

CHU DE REIMS

# PHARMACIE CLINIQUE PEDIATRIQUE

POLE PHARMACIE / CHU de REIMS

Catherine MENNESSON

# Particularités de la population pédiatrique

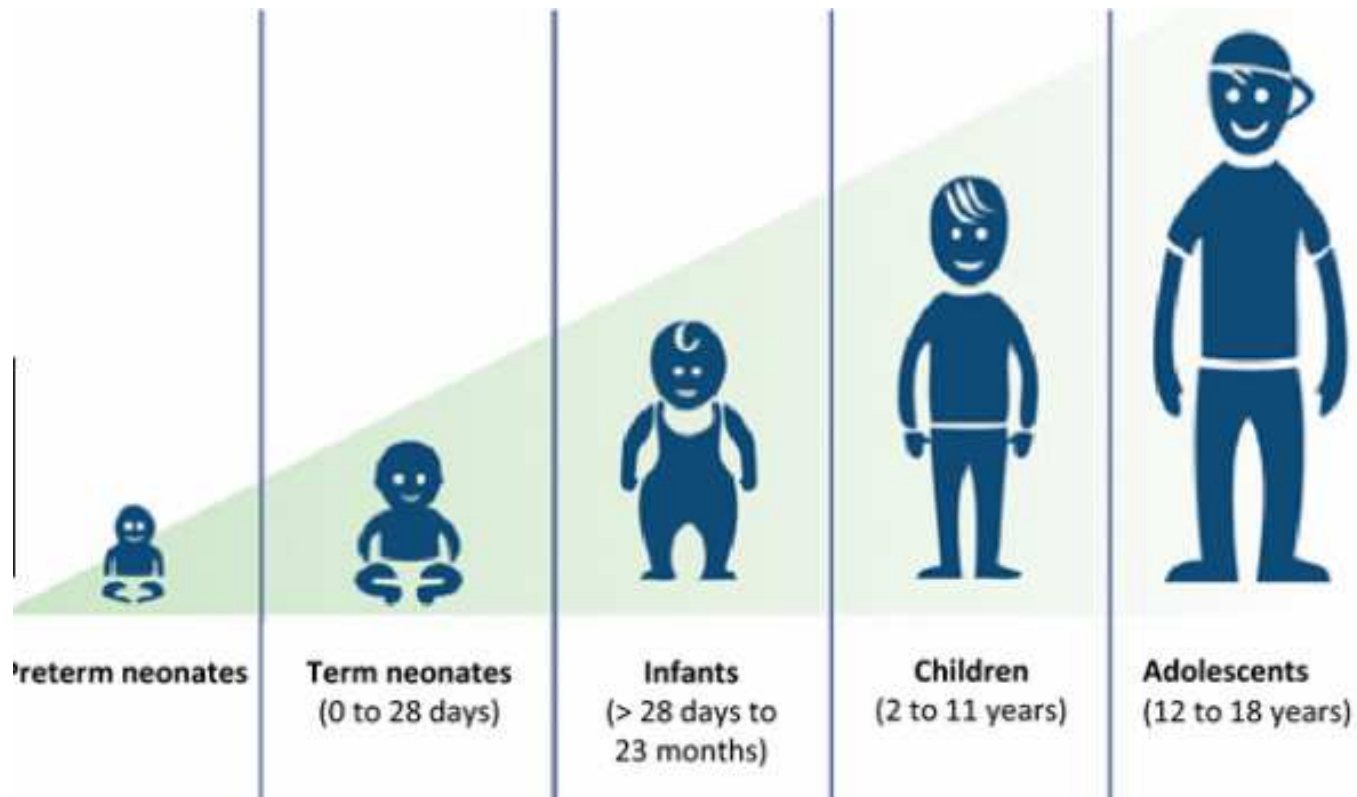
1. Population pédiatrique
2. Particularités pharmacologiques en pédiatrie
  1. Pharmacocinétique
  2. Pharmacodynamie
3. Formes galéniques adaptées à la pédiatrie
4. Les médicaments en pédiatrie

# 1. Population pédiatrique

	Pharmacopée Française	ICH
Prématuré	< 37 SA	
Nouveau Né	0 à 1 mois	0 à 27 jours
Nourrisson	1 à 30 mois	28 jours à 23 mois
Enfant	Petite enfance : 30 mois à 6 ans Grand enfant : 6 à 12 ans Adolescent : 12 à 15 ans	Enfant : 24 mois à 11 ans Adolescent : 12 à 16/18 ans

ICH : International Conference on Harmonisation

# 1. Population pédiatrique



ICH : International Conference on Harmonisation

# 1. Population pédiatrique

Les enfants ne sont pas des adultes en miniatures

Grande variabilité :

- âge
- âge gestationnel : 24 à 41 semaines
- poids : 500 g à ....kg

# 1. Population pédiatrique

## Prématurité

SA (Semaines d'Aménorrhées)

- Prématurité moyenne : 32 à 36 SA
- Grande prématurité : 28 à 32 SA
- Très grande prématurité : < à 28 SA

# 1. Population pédiatrique

	POIDS en Kg	TAILLE en cm	Périmètre Crânien en cm
0	3	50	35
3 mois	5-7 = <b>(PN X 2)</b>	60	40
6 mois	8	70	45
9 mois	9-10 = <b>(PN X 3)</b>	75	47
4 ans	16	100 = <b>(TN X 2)</b>	

# 1. Population pédiatrique

Posologies pédiatriques :

- déterminées en fonction de l'âge
- exprimées en mg/Kg (Poids en Kg)
- exprimées en mg/m<sup>2</sup> (SC en m<sup>2</sup>)

Règle simple pour calculer une surface corporelle :

$$SC = \frac{4P(kg) + 7}{P(kg) + 90}$$

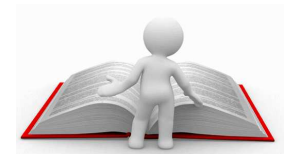
**Adaptation indispensable au Poids et à l'âge**



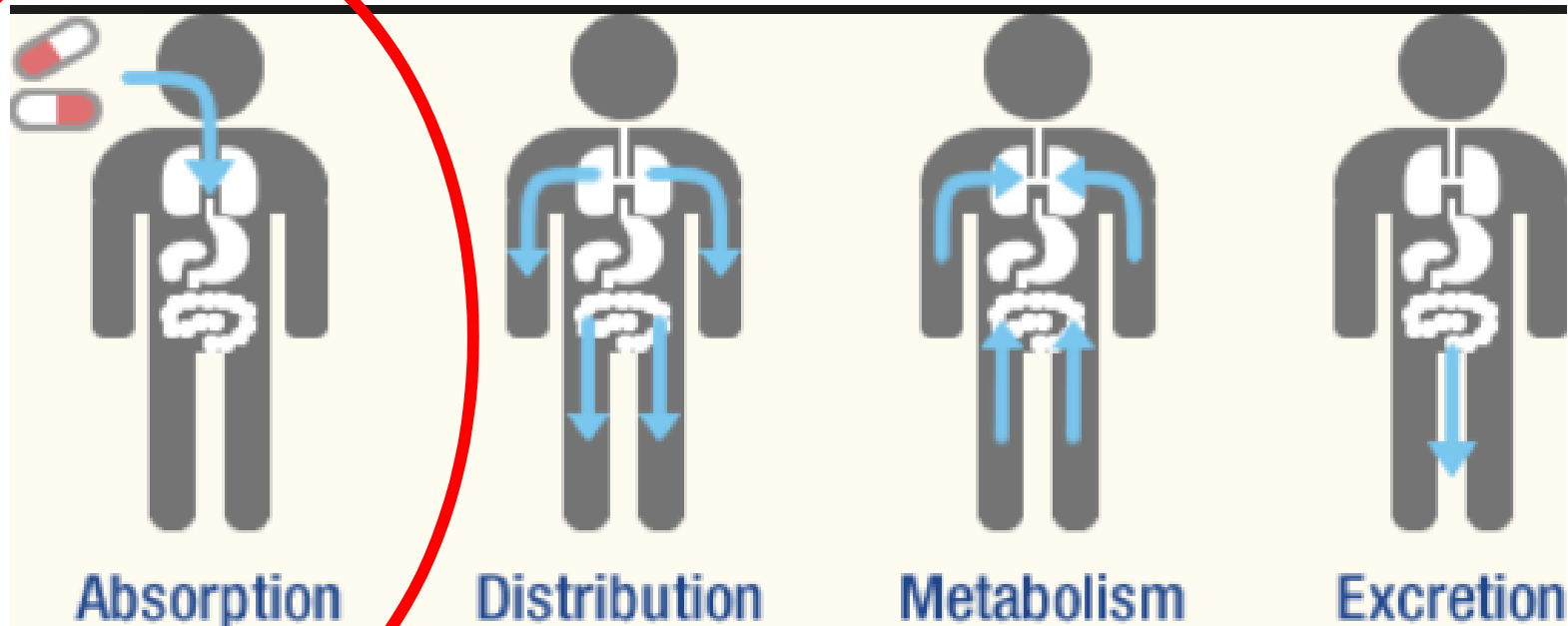
## 2. Particularités pharmacologiques en pédiatrie

### 1. Pharmacocinétique (durée et vitesse)

Immaturité **organique** et **métabolique**



## 2.1. Pharmacocinétique



- Orale :
  - PH gastro-intestinal plus élevé chez les nouveau-nés à cause du volume inférieur de sécrétions gastriques (modification de la stabilité des médicaments)
  - Motilité intestinale très élevée
  - Transport actif et passif : mature à l'âge de 4 mois
  - Enzymes du métabolisme et les transporteurs : immatures à la naissance

# Absorption

- Cutanée :
  - Stratum cornéum plus fin chez les prématurés
  - Augmentation de la perfusion cutanée et de l'hydratation de l'épiderme
  - Rapport de surface corporelle/masse corporelle plus importante que chez l'adulte

## RISQUE DE SURDOSAGE

➡ ex : prilocaïne/ lidocaïne EMLA

Attention aux pansements occlusifs, couches et peaux lésées

# Absorption cutanée

- De 0 à 2 mois : jusqu'à 1 g et 10 cm<sup>2</sup> pendant une heure.  
Une dose unique sur 24 heures
- De 3 à 12 mois : jusqu'à 2 g et 20 cm<sup>2</sup> pendant une heure.  
Un maximum de 2 doses séparées d'au moins 12 heures
- De 12 mois à 6 ans : jusqu'à 10 g et 100 cm<sup>2</sup> pendant 1 à 5 heures

Rappel : 1 patch = 1 gramme = 10 cm<sup>2</sup>

RCP EMLA 2019

# Absorption

- Rectale :

- Voie de recours sur la voie orale n'est pas disponible
- Résorption très aléatoire
- Médicaments à large marge thérapeutique

**exemples :**

forme suppositoire de paracétamol : voie non recommandée car mauvaise absorption

(recommandations HAS : prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant, janvier 2016)

intérêt : médicaments et épilepsie

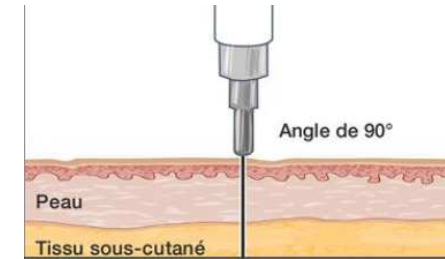
- Parentérale :
  - Problèmes d'ordre technique
  - Difficultés de voie d'abord
  - Erreurs de dilution en raison de faibles volumes
  - Volumes à injecter perdus dans les volumes morts des tubulures
  - Pas de particularité liée à cette voie chez l'enfant

# Absorption

- Intramusculaire :

- Vitesse d'absorption aléatoire et réduite car masse musculaire et flux sanguin plus faibles (nouveau-né/adulte)
- Hydratation élevée et contractilité réduite
- Fessier : risque de blessure du nerf sciatique
- Volume maximal de 1 à 2ml
- Voie irrégulière, imprévisible et douloureuse :

à éviter chez le jeune enfant à l'exception  
des vaccins





# Absorption

- Intraoculaire :
  - Augmentation de la perméabilité de la voie intraoculaire
  - Respecter l'espacement de temps entre 2 instillations

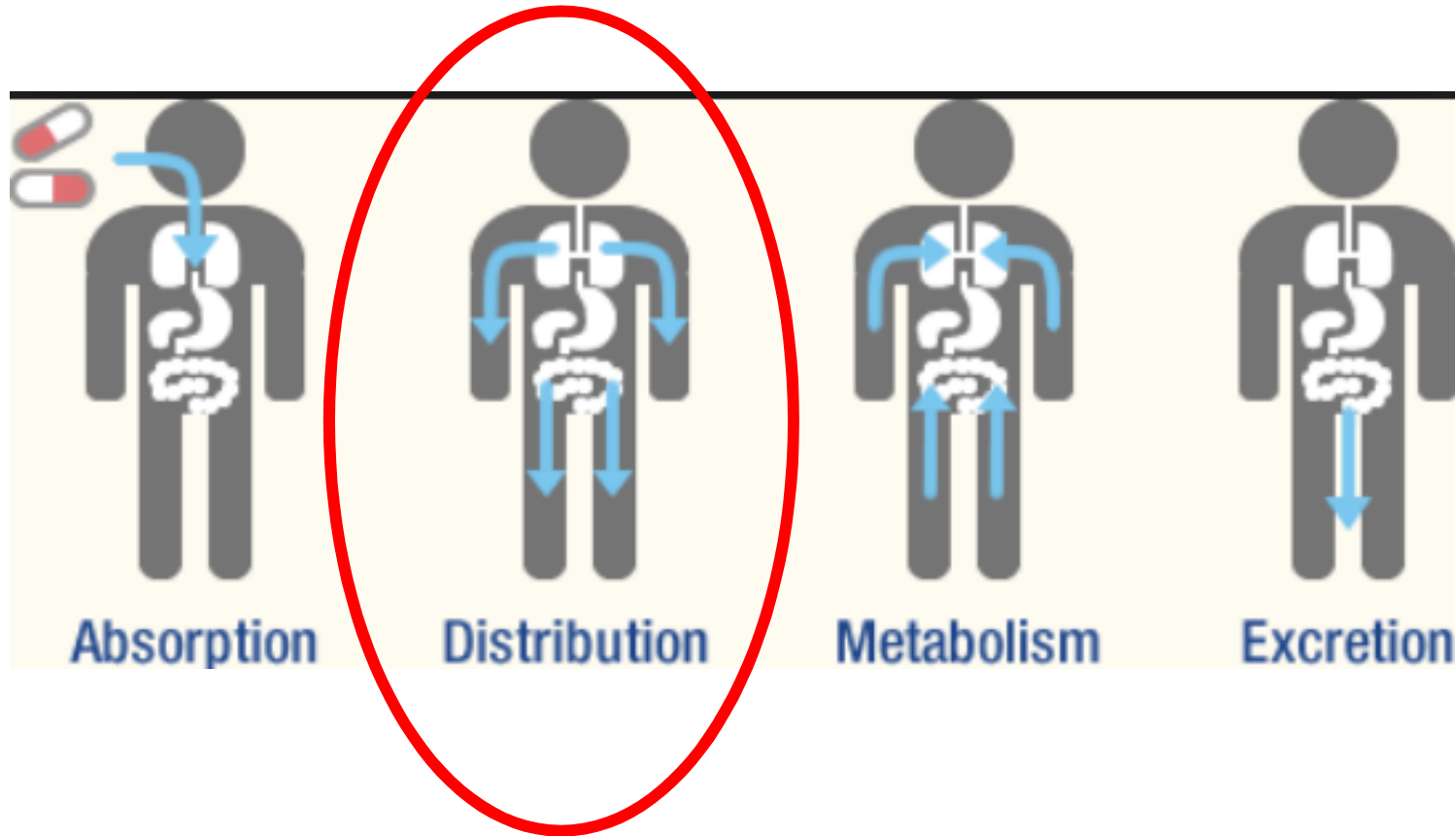


**Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique**

Document ANSM mars 2017

Attention aux associations de collyres mydriatiques

# Distribution



# Distribution

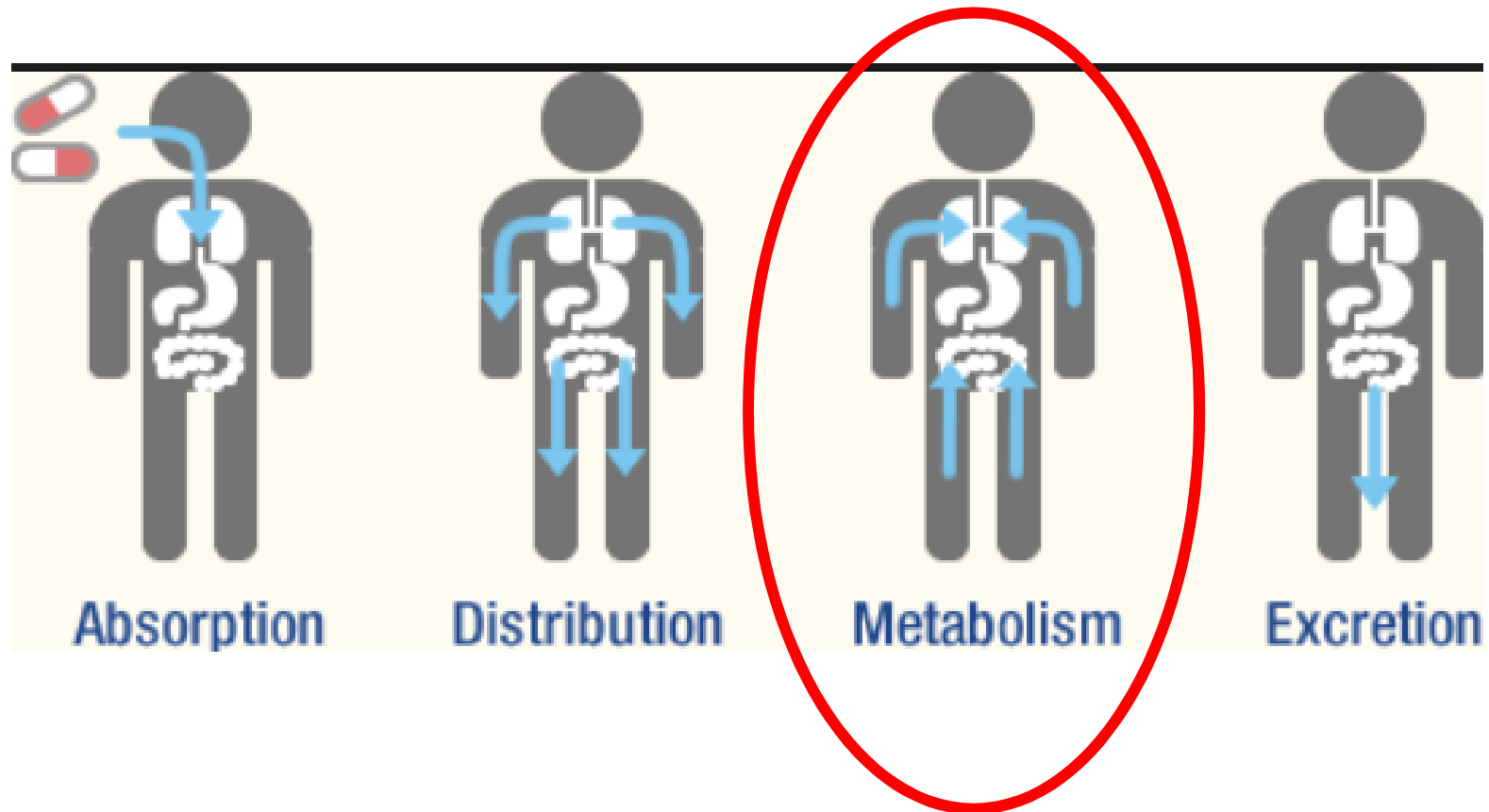
- **Augmentation du volume de distribution**  
(Augmentation de l'eau totale et de l'eau extracellulaire)

<i><b>AGE</b></i>	<i><b>Eau totale % Poids corporel</b></i>	<i><b>Eau extra-cellulaire % Poids corporel</b></i>	<i><b>Eau intra-cellulaire % Poids corporel</b></i>
<b>Naissance</b>	<i>77,4 (75%)</i>	<i>38,7 (40%)</i>	<i>39,8</i>
<b>Jour 10</b>	<i>65</i>	<i>31</i>	<i>34</i>
<b>6 mois</b>	<i>60</i>	<i>28</i>	<i>32</i>
<b>10 ans</b>	<i>58</i>	<i>26,5</i>	<i>31,5</i>
<b>Adulte</b>	<i>54,3 (50%)</i>	<i>23,4 (20%)</i>	<i>30,9</i>

# Distribution

- Concentration moindre des protéines plasmatiques et affinité diminuée chez le prématuré et le nouveau-né atteignant les valeurs adulte vers 1 an
  - augmentation de la fraction libre de certains médicaments avec risque de surdosage
- Moindre affinité de l'albumine fœtale pour les médicaments à caractère acide
- Immaturité de la barrière hémato-encéphalique

# Métabolisme

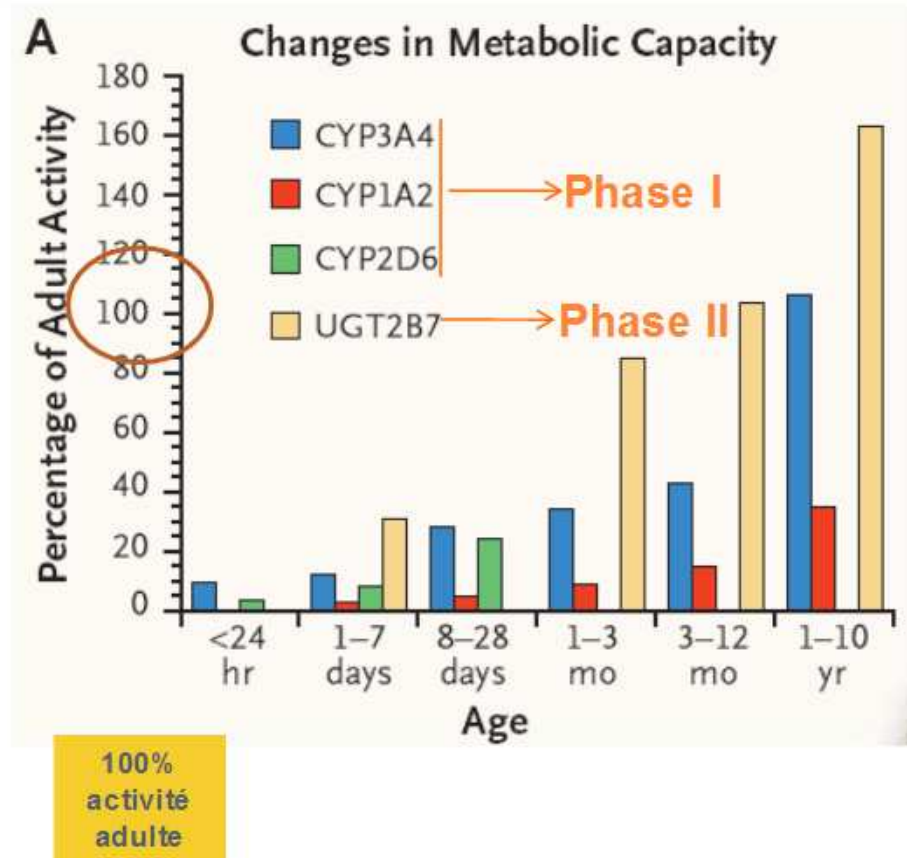


# Métabolisme

## Métabolisation hépatique

Rappels : 2 phases

- Phase 1 : Rn enzymatique (oxydation par cytochrome p450, réduction et hydrolyse)
- Phase 2 : acétylation, méthylation, sulfatation, conjugaison du glutathion, conjugaison : facilité d'élimination rénale

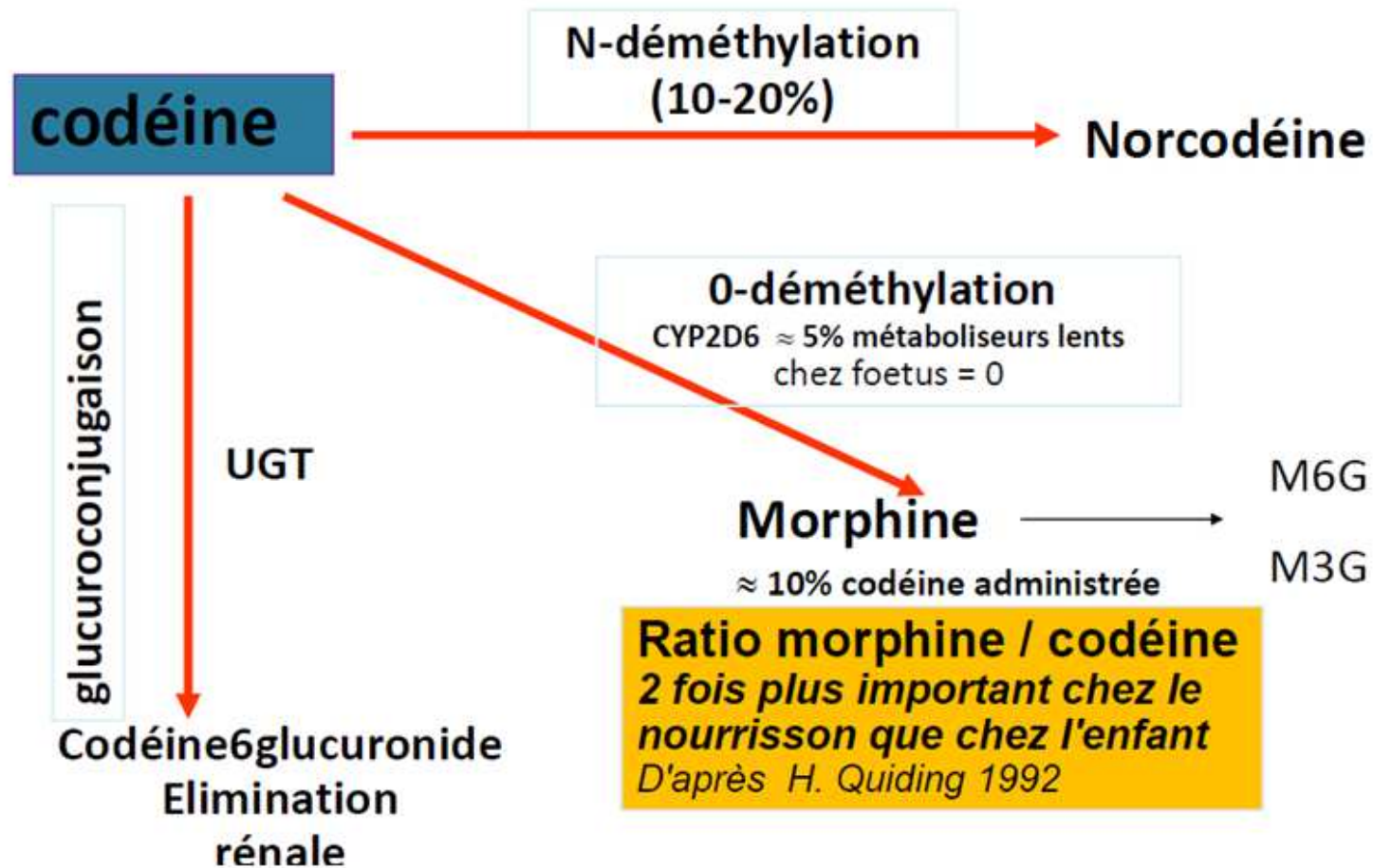


→ NN : diminution de la vitesse de métabolisation de nombreux médicaments (théophylline, caféine, clonazépam, phénytoïne, paracétamol, atropine...) avec risque de surdosage

→ NRS et Enfant : augmentation de la vitesse de métabolisation hépatique avec risque de diminution d'efficacité et nécessité de rapprocher les doses administrées pour les médicaments métabolisés par le foie

Kearns GL et al. N Engl J Med 2003;349:1157-67

## Exemple : Codéine



CYP2D6 immature chez le NN et nombreux métaboliseurs lents dans la population : restriction d'utilisation en France, suppression de l'AMM chez l'enfant de moins de 12 ans

## Exemple : Codéine

### Restriction d'utilisation en France :

- suppression de l'AMM chez l'enfant de moins de 12 ans
- contre-indication chez la femme qui allaite

#### FICHE MÉMO

Prise en charge médicamenteuse de  
la douleur chez l'enfant :  
alternatives à la codéine

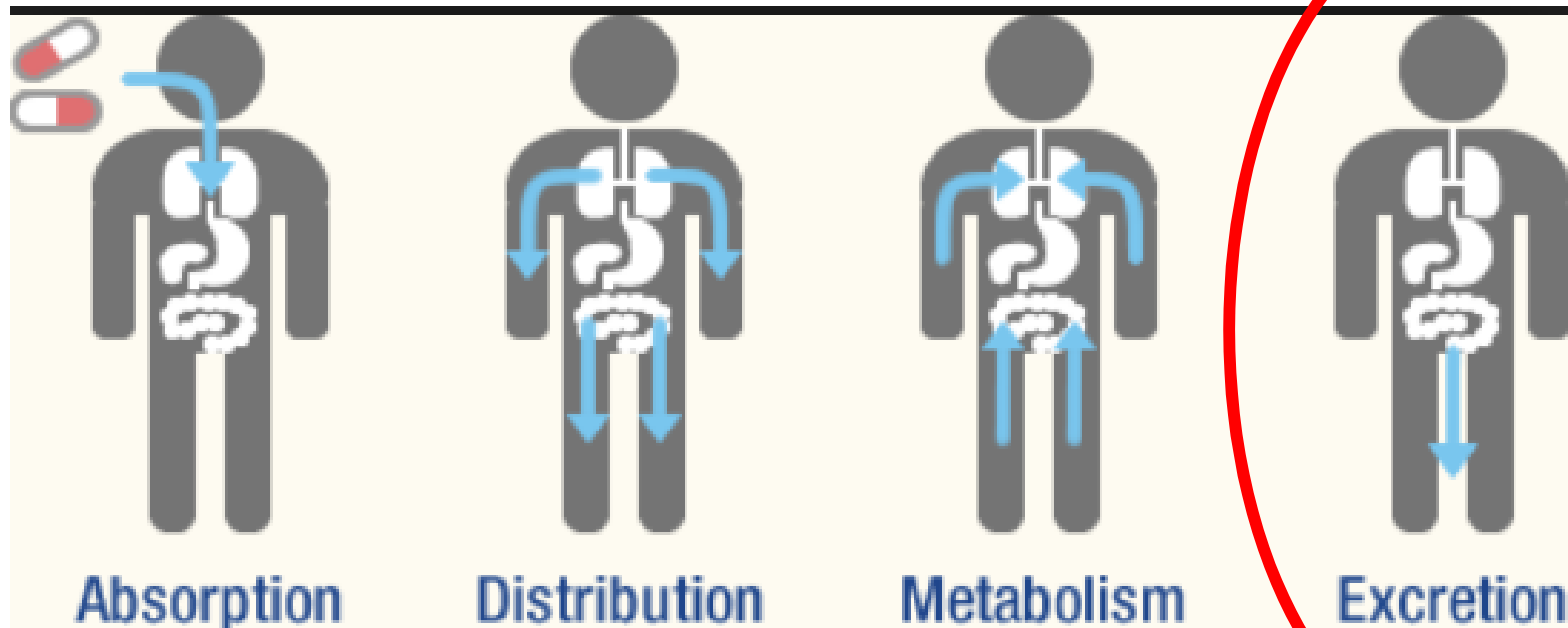
RAPPORT D'ÉLABORATION

Janvier 2016

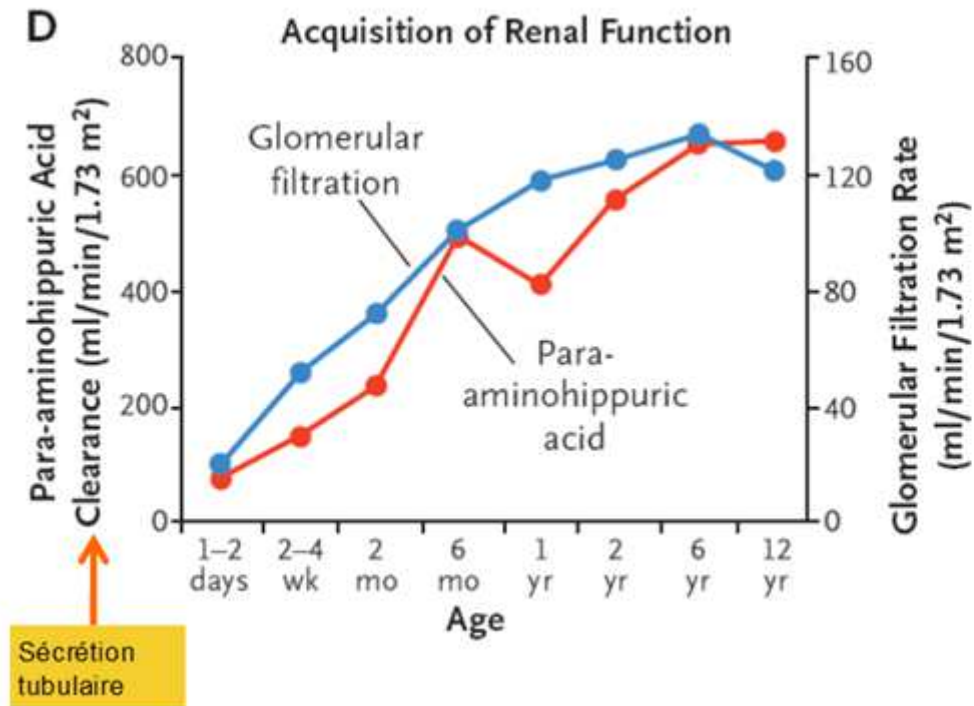


		Posologie	Voie	Galénique	AMM
Palier 1	<b>Paracétamol</b>	60 mg/kg/jour, en 4 prises (maximum 80 mg/kg/jour)	Orale ou IV Voie intra-rectale non recommandée du fait de sa mauvaise absorption	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sirop, ampoules IV, suppositoires	Dès la naissance
	<b>Ibuprofène</b>	20 à 30 mg/kg/jour, en 3 à 4 prises (maximum 400 mg/prise)	Orale	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, sirop	3 mois
	<i>Kétoprofène</i>	1,5 à 2 mg/kg/jour en 3 à 4 prises	Orale IV	Comprimés, sirop, ampoules IV	Pas d'AMM en France pour la douleur AMM en sirop pour la fièvre
	<i>Diclofenac</i>	2 à 3 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	Orale Intra-rectale	Comprimés, suppositoires	AMM en rhumatologie 4 ans suppositoires, 6 ans comprimés
Palier 2	<b>Tramadol</b>	3 à 8 mg/kg/jour en 3 à 4 prises (maximum 100 mg/prise)	Orale	Comprimés, gouttes	3 ans gouttes 12 ans comprimés à libération 15 ans comprimés à libération
Palier 3	<b>Nalbuphine</b>	0,2-0,3mg/kg toutes les 4 à 6 heures (maximum 20 mg/injection)	IV	Ampoules IV	18 mois
	<b>Morphine <sup>(h)</sup></b>	Posologie initiale de 0,2 mg/kg/ <b>prise</b> , 6 fois par jour et de 0,1 mg/kg/ <b>prise</b> pour les moins de 1 an Dose de charge de 0,5 mg/kg en cas de douleur très intense	Orale (voie IV non détaillée ici)	Orale, comprimés et gélules à libération immédiate, gouttes, et pipettes mono-doses seuls détaillés ici (formes à libération prolongée non décrites ici)	6 mois pour la forme orale

# Elimination

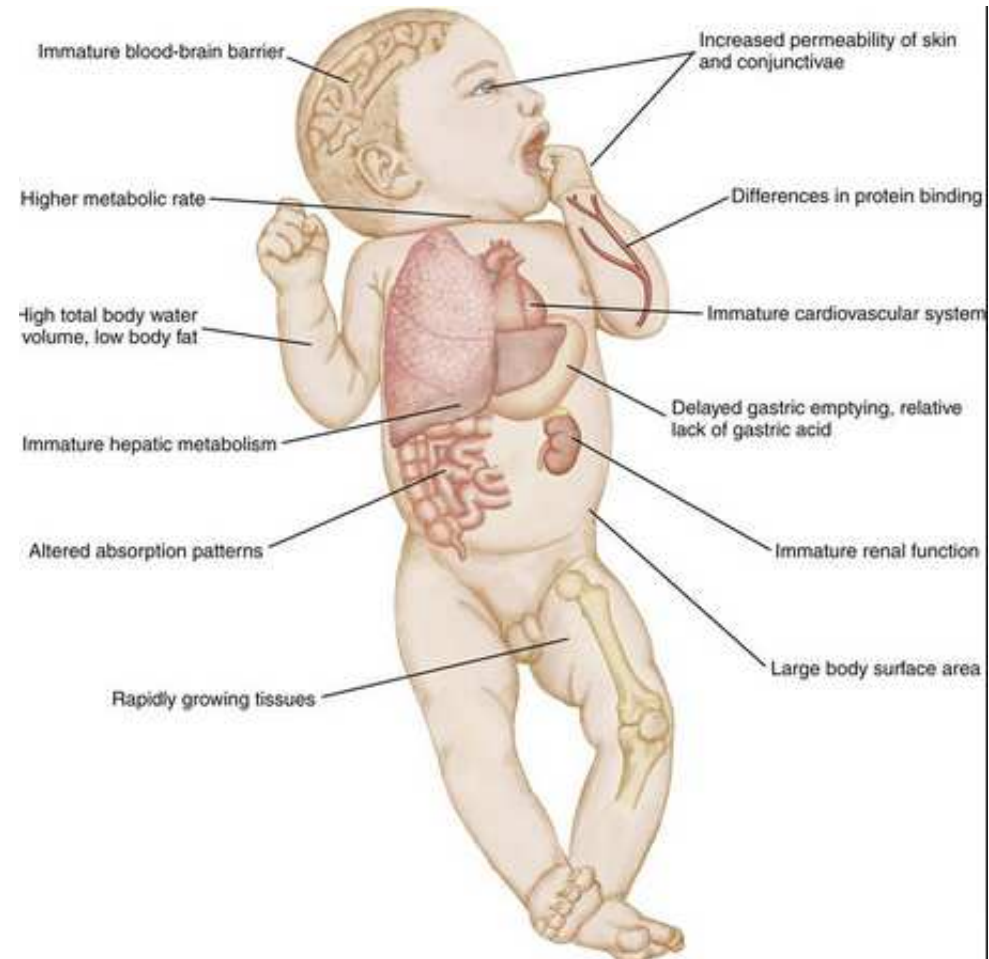


# Elimination



- Espacement des doses administrées des médicaments à élimination rénale les 1<sup>er</sup> jours de la vie
- Prudence chez l'enfant de moins de 1 an (diminution de la Cl, augmentation de la toxicité (

# BILAN



# BILAN

Quelques règles :

- Dose maximale : dose adulte  
(Ex : erreur fréquente : paracétamol)
- Poids  $>$  à 50 kg : dose adulte
- Tenir compte des classes d'âge

## 2. Particularités pharmacologiques en pédiatrie

### 2. Pharmacodynamie (site d'action)

- Tolérance aux médicaments (meilleure chez l'enfant que chez l'adulte)
- Prendre en compte les phénomènes de croissance et de maturité (corticoïdes, quinolones..)

### 3. Formes galéniques adaptées à la pédiatrie

- **ORALE :**

- **FOL (Formes Orales Liquides) :**



nombreux inconvénients : rejet du liquide par l'enfant, excipients potentiellement toxiques, risques d'erreurs d'administration, coûts élevés...

- **FOS (Formes Orales Sèches) :**

monodose, stable, transportable et mieux adaptés aux modes de vie des enfants en âge scolaire ou atteints de maladie chronique

MAIS risque de fausse route

# Formes orales

Formes orales liquides (sirops, suspensions, solutions buvables...)	Formes orales solides (comprimés, gélules...)
	
<b>Avantages</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faciles à avaler</li> <li>• Flexibilité des doses (dose-poids)</li> <li>• Masque le goût du principe actif</li> </ul>	<b>Avantages</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne stabilité chimique et microbiologique</li> <li>• Mise au point simple</li> <li>• Transportabilité (peu encombrant)</li> <li>• Optimisation de la cinétique du principe actif (forme retard)</li> <li>• Goût du principe actif masqué par l'enrobage</li> <li>• Conditionnement monodose</li> <li>• Coût</li> </ul>
<b>Inconvénients</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume à administrer</li> <li>• Faible stabilité chimique et microbiologique</li> <li>• Conservateurs et excipients à effets notoires</li> <li>• Cinétique du principe actif non modifiable</li> <li>• Risques d'erreurs d'administration</li> <li>• Difficulté de mise au point (goût, texture)</li> <li>• Coût</li> </ul>	<b>Inconvénients</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficile à avaler pour les jeunes enfants</li> <li>• Flexibilité des doses limitée</li> </ul>

**Critère principal  
ACCEPTABILITE  
PAR L'ENFANT**



# Formes orales liquides

- **Nombreux risques d'erreurs d'administration**
  - Erreur de décimal et confusion d'unités (mL et mg)
  - Conditionnements mal interprétés
  - Confusion entre petite et grande cuillère
  - Manque de précision des volumes à administrer
  - Exemple :
    - amoxicilline : 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL, 500 mg/5 mL
    - Aciclovir : 200 mg/5 mL et 800 mg/5 mL

# Formes orales liquides

## Problématique des excipients à effet notoire ?

Acide benzoïque (benzoate, alcool benzylique)	Prématurés et nouveau-nés de moins de 8 semaines : risque d'accumulation et d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire
Alcool	Effets indésirables au niveau du système nerveux central Dose maximale tolérée inconnue, ainsi que les effets d'une prise répétée sur la fonction hépatique et rénale RCP : préciser la quantité en % de vol d'éthanol, en mg par dose, décrire l'équivalence en ml de bière, de vin
Aspartam	Dipeptide composé de deux acides aminés dont la phénylalanine Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
Lactose	Cause diarrhée, déshydratation et acidose métabolique Métabolisé en galactose et glucose Interaction avec les amines primaires comme l'amlodipine
Propylène glycol	Alcool déshydrogénase pas totalement mature chez les patients de moins de 4 ans Utilisation déconseillée par la dépression du système nerveux central qui peut survenir

# Formes orales liquides

<i>Solution buvable :</i>	<i>p goutte*</i>
Alfacalcidol	0,10 µg

*Excipients :* D-1- $\alpha$ -tocophérol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), glycérol polyéthylène-glycol oxistéarate (huile de ricin), acide citrique, citrate de sodium, sorbitol, éthanol, eau purifiée.  
*Excipients à effet notoire :* huile de ricin, parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

- Propylène Glycol/ Ethanol ....  
6 mg d'éthanol par goutte
- Utilisé dans l'hypocalcémie néonatale

RCP UN ALPHA solution buvable 2019

# Formes orales liquides

- Préparations liquides multi-doses :
- Maintenir un environnement propre
- Noter la date d'ouverture
- Nettoyer le col du flacon pour éviter que le sucre ne colle
- Conserver éventuellement le produit au réfrigérateur et le sortir 30 minutes avant emploi
- Pas systématiquement au réfrigérateur (lire le mode d'emploi)

# Formes orales liquides



Ne vous  
mélangez pas  
les pipettes !

Un dispositif  
d'administration =  
un médicament

# Formes orales solides

- Excipients plus neutres et en moindre quantité
- Modification possible de la cinétique d'absorption
- Plus facile à développer pour l'industrie pharmaceutique
- Facilité de transport, de stockage et de dispensation



# Formes orales solides

Tableau I. Taille acceptable des comprimés en fonction de l'âge de l'enfant.

Classes d'âges	Groupes d'âge (années)	Tailles de comprimés recommandées (mm)
Enfants en âge préscolaire	2–5	3–5
Enfants en âge scolaire	6–11	5–10
Adolescents	12–17	10–15
Adultes	> 18	> 15

Recommandations 2011 de l'European Medicines Agency [2]

Enfant capable d'avaler des comprimés à partir de 6 ans

# Formes orales solides

- Mais :
  - troubles de la déglutition,
  - contexte familial
- Attention aux broyages de comprimé
- Administration avec un aliment solide ou liquide  
Ex : Micropakine
- Manque de flexibilité des dosages



# Formes orales solides

Micropakine LP doit être administré en saupoudrant sur un aliment mou ou une boisson, froid ou à température ambiante (yaourt, jus d'orange, compote...).

Micropakine LP ne doit pas être administré avec des aliments chauds ou boissons chaudes (soupe, café, thé...).

Micropakine LP ne doit pas être administré dans un biberon car les granulés peuvent boucher la tétine.

Lorsque Micropakine LP est pris avec des liquides, des granulés pouvant rester collés, il est recommandé de rincer le verre avec un peu d'eau et de la boire.

Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement et ne pas être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure.

# Formes rectales

De moins en moins utilisé .....

- Diazepam : traitement d'urgence des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant
- Nalbuphine : X de la dose/2

Rarement  
apprécié

# Formes injectables

Nombreux risques :

- Volumes de reconstitution, de dilution :  
Dilutions éventuelles ....
- Risques liés aux solutions concentrées (risque de venotoxicité, d'instabilité physico-chimique)
- Nécessité d'avoir des voies d'abord et des dispositifs médicaux spécifiques  
Ex : Voie ombilicale, épicroanienne...

# Formes injectables

## Abréviations :

IV : intraveineux ; IVD : intraveineuse directe ; IM : intramusculaire ; SC : sous cutanée ;

SE : Seringue électrique

EPI : eau pour préparation injectable ; G5% (10%) : Glucose 5% (10%) ; NaCl : Chlorure de sodium

conc. : concentration ; conc. max. : concentration maximum ; QSP : quantité suffisante pour

VVC : voie veineuse centrale ; VVP : voie veineuse périphérique

mcg : microgramme ; QSP : quantité suffisante pour

Compatibilités/Incompatibilités(\*) : notifiées à but informatif, les listes ne sont pas exhaustives

## Références bibliographiques :

VIDAL ; Thériaque ; Pediatric and neonatal dosage HANDBOOK 18th edition (\*\*) ; Site STABILIS(\*)

Handbook on injectable drugs , 18th edition (\*\*\*)

## Formation et Information



# Formes injectables

## Icones :



Conserver à l'abri de la lumière



Conserver entre 2-8 °C



Solvant

## Autres informations :

Parabens : conservateurs ; Sulfites : antioxydants

MM(Na) = 23g/mol

pH : pH 1 à <7 = acide, pH 7 = neutre, pH >7 à 14 = basique

1g = 1 000 mg

1mg = 1000 mcg

débit (mL/h) = (dose (mcg/kg/min) x poids (kg) x 60 min) / concentration (mcg/mL)

NaCl 0,9 % pH = 7,0 - 7,5

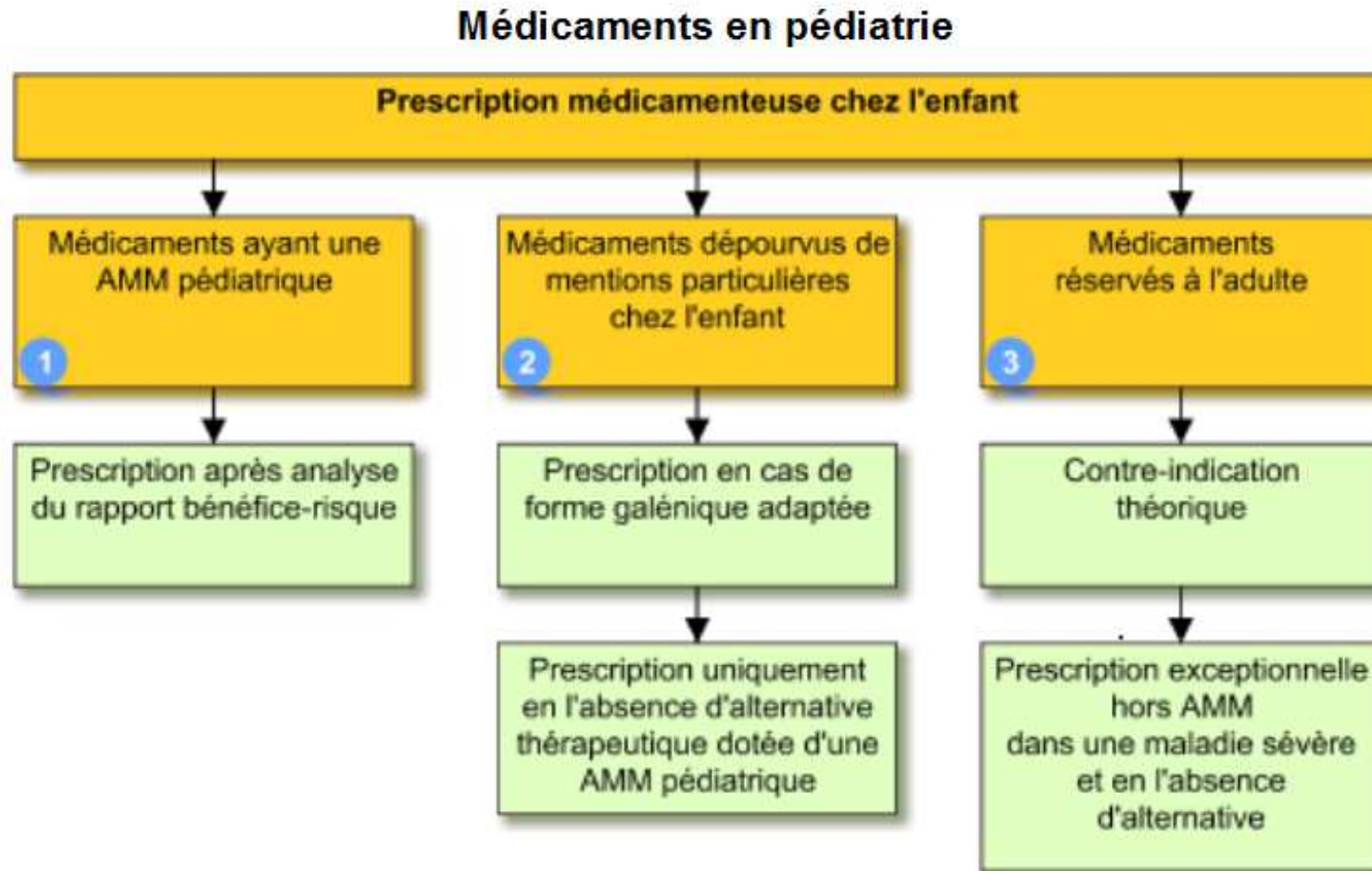
Glucose 5% pH = 4,5 - 5,0

# Formes injectables

Dénomination Commune (Classe Thérapeutique)	Nom de Spécialité / Dosage	Reconstitution / Stabilité (*)	Dilution QSP / Stabilité (*)	Administration (voie / concentration / durée)	Remarques
<b>Amoxicilline</b> (Antibiotique)	<b>CLAMOXYL</b>  500 mg 1 g	<p>💧 <b>EPPI, NaCl 0,9%, G5%</b></p> <p><b>IV</b> conc. max. 50mg/mL 500 mg : 10 mL 1 g : 20 mL</p> <p><b>IM</b> : 1 g : 5mL</p> <p><b>Stabilité après reconstitution :</b> 24h à 25 °C</p>	<p><b>NaCl 0,9% ; (G5% ; G10%)</b></p> <p><b>Stabilité après dilution :</b> 24h à 25°C</p>	<p><b>IVD</b> : 3-4 min - adulte, max. 1 g/injection - enfant, nourrisson, nouveau-né : max. 25 mg/kg</p> <p><b>IVPerf</b> : 30 à 60 minutes: - adulte, max. 2 g/injection - enfant et nourrisson: max. 50 mg/kg/injection</p> <p><b>IVPerf continue.</b></p> <p><b>IM</b> - adulte : max. 1 g/injection - enfant : max. 25 mg/kg/injection Enfants et nourrissons de &lt; 3ans : ne pas utiliser l'ampoule de solvant IM (contient de l'alcool benzyle)</p>	<p><b>Teneur en Na</b> : 62 mg/ 1g = 2,7mmol/1g</p> <p><b>Compatible avec</b> : ofloxacine <b>Incompatible avec</b>: hydrocortisone (trouble de la solution), sang, nutrition, néosynéphrine, mannitol (à concentrations diurétiques), aminosides, ciprofloxacine</p> <p>Ne pas congeler</p>

**Objectif : simplifier le travail des soignants**

## 4. Les médicaments en pédiatrie



# Médicaments avec une AMM

- Indication, posologie
- Forme galénique adaptée
- A utiliser en priorité

**IDEAL**



# Médicaments sans AMM et hors AMM

- Médicaments dépourvus de mentions chez l'enfant
  - Pas d'indications  
ex : alfuzosine, hydrochlorothiazide, dexmedetomidine
  - Pas de posologie  
ex : morphine orale, pas avant 6 mois
  - Pas de forme galénique adaptée  
ex : spironolactone (NN et Nrs), sotalol
  - Avec contre-indication  
ex : Fluoroquinolones



## Médicaments sans AMM et hors AMM

Exemple :

Dispositifs d'administration non adapté à la pédiatrie

**ORAMORPH 10 mg/5 mL**

- ATU
- Préparations magistrales/ hospitalières

# Préparations magistrales et hospitalières



## Préparations hospitalières et magistrales

### RISQUES DE CONFUSION



Un événement indésirable a été signalé au CHU suite à la confusion entre deux suspensions buvables préparées par la pharmacie.




En l'absence de spécialités pharmaceutiques commercialisées, des préparations adaptées notamment à la pédiatrie ou à la gériatrie peuvent être préparées à partir de nombreuses substances actives. Leurs conditionnements sont souvent identiques.

**Conditionnements identiques mais compositions différentes !**









**Lisez toujours l'étiquette avant administration :**

- ✓ nom de la substance active,
- ✓ nom et prénom du patient (mentionnés systématiquement sur les étiquettes des préparations magistrales).

Cette information est diffusée suite à la déclaration d'erreurs médicamenteuses afin qu'elles ne se reproduisent pas.

L'erreur médicamenteuse, parlons-en !

CHU Reims
Commission Sécurisation de la Prise en Charge Médicamenteuse 02/07/2018

## Règles de prescription

- Prescrire un médicament utile
- Choisir un médicament ayant une AMM
- Utiliser une forme galénique adaptée
- Prescrire la dose adaptée à l'âge de l'enfant, basée sur son poids
- Respecter les modalités d'administration
- Eviter les polythérapies
- Rédiger parfaitement l'ordonnance
- Expliquer l'ordonnance aux parents

