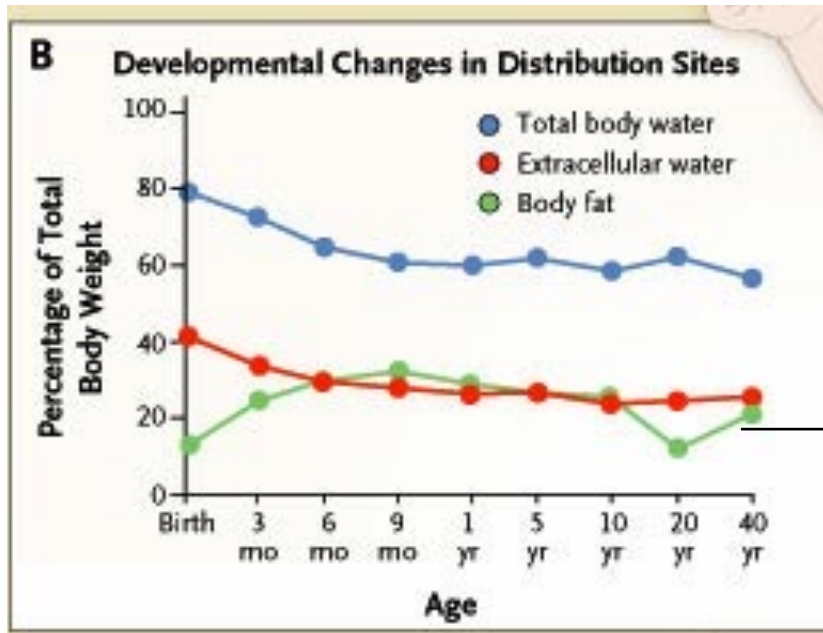
# Voie d'administration

- Voie IV:
  - Prévoir un volume adapté à l'âge
  - Certains excipients sont CI ou peu recommandés (alcool)

# Volumes hydriques

Âge	Prématuré	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant
Volume sanguin (ml/kg)	95	90-85	80	70 - 75

Âge	Fœtus	Prématuré	Nouveau-né	6mois	1 an	Adulte
Eau totale (% du poids)	95	85	78	67	61	60
Secteur extra-cellulaire	70	60	45	30	26	25
Secteur intra-cellulaire	25	25	33	37	35	35



Tissu adipeux d'un NN:

57% d'eau et 35 % de lipides

Tissu adipeux d'un adulte:

26.3 % d'eau et 71.7 % de lipides

# Volumes hydriques

Âge	Prématuré	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant
Volume sanguin (ml/kg)	95	90-85	80	70 - 75

Âge	Fœtus	Prématuré	Nouveau-né	6mois	1 an	Adulte
Eau totale (% du poids)	95	85	78	67	61	60
Secteur extra-cellulaire	70	60	45	30	26	25
Secteur intra-cellulaire	25	25	33	37	35	35

- Augmentation du volume de distribution dans espace extra-cellulaire : augmenter doses médicaments concernés
- Nouveau-né et NRS ingèrent quotidiennement l'équivalent de 15% de leur poids ou 36% de leur secteur extra-cellulaire (vs 3,5 et 15% respectivement chez l'adulte).

# Distribution

- Médicaments liposolubles:
  - L'influence de l'âge sur le volume de distribution est moins évidente
  - Pour certains médicaments (e.g.:lidocaïne), le  $V_d$  est  $\uparrow$  chez le NN, et ce malgré une masse graisseuse plus faible  $\rightarrow$  débit sanguin relativement plus élevé dans les organes riches en lipides (foie et cerveau)
- Barrière hémato-encéphalique:
  - $\uparrow$  de la perméabilité chez le NN
  - Méningite

# Clairance hépatique

- $Q_H$  :
  - Dicte la  $CL_H$  des médicaments qui ont un ratio élevé d'extraction
  - Peu d'études ont évalué le  $Q_H$  chez l'enfant
  - Pas de données qui suggèrent que le  $Q_H$  soit un facteur limitant dans l'élimination des médicaments chez l'enfant

# Clairance hépatique

- **Systèmes de transport:**

- Plusieurs systèmes de transport ont été identifiés au niveau du foie
- Ils sont impliqués dans:
  - L'excrétion biliaire
  - Le « uptake » hépatocellulaire → présentation des médicaments aux enzymes responsables du métabolisme
- Ontogénèse de ces systèmes n'est pas vraiment connue
- Les quelques données disponibles suggèrent que l'excrétion biliaire est ↓ chez l'enfant

# Métabolisme hépatique

- Les isozymes n'ont pas tous le même pattern de maturation
- Pour chaque isozyme: importante variabilité interindividuelle dans la maturation
- De façon générale, les enzymes CYP se développent tôt dans la vie foetale
  - Différenciation hépatocellulaire précoce et développement du réticulum endoplasmique se font à la 12<sup>ième</sup> semaine de gestation

# Métabolisme hépatique

- Plusieurs médicaments sont métabolisés par plusieurs routes (enzymes)
- Considérant les différents pattern de maturation des enzymes de phase I et II, la contribution relative des différentes routes métaboliques peut varier selon l'âge de l'enfant i.e. **la voie métabolique prédominante peut varier selon l'âge**

# Métabolisme hépatique

- Paracétamol :
  - Enfants < 12 ans: sulfoconjugaison
  - Adolescents et adultes: glucuronidation
  - Dans les deux cas, le résultat est une élimination efficace, sans variation de la clairance en fonction de l'âge

# Physiologie rénale du nouveau-né

- La maturation rénale est mature à 4 à 6 semaines de vie (augmentation du DFG X2 les 2 premières semaines de vie).
- Diurèse nouveau-né : 1 à 3 cc/kg/h
- Capacités d'adaptation restreinte (1er mois)
  - Altération pouvoir de concentration
  - Pouvoir de dilution correct
  - Diminution résorption  $\text{HCO}_3^-$ , Phosphates, pouvoir acidification urines.
  - Baisse seuil rénal glucose.

# Clairance rénale

- Fonction tubulaire se développe beaucoup plus lentement que la filtration glomérulaire → déséquilibre fonctionnel glomérulotubulaire présent jusqu'à la **maturation rénale complète soit à 1 an de vie**

# Si l'on peut simplifier...

- Nné :
  - Cl hépatique et rénale diminuées
  - Vd augmenté
  - Doses unitaires rapportées aux poids
  - Espacement des prises
  - Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : à éviter
- NRS :
  - Métabolisme « accéléré »
  - Vd plus élevé
  - Doses unitaires plus élevées
  - Intervalle plus court que chez l'adulte

Weight-related doses according to age<sup>a</sup>

Newborn

8 months

2 years

Young  
adult

Elderly  
adult



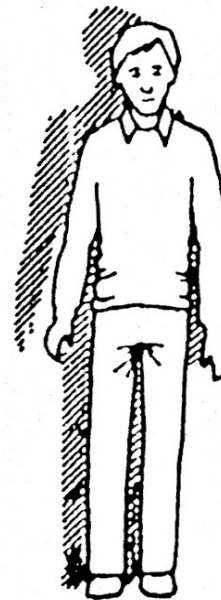
0.7



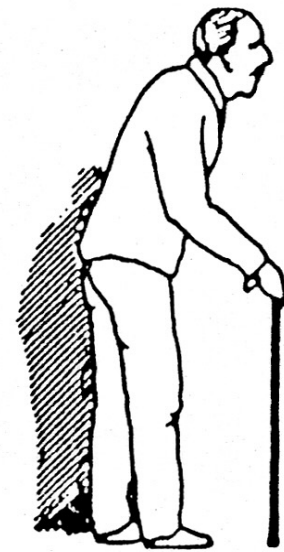
2.0



1.6

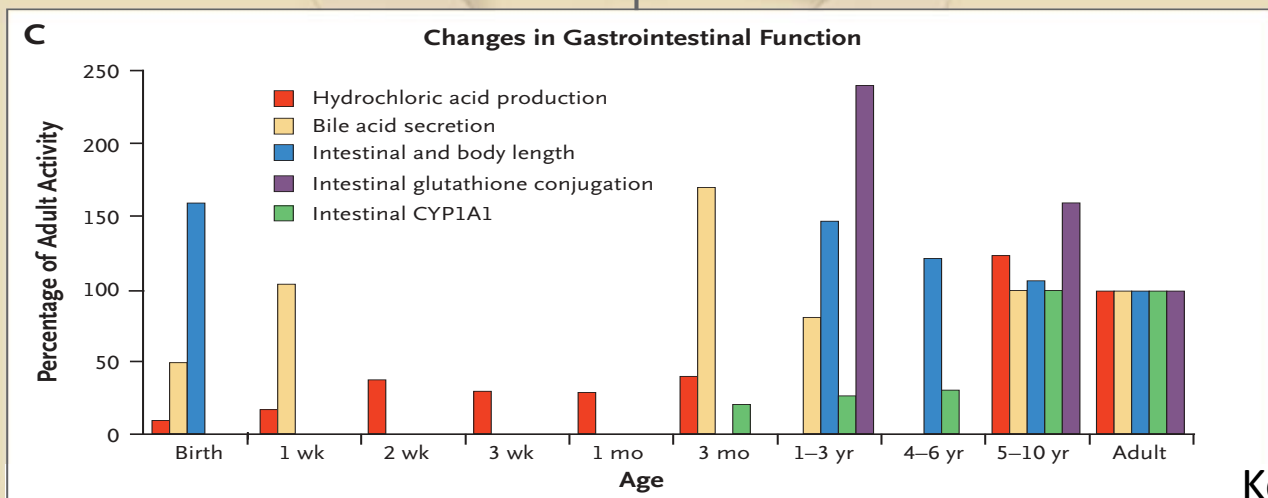
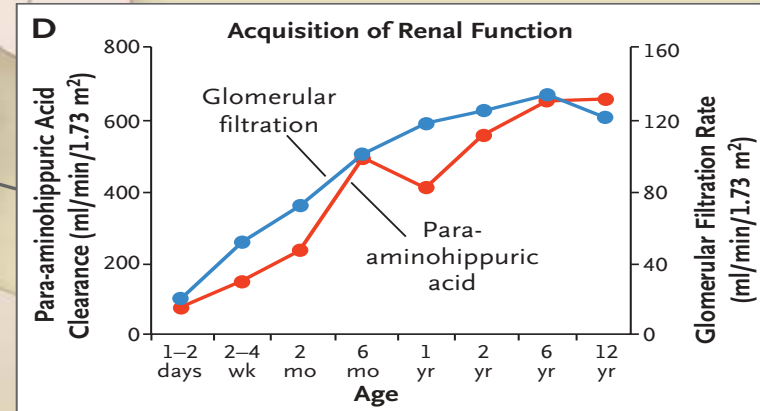
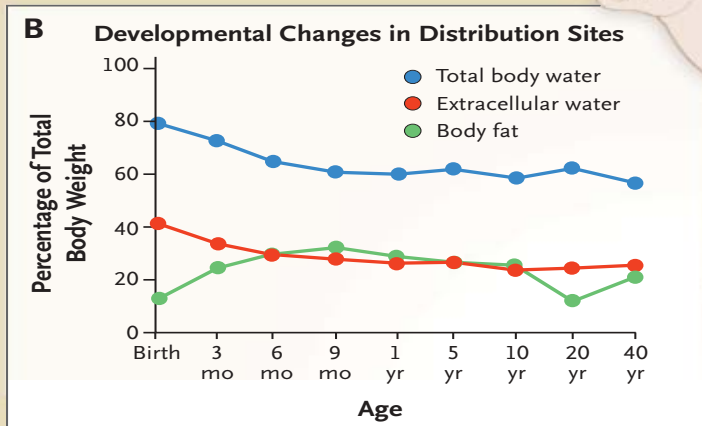
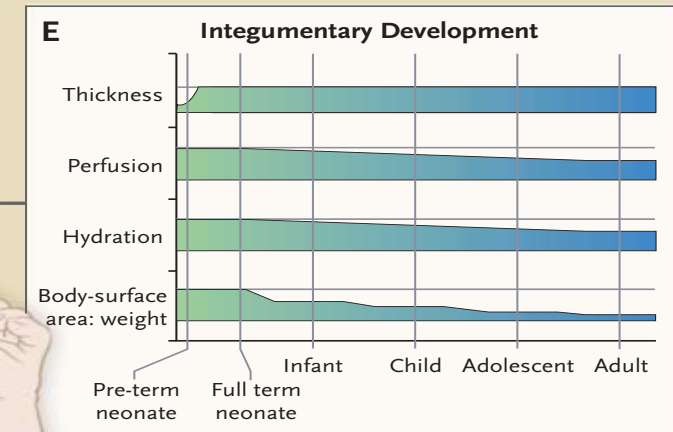
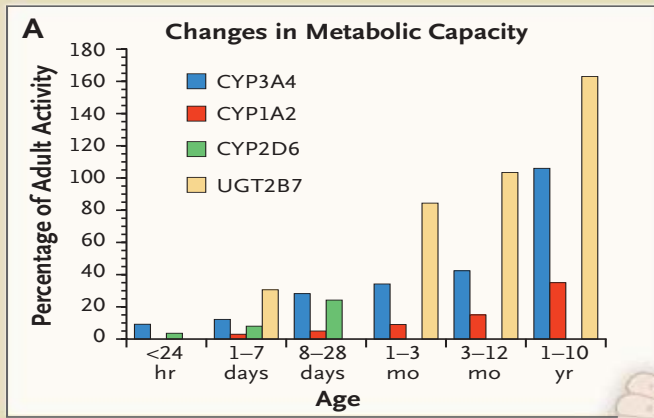


1.0



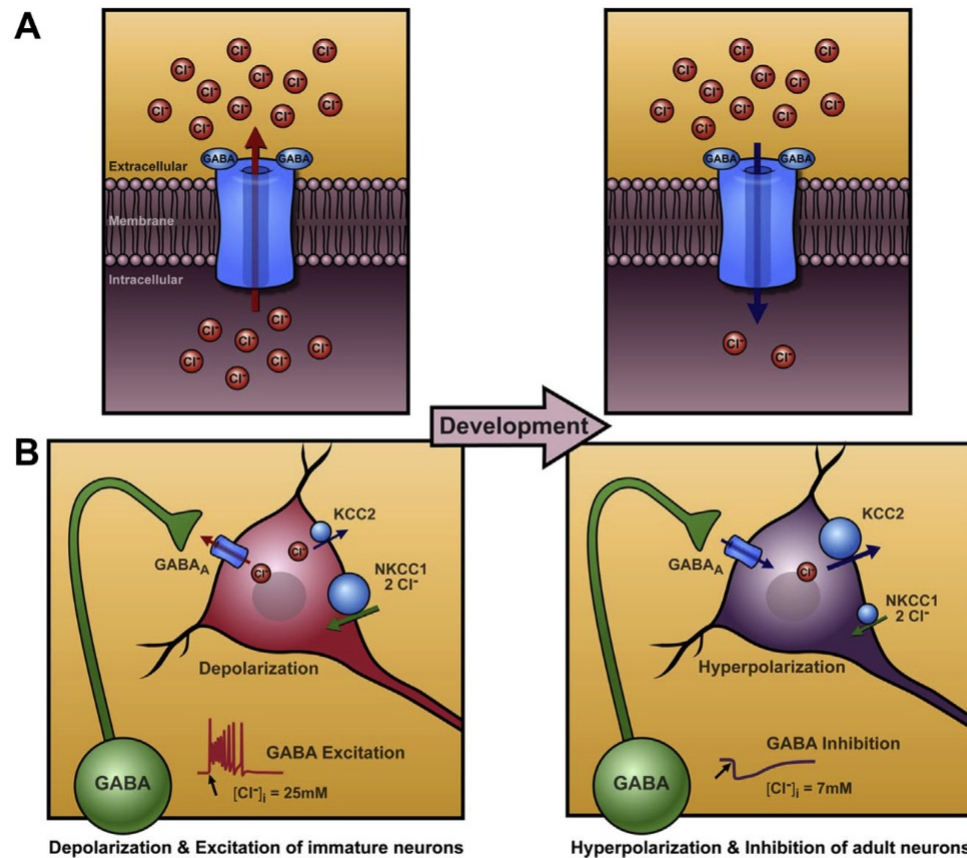
0.7

Shadow/body ratio



# Modification du rôle des cibles médicamenteuses

Récepteur GABA (cible de nombreux Anti-épileptiques) de excitateur à inhibiteur



**Fig. 4.** Schematic diagram of the developmental alterations of  $[Cl^-]_i$  levels and the polarity of the actions of GABA and the actions of chloride co-transporters. (A) The intracellular  $[Cl^-]_i$  levels are higher in immature than adult neurons. (B) GABA depolarizes and excites immature neurons and inhibits adult ones. The chloride exporter KCC2 / chloride importer is poorly active initially whereas the NKCC1 is highly active in immature neurons leading to different chloride gradients and actions of GABA. Also see [Ben-Ari et al. \(2007\)](#).

# Et impact du médicament sur organisme en développement ?

Exemple des médicaments en néonatalogie : quid de l'impact sur les processus d'apoptose neuronale dirigée ?

## Midazolam Dose Correlates with Abnormal Hippocampal Growth and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants

Emma G. Duerden, PhD,<sup>1</sup> Ting Guo, PhD,<sup>1</sup> Lorin Dodbiba, MSc,<sup>1</sup>  
M. Mallar Chakravarty, PhD,<sup>2,3</sup> Vann Chau, MD,<sup>1,4</sup> Kenneth J. Poskitt, MDCM,<sup>5</sup>  
Anne Synnes, MDCM,<sup>5</sup> Ruth E. Grunau, PhD,<sup>5</sup> and Steven P. Miller, MDCM<sup>1,4</sup>

ANN Neurol 2016

A voir aussi : Degos et al, 2008

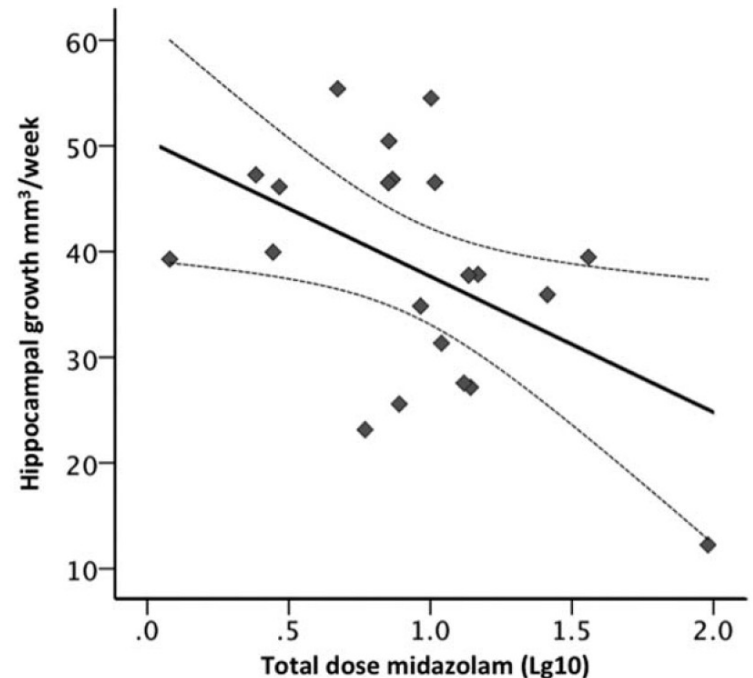


FIGURE 2: Average hippocampal growth (in mm<sup>3</sup>/wk) in relation to the average dose of midazolam (log10) in neonates exposed to midazolam. Error bars represent the standard deviation of the mean.

Prescription hors AMM  
développement de  
médicaments pédiatriques

# Pédiatrie : prescription hors-AMM

- 7 à 90% selon études
- 50 à 90 % des médicaments non évalués chez enfant
- Pour 80% des médicaments, la mention « réservé à l'adulte » ne repose sur aucun argumentaire scientifique

# Un peu d'histoire...

- **1970:** FDA: « Drugs used for children must be tested in children »
- **Jusqu'en 1990:** peu d'études pédiatriques en pharmacologie  
→ enfants considérés comme les « therapeutic orphans »
- **1990:** Premier workshop:
  - « Drug development and Pediatric populations »
  - Organisé par l'AAP, le NICHD, la FDA, l'Institute of Medicine of the National Academy of Sciences et l'industrie pharmaceutique

# Un peu d'histoire...

- Recommandations:
  - Que la FDA explore des mesures facilitant l'approbation des médicaments pour usage pédiatrique et l'inclusion de données pédiatriques dans la monographie des médicaments
  - Que des incitatifs économiques soient créés pour encourager la recherche en pharmacologie pédiatrique
  - Que les compagnies pharmaceutiques jouent un rôle plus important dans le développement des médicaments pour usage pédiatrique
  - Que le NIH mette sur pieds un réseau de centres pédiatriques pour faciliter la réalisation d'études cliniques chez l'enfant

# Un peu d'histoire...

- **1994:** la FDA exige des compagnies pharmaceutiques qu'elles examinent leurs données pour déterminer si elle sont suffisantes pour supporter une autorisation pédiatrique
- **1997:** FDA Modernization Act → « Pediatric exclusivity provision »
- **1998:** la FDA annonce la « pediatric rule » : obligation d'un volet pédiatrique dans l'évaluation d'un médicament
- **1999:** la « pediatric rule » devient en vigueur
- **2000:** la « pediatric rule » fait l'objet d'une poursuite en cour fédérale

# Un peu d'histoire...

- **2001:** Renforcement de la « pediatric rule »
- **2002:**
  - « Best Pharmaceuticals for Children Act »
  - En réponse à la poursuite, la FDA annonce la suspension du « pediatric rule » pour 2 ans
  - FDA annonce qu'elle va continuer à appliquer la « pediatric rule »
- 2003 Congrès confère à FDA autorité d'appliquer Pediatric Rule (Pediatric Research Equity Act)
- 2007 extension de la mesure
- 2013 : « finalisation » de la pediatric Rule

# Règlement Européen (2007)

## European Medicine Agency

- Incitation financière
- Plan Investigation Pédiatrique soumis à EMA
- Mise à jour des besoins
- Evaluation de l'usage hors AMM
- Réseau Européen
- Avis scientifiques gratuits pour PIP
- Base de données et Base de médicaments
- Comité pédiatrique à L'EMA

# Quelques considérations pratiques

# Préparations buvables

- Nettoyer le col du flacon,
- Conserver éventuellement au réfrigérateur ?
- Marge thérapeutique large : cuiller mesure
- (1/2 cuiller mesure ?)
- Marge thérapeutique étroite : pipette. (Ne pas mélanger pipettes), les rincer ?

# Médicament et néonatalogie

- 500g – 5 kg
- Voie d'administration : IV
- Volume :  $3 \times 2 \text{ cc} = 15\%$  des apports quotidiens à J° d'un 500g
- Impact à long terme ? (ex du Fentanyl vs Sufentanyl, kétamine, phénobarbital)
- Antibiothérapie précoce et flore digestive
- Rocéphine, albumine et ictère...

# Médicaments et école

- Acceptabilité
  - De l'école
  - De l'enfant
  - Secret médical ? (Méthylphénidate, épilepsie...)
- Plan d'accueil individualisé

# Conclusion

- Le développement joue un rôle majeur dans tous les processus impliqués dans la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né et l'enfant
- L'extrapolation de régimes posologiques pédiatriques à partir de données adultes est sous-optimale et potentiellement dangereuse
- Les études pédiatriques sont ***essentiell***es et ce malgré les difficultés inhérentes à leur réalisation

# Quelques sources

- Litalien C. : Pediatric Pharmacokinetics in *Pediatric Critical Care 3d edition*
- *Developmental Pharmacology – Drug disposition, action, and therapy in infants and children*, Kearns et al, NEJM 2003
- Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huault G. Urgences pédiatriques – Fiches pratiques de pharmacologie. Paris, Estem 2004 : 402.
- Pharmacie : spécificités de la pédiatrie. L. Awaïda, Hôpital Robert Debré, oct 2007 <http://slideplayer.fr/slide/3699642/>
- Médicaments et pédiatrie (Elsevier) F Brion, S Prot-Labarthé, A Rouault, O bourdon
- Improving pediatric medications : a prescription for canadian children and youth. Pediatrics and child health 2019. C Moore Hepburn, A Gilpin, J Autmizguine, A Denburg, C Litalien.