

Pédiatrie : Développement, physiologie et pharmacologie

G. Loron, MD PhD,
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	

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

Calcul de la surface cutanée (surface cutanée en m², 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 ²)	0,2	0,5	0,65	0,75	0,9	1,8

Non abordés ici

- Développement respiratoire
- Développement hémodynamique
- Adaptation à la vie extra-utérine
- Développement neurologique et psycho-moteur
- Maturation sensorielle
- Thermorégulation
- Etc...

Particularités pédiatriques pouvant
jouer sur le métabolisme du
médicament

Absorption

- Considérations pédiatriques pour les présentations galéniques:
 - Voie orale:
 - Enfants < 6 ans sont trop petits pour prendre des comprimés → nécessité d'une forme liquide
 - 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)...
 - Voie IV:
 - Prévoir un volume adapté à l'âge
 - Certains excipients sont CI ou peu recommandés (alcool)

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 β -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

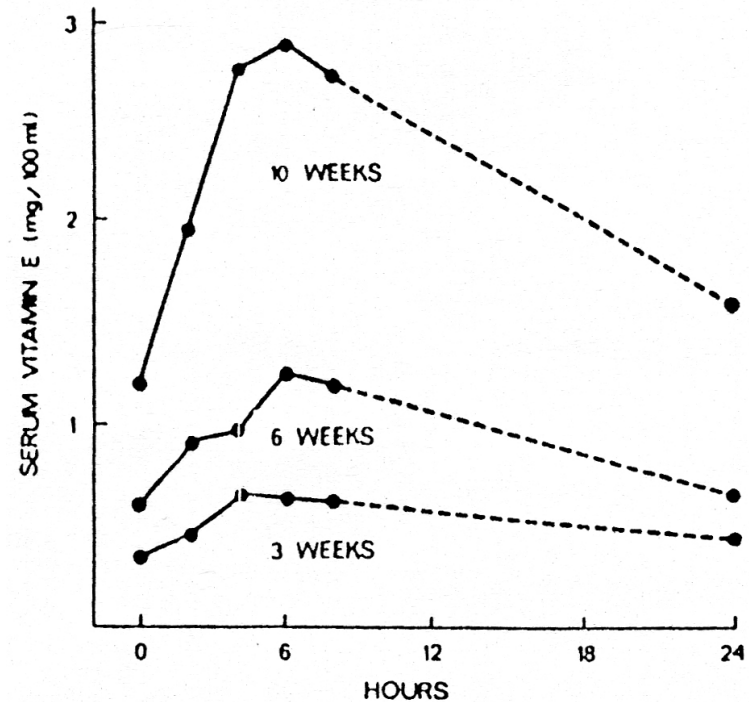
Motilité gastrique et intestinale

- 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 (α -tocopherol) after an oral dose of 100 IU α -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 intramusculaire

Au niveau des muscles squelettiques du NN:

↓ Absorption

↓ débit sanguin

Contractions musculaires
inefficaces

↑ Absorption

Densité ↑ des capillaires

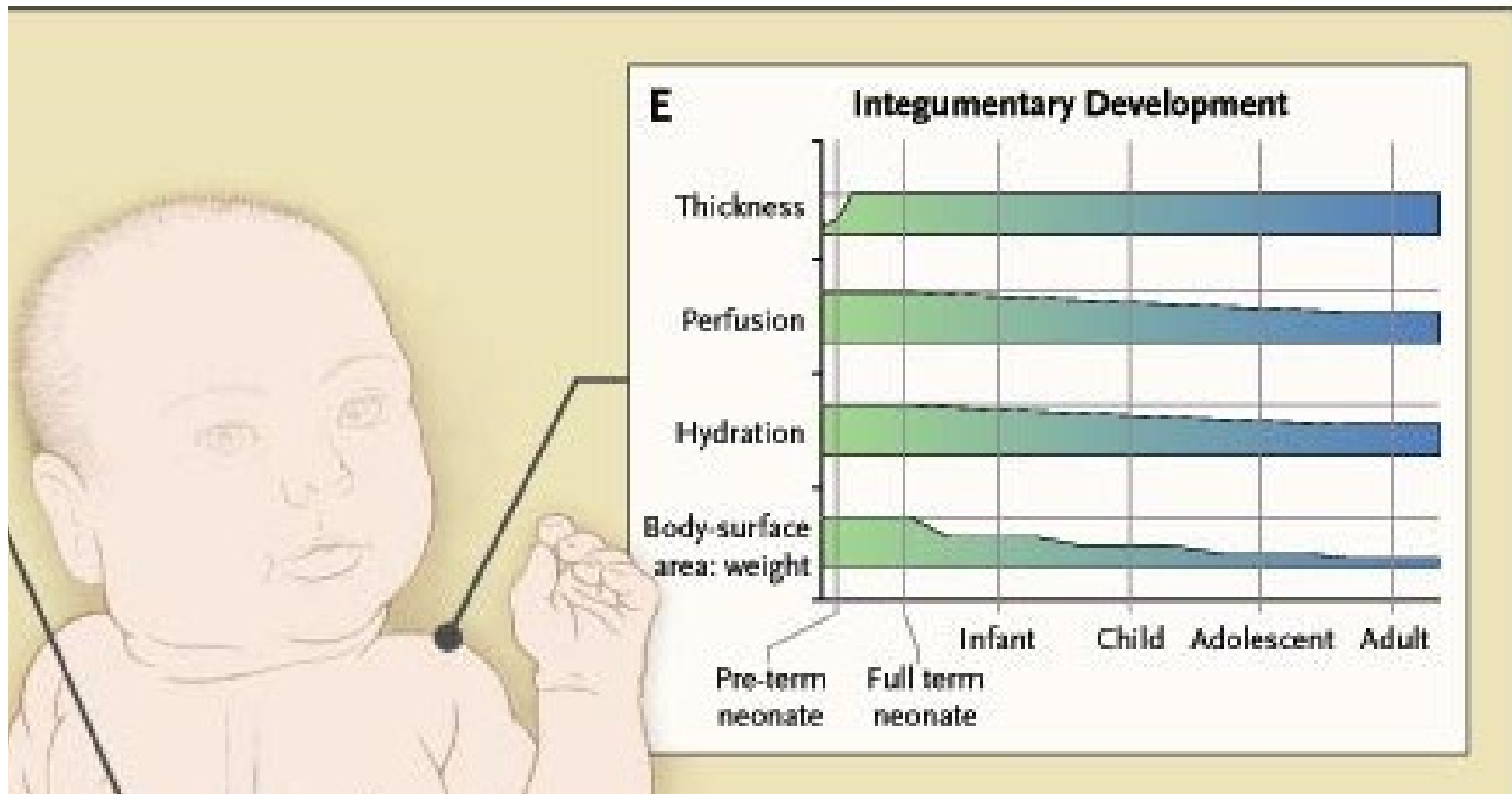


↑ ABSORPTION de certains agents
(amikacine, céphalothine) chez le NN et le nourrisson

Et bien sûr... volume max 1ml des IM en période néonatale (et moins chez le prématuré)

Et tolérance de la douleur de l'injection

Absorption - voie topique



Absorption cutanée est \uparrow chez le NN et le nourrisson
par rapport à l'adulte \Rightarrow \uparrow des effets indésirables

Absorption - voie cutanée

- **Histoire de cas:**

- Fillette de 3 ans
- Curetage de lésions de molluscum contagiosum
- Crème EMLA appliquée sur 50 à 100 papules pendant 45 minutes
- Début de cyanose durant le curetage avec une saturation à 91% à l'air ambiant qui ne répond pas à l'oxygène



⇒ Methémoglobinémie

Absorption - voie topique

- **Suite:**

- Patiente amenée à l'urgence
- Saturation à 85-88% avec FiO_2 à 100%
- Peut-être un peu somnolente
- MHb = 16.3% à l'arrivée
- Bleu de méthylène administré avec ↓ transitoire de la saturation à 70% (doigts bleutés)
- Admission USIP x 24 heures sans complication

⇒ Donc ATTENTION biodisponibilité bien supérieure à l'adulte, dépend du degré d'hydratation, de la surface cutanée, de la surface de contact, et de l'épaisseur de la couche cornée, etc...

Absorption- voie rectale

Chez le NN:

↓ Absorption

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

↑ Absorption

Immaturité du métabolisme
hépatique

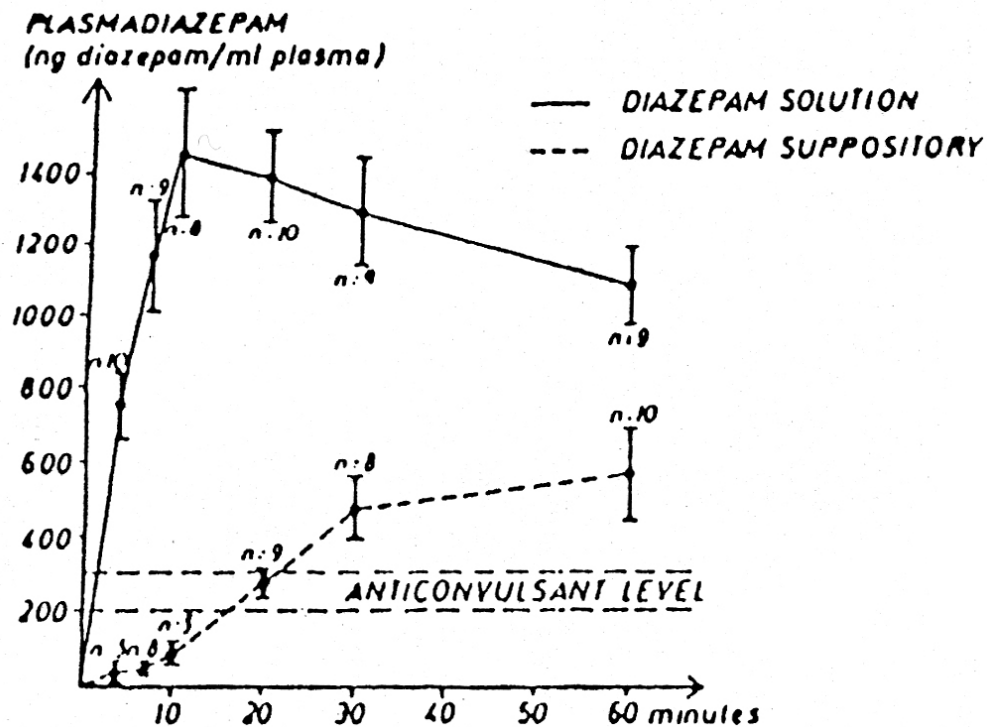


Absorption par voie rectale est souvent **très erratique**
chez le NN et le nourrisson

Absorption- voie rectale

Impact de la forme galénique

- Solution versus suppositoire



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.

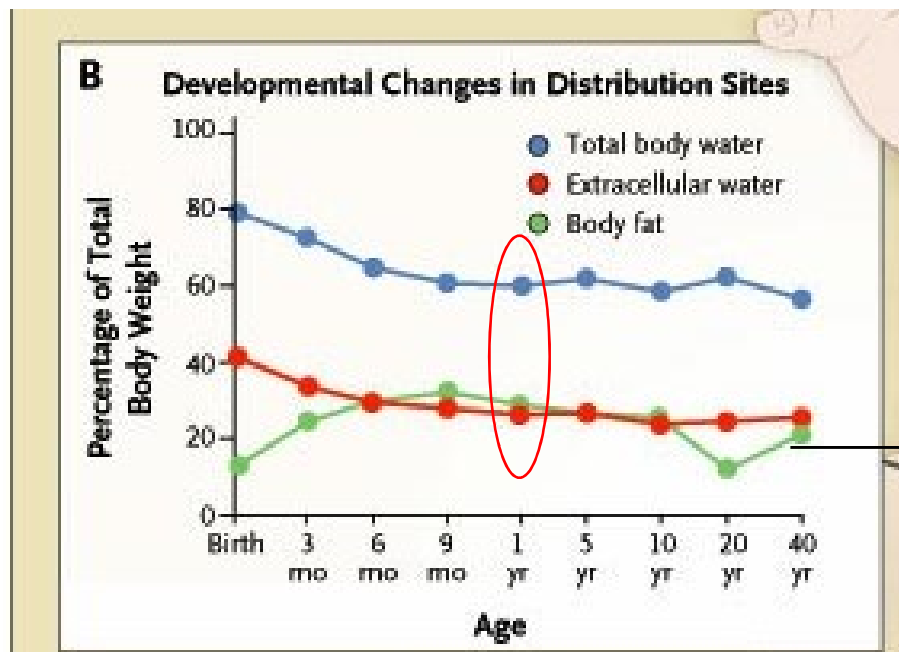
Summary of drug absorption in neonates, infants, and children

	Neonate	Infants	Children
Physiologic alteration			
Gastric emptying time	Irregular	Increased	Slightly increased
Gastric pH	>5	4-2	Normal (2-3)
Intestinal motility	Reduced	Increased	Slightly increased
Intestinal surface area	Reduced	Near adult	Adult pattern
Biliary function	Immature	Near adult	Adult pattern
Muscular blood flow	Reduced	Increased	Adult pattern
Skin permeability	Increased	Increased	Near adult pattern
Possible pharmacokinetic consequences			
Oral absorption	Erratic-reduced	↑Rate*	Near adult pattern
Intramuscular absorption	Variable	Increased	Adult pattern
Percutaneous absorption	Increased	Increased	Near adult pattern
Rectal absorption	Very efficient	Efficient	Near adult pattern
Presystemic clearance	<Adult	>Adult	>Adult (↑ rate*)

*The direction of alteration is given relative to the expected normal adult pattern.

From Ritschel WA, Kearns GL, editors. Pediatric pharmacokinetics. In: Handbook of basic pharmacokinetics. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999. p. 304-21. Reprinted by permission from the Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5th ed. © 1999 by the American Pharmaceutical Association.

Distribution



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

Distribution

Plasma protein binding and drug distribution			
	Neonate	Infants	Children
Physiologic alteration			
Plasma albumin	Reduced	Near normal	Near adult pattern
Fetal albumin	Present	Absent	Absent
Total proteins	Reduced	Decreased	Near adult pattern
Total globulins	Reduced	Decreased	Near adult pattern
Serum bilirubin	Increased	Normal	Normal adult pattern
Serum free fatty acids	Increased	Normal	Normal adult pattern
Blood pH	7.1-7.3	7.4 (normal)	7.4 (normal)
Adipose tissue	Scarce (↑CNS)	Reduced	Generally reduced
Possible pharmacokinetic consequences			
Free fraction	Increased	Increased	Slightly increased
Apparent volume of distribution			
Hydrophilic drugs	Increased	Increased	Slightly increased
Hydrophobic drugs	Reduced	Reduced	Slightly decreased
Tissue/plasma ratio	Increased	Increased	Slightly increased

CNS, Central nervous system.

The direction of alteration is given relative to the expected normal adult pattern.

From Ritschel WA, Kearns GL, editors. Pediatric pharmacokinetics. In: Handbook of basic pharmacokinetics. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999. p. 304-21. Reprinted by permission of the Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5th ed. © 1999 by the American Pharmaceutical Association.

Distribution

- D'autres facteurs associés au développement et/ou à la maladie peuvent aussi influencer la liaison protéique et la distribution:
 - Variabilité dans les débits sanguins régionaux
 - Perfusion d organes
 - Permeabilité des membranes
 - Changements acido-basiques
 - Débit cardiaque

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^{ième} semaine de gestation

Developmental Patterns for the Ontogeny of Important Drug Metabolizing Enzymes in Man

ENZYME(S)

KNOWN DEVELOPMENTAL PATTERN

Phase I Enzymes

CYP2D6

Low to absent in fetal liver but present at 1 week of age. Poor activity (i.e., 20% of adult) by 1 month. Adult competence by 3 to 5 years of age.

CYP2C19, CYP2C9

Apparently absent in fetal liver. Low activity in first 2 to 4 weeks of life with adult activity reached by approximately 6 months. Activity may exceed adult levels during childhood and declines to adult levels after conclusion of puberty.

CYP1A2

Not present in appreciable levels in human fetal liver. Adult levels reached by approximately 4 months and exceeded in children at 1 to 2 years of age. Adult activity reached after puberty.

CYP3A7

Fetal form of CYP3A which is functionally active (and inducible) during gestation. Virtually disappears by 1 to 4 weeks postnatal when CYP3A4 activity predominates, but remains present in approximately 5% of individuals.

CYP3A4

Extremely low activity at birth reaching approximately 30 to 40% of adult activity by 1 month and full adult activity by 6 months. May exceed adult activity between 1 and 4 years of age, decreasing to adult levels after puberty.

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

- Acétaminophène:
 - 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 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**
- CL_{fg} :
 - Principal mécanisme
 - Dépend du DSR et de la fraction libre du médicament

Élimination rénale à la naissance

- ↑ du DC
- ↓ des résistances vasculaires rénales
- ↑ du DSR
- ↑ de la perméabilité glomérulaire
- ↑ de la surface de filtration

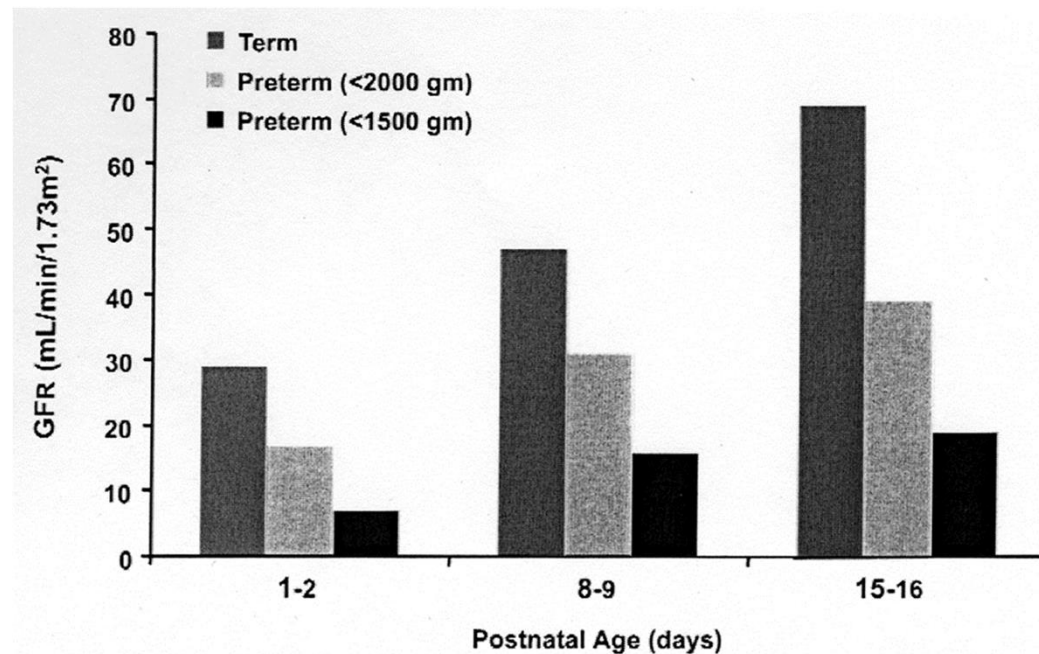
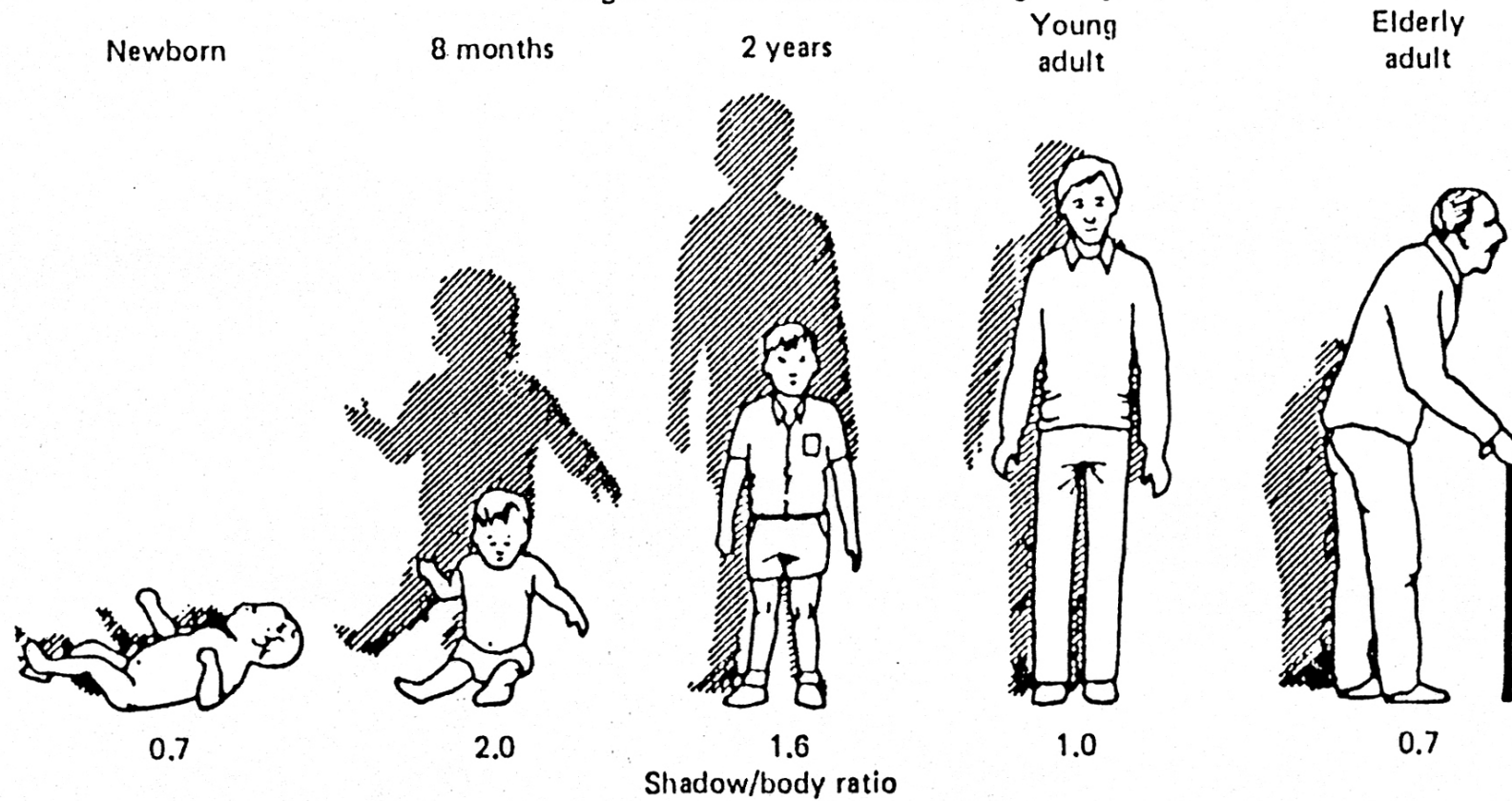


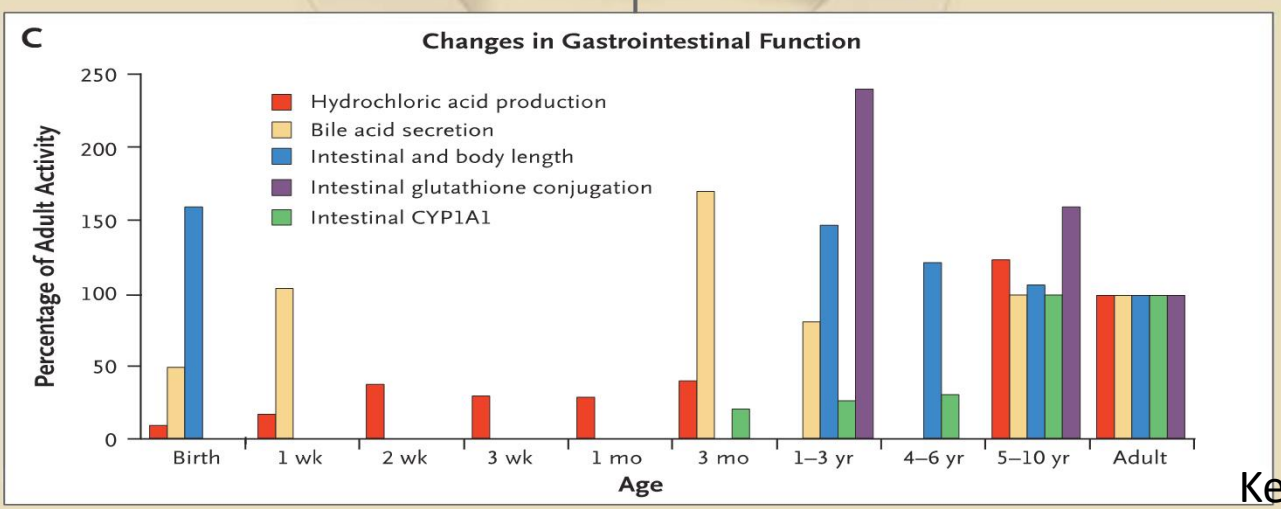
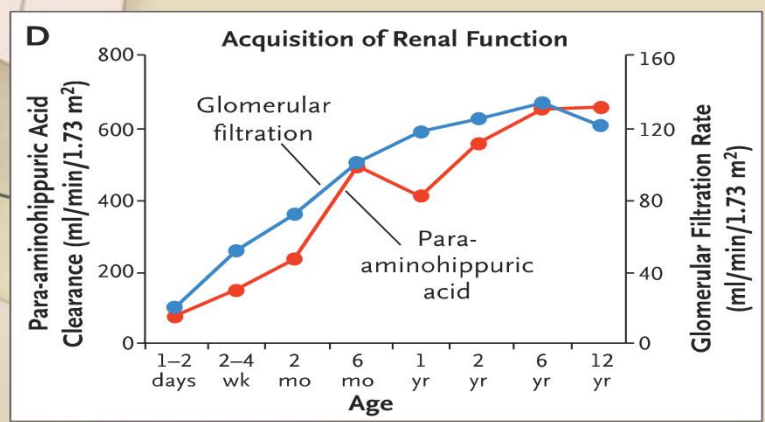
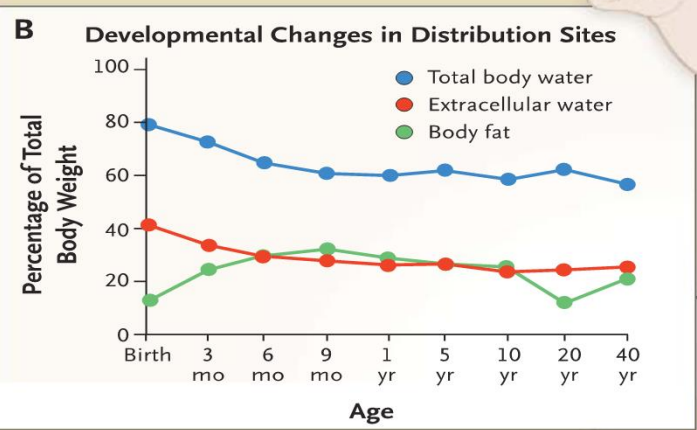
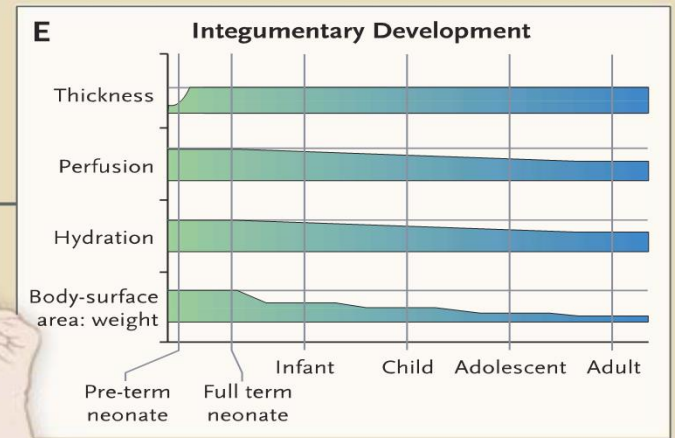
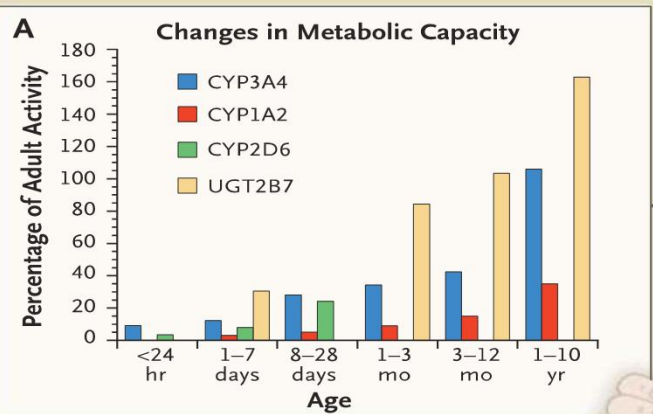
FIG 2. In both term neonates and preterm infants who have birth weights of more than 1500 gm, glomerular filtration rates increase dramatically during the first 2 weeks of postnatal life. (From Ritschel WA, Kearns GL, editors. Pediatric pharmacokinetics. In: Handbook of basic pharmacokinetics. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999. p. 304-21. Reprinted by permission of the Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5th ed. © 1999 by the American Pharmaceutical Association.)

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^a





Pédiatrie : prescription hors-AMM

- 7 à 90% selon études
- 50 à 90 % des médicaments non évalués chez enfant
- Pour 80% des médicaments, la mention « réservée 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 avenues 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 »
- **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

Evidence-based guidelines for pediatric clinical trials: focus on StaR Child Health

Mario R Sampson^{1,2}, **Daniel K Benjamin**¹, and **Michael Cohen-Wolkowicz**^{*,1}

¹Duke Clinical Research Institute, Durham, 2400 Pratt Street, Durham, NC 27705, USA

²University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Abstract

Clinical trials in children are challenging and filled with important ethical considerations that differ from adults. Given difficulties associated with pediatric clinical trials, off-label prescribing is a common practice in pediatrics, which can lead to adverse safety events and efficacy failures. To overcome these consequences, in the past 15 years, legislation in the USA and Europe has provided incentives to industry and increased government funding to conduct pediatric trials. Pediatric trial networks have also been formed to decrease the knowledge gap. However, challenges to performing pediatric trials and lack of standardization and guidelines regarding studies in children still exist. Standards for Research (StaR) in Child Health, begun in 2009, aims to improve the design, conduct and reporting of pediatric trials. This organization uses a consensus guideline approach involving academic, government and industry stakeholders to identify and disseminate best practices for pediatric trials. Six out of 11 planned standards are currently published.

Impact du traitement sur le
développement

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

ANN Neurol 2016

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

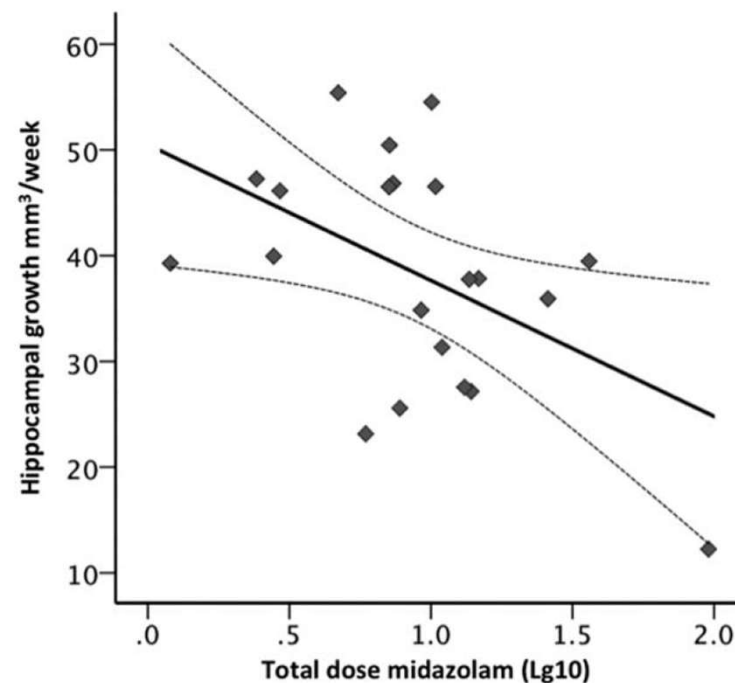


FIGURE 2: Average hippocampal growth (in mm³/wk) in relation to the average dose of midazolam (log10) in neonates exposed to midazolam. Error bars represent the standard deviation of the mean.

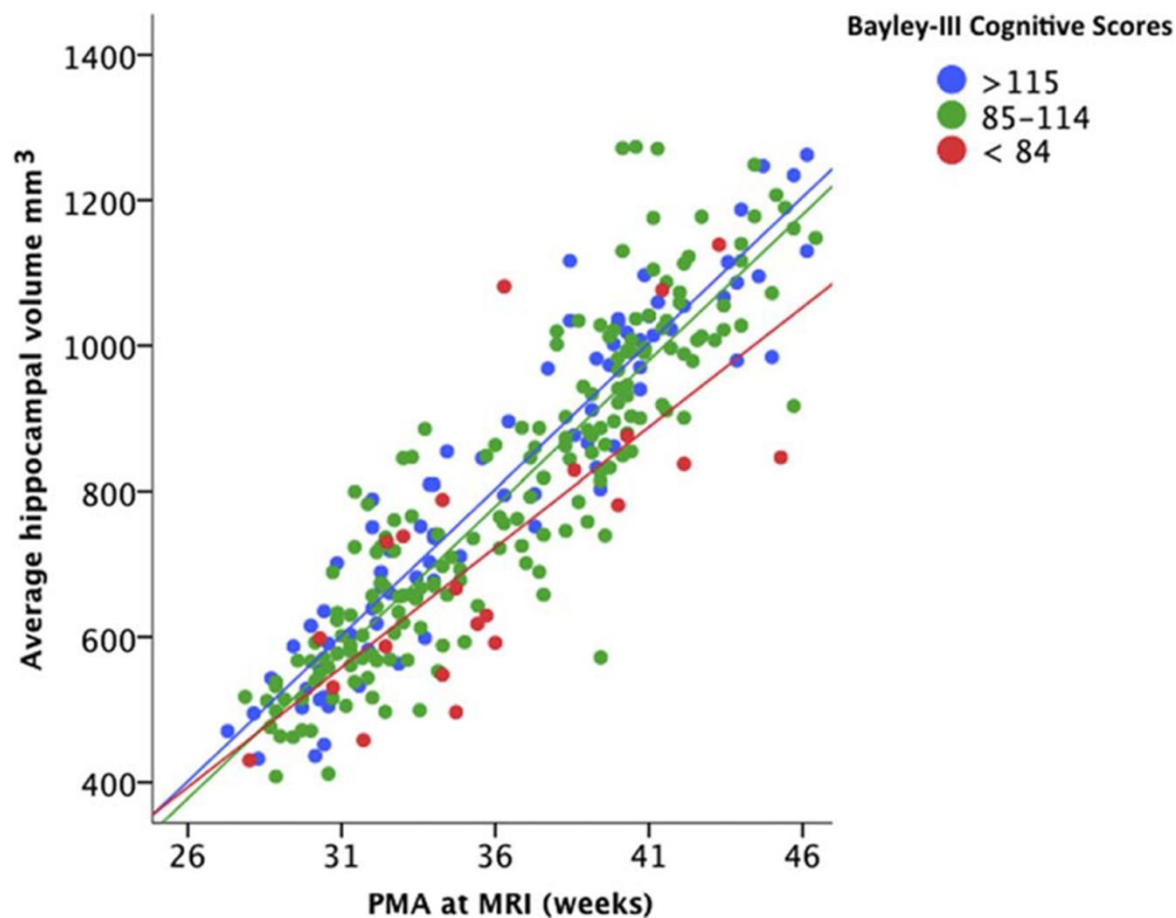


FIGURE 3: Unadjusted plots of hippocampal volume (in mm³) assessed within the first weeks of life and at term-equivalent age in very preterm-born neonates in relation to cognitive outcome groups assessed at 18 months corrected age. Data represent the average left and right hippocampal volumes acquired at 2 magnetic resonance imaging (MRI) scan time points (early in life and term-equivalent age) for each neonate in relation to the postmenstrual age (PMA) at scan in weeks. Bayley-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition.

Les cibles thérapeutiques
peuvent avoir une fonction
différente au cours du
développement

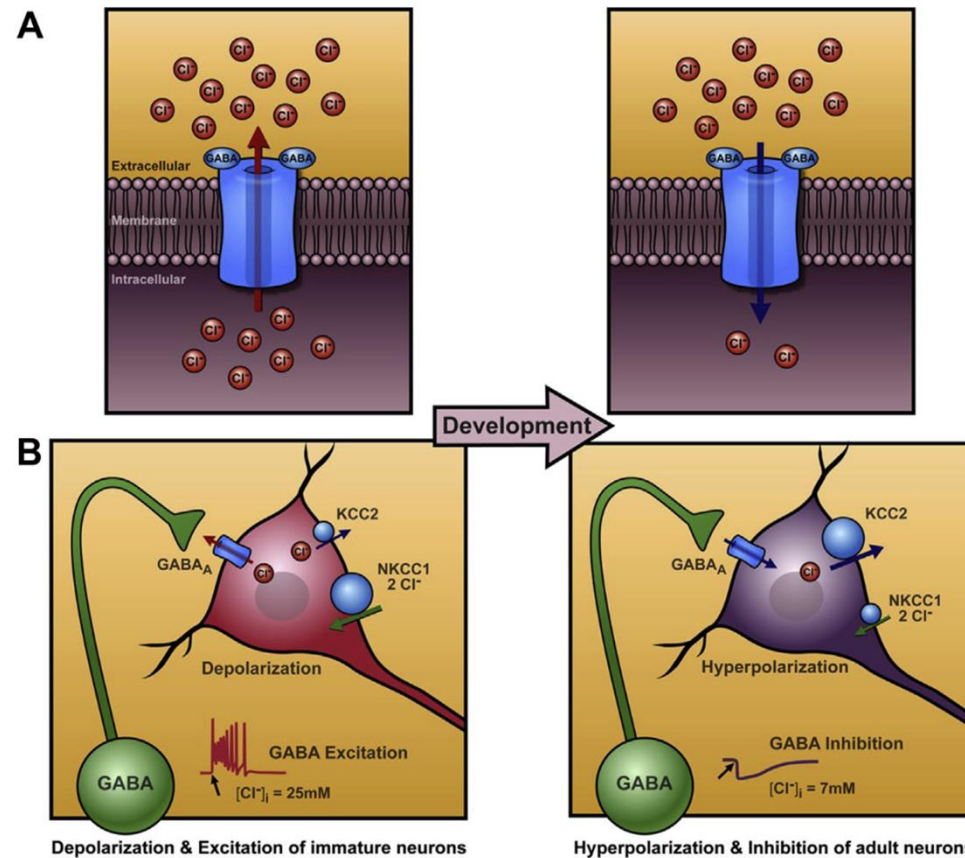


Fig. 4. Schematic diagram of the developmental alterations of $[Cl^-]_i$ levels and the polarity of the actions of GABA and the actions of chloride co-transporters. (A) The intracellular $[Cl^-]_i$ levels are higher in immature than adult neurons. (B) GABA depolarizes and excites immature neurons and inhibits adult ones. The chloride exporter KCC2 or 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. \(2007\)](#).

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

Quelques considérations pratiques

Préparations buvables

- Nettoyer le col du flacon,
- Conserver éventuellement au réfrigérateur ?
- Marge thérapeutiques larges : 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

Service médical DSDEN 28
Docteur

tél :

Date :

PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ

(Circulaire n° 2003-135 du 8-9-2003 BO encart n° 34 du 18/09/2003)

Année scolaire : 2016/2017

A la demande de Monsieur ou Madame :

Signature :

Pour l'élève :

Nom : / / Prénom :
Né le : / / Classe :
Adresse :

Téléphone :

	travail	domicile
père		
mère		

Scolarisé(e) à :

Etablissement
Adresse
Chef d'établissement ou directeur
Tél :

Parties prenantes :

Directeur ou chef d'établissement :

Signature :

Enseignant :

Signature

Médecin qui suit l'enfant
pour sa pathologie :

Signature :

Infirmière Education nationale :

Signature :

Médecin Référent ou médecin EN éventuellement :

Signature :

Adresse :
tél :

Représentant des collectivités locales :

Signature :

Adresse :
Tél :

Autres

Signature :

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/>