

C.H.R.U. de LILLE

ADAPTATION POSOLOGIQUE EN PEDIATRIE

Dr Astrid BOTTE,

Service de réa pédiatrique, Jeanne de Flandre

12^{ème} Journée de l'APHNEP, 15 mars 2012

PLAN

1. En pédiatrie

- Catégories d'âge
- Aspects pharmacocinétiques
- Pharmacocinétique et croissance
- Pharmacogénétiques
- Effets et effets indésirables



2. Calculs de dose

3. Quelques règles de prescription chez l'enfant

4. Quelques exemples et situations cliniques

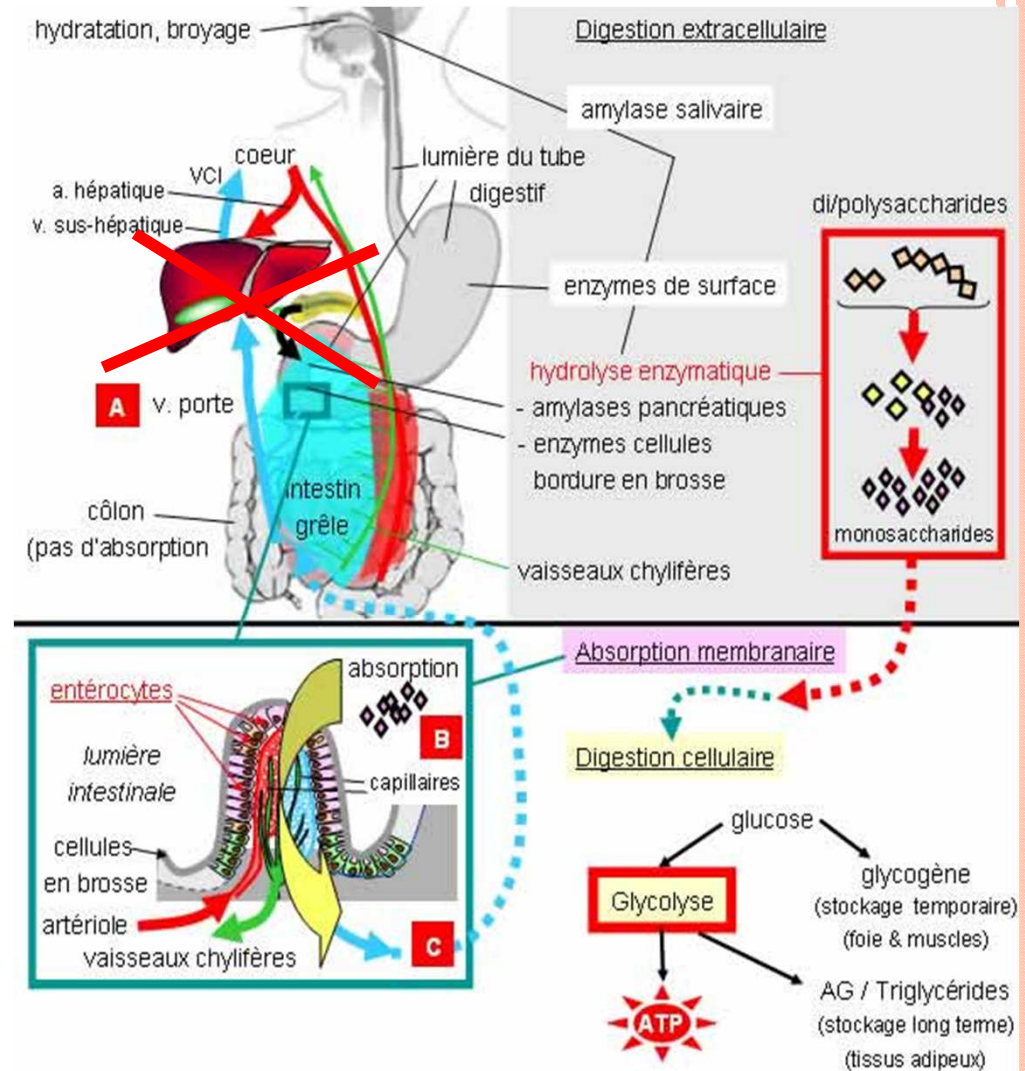
5. Le dosage des médicaments

6. Iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie et pharmacovigilance



VOIES D'ADMINISTRATION PERMETTANT D'ÉVITER L'EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE

- Voie intra-veineuse++
- Voie sublinguale
- Voie transdermique
- Voie inhalée
- Voie nasale



PK : PHARMACOCINÉTIQUE

- Devenir du médicament après son administration dans l'organisme

- **4 phases** : ADME

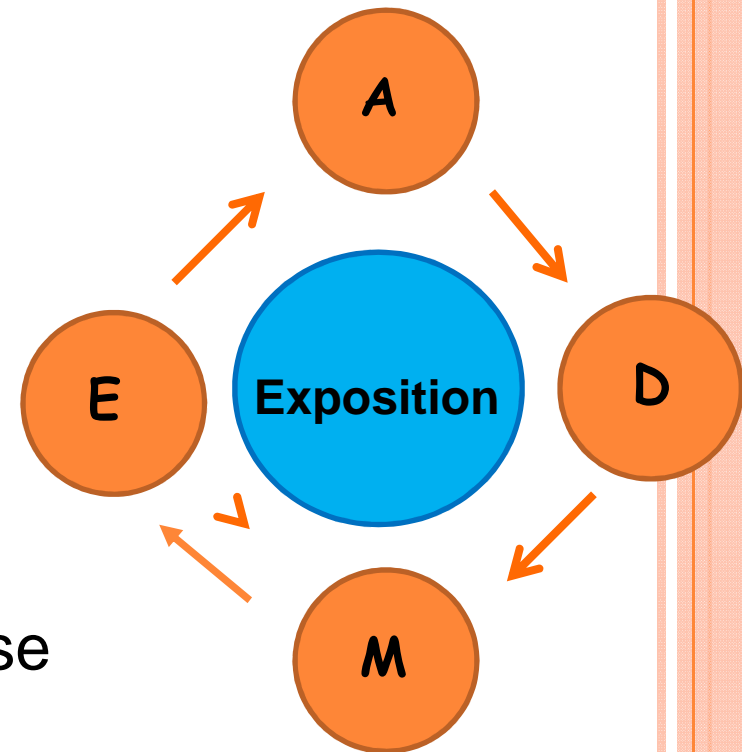
- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Excrétion

- L'ensemble ADME

conditionne l'exposition et donc la dose

- L'exposition et les relations

médicaments / cible (récepteur, transporteur) conditionnent la réponse thérapeutique.

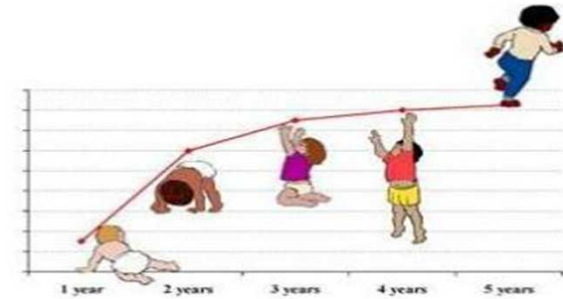


1. EN PEDIATRIE

a. GENERALITES :

- « L'enfant n'est pas un adulte en miniature »

→ spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie



Adultes, enfants,
à chacun son médicament

*mous ne sommes pas
des adultes en miniature !*

**Le médicament n'est pas
un produit comme les autres !**

Demandez conseil à votre pharmacien.
Une brochure d'information pédiatrique est disponible.

**les entreprises
du médicament**

La recherche avance, la vie progresse

CONTRAINTE ÉTHIQUES ET ÉCONOMIQUES :

- Marché peu ou pas rentable pour les industries
- Nombreux médicaments ne sont peu ou pas étudiés chez l'enfant.
- Protection du sujet vulnérable participant à une recherche biomédicale (*Loi Huriet-Sérusclat 20/12/88 modifiée en 2004*)

→ **Prescription sans AMM pédiatrique « off-label » :**

7 à **90%** selon les études.

30% des prescriptions en ville


60% des prescriptions chez les enfants hospitalisés



ET POURTANT

- **20 %** de la population européenne a < 15 ans
- **16 % des actes de prescription en ville sont destinées à l'enfant :**
 - **81 %** chez le médecin généraliste
 - **19 %** chez le spécialiste

DEPUIS LE 23 OCTOBRE 2006 ADOPTION PAR LE CONSEIL EUROPÉEN DU RÈGLEMENT SUR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES :

- **Dépôt obligatoire d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) sous réserve de non recevabilité de la demande d'AMM pour d'adulte.**
 - **Et ceci dès la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte (sauf cas dûment justifiés pour motifs scientifiques, techniques ou raisons de Santé Publique)**
 - **Avantages financiers aux firmes du médicament**
 - **Evaluation des nouveaux médicaments et les anciens**
 - **Création d'une banque de données européennes**
- 

LE PROBLÈME DU MÉDICAMENT EN PÉDIATRIE

- Population très hétérogène
- Evaluations spécifiques insuffisantes
- Présentations galéniques inadaptées
- Difficultés techniques et éthiques

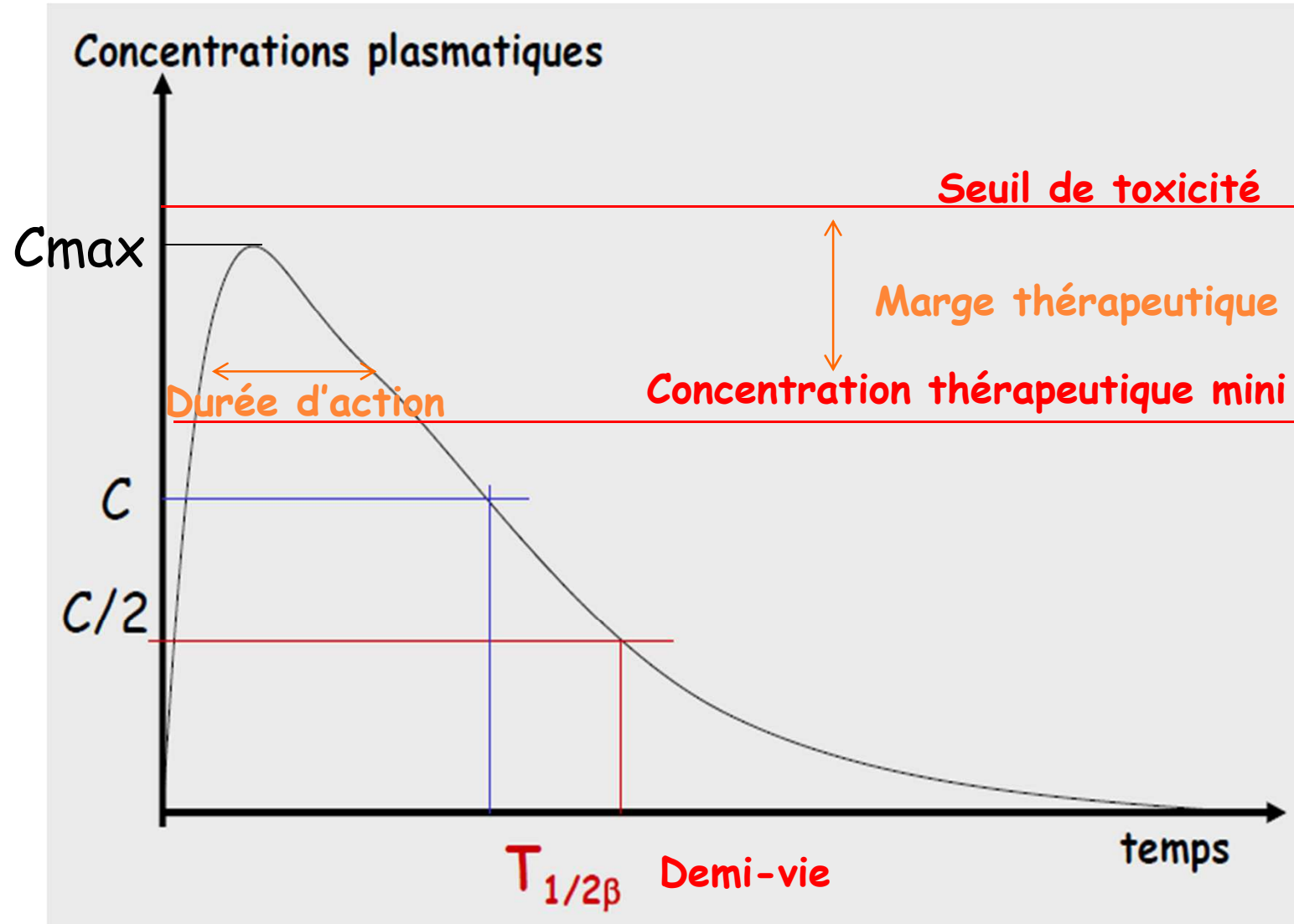
→ La « fausse » solution actuelle : extrapoler à l'enfant des résultats obtenus chez l'adulte et les résultats d'une classe d'âge pédiatrique à une autre.



Donc en pratique le pédiatre est soumis à des contraintes qui diffèrent selon la force de la contre-indication :

- **Soit il s'agit d'une CI fondée** sur un risque réel → à ne pas outrepasser.
- **Soit l'absence d'indication pédiatrique conduit à une CI « relative »**, faute d'évaluation pédiatrique et donc pas de preuve d'efficacité. → le prescripteur doit « **pouvoir justifier en cas d'EI l'intérêt attendu du médicament à partir de preuves scientifiques** ».
- **En l'absence de posologie pédiatrique validée**, cela impose une **surveillance particulière** de la tolérance et une **extrapolation des doses adultes**.
- **En l'absence de forme galénique pédiatrique adaptée**, le pharmacien est contraint de **déconditionner les médicaments**.

PARAMETRES



VARIABILITE INTER ET INTRAINDIVIDUELLE

Facteurs démographiques

Environnement

Physiopathologie

Co-médications

Génétique

DOSE

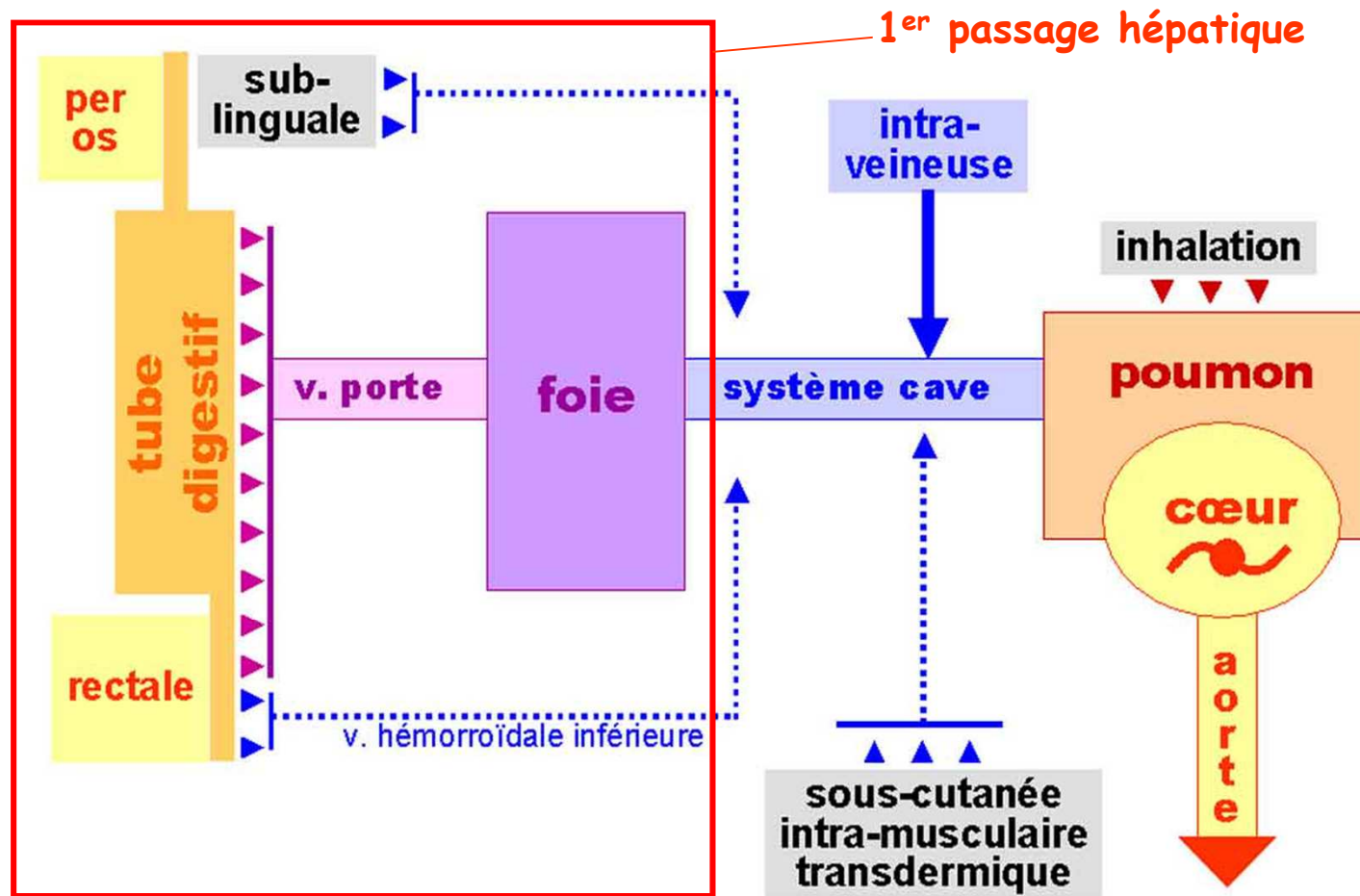
CONCENTRATION

EFFET



Les Paramètres PK-PD sont représentatifs d'une population donnée

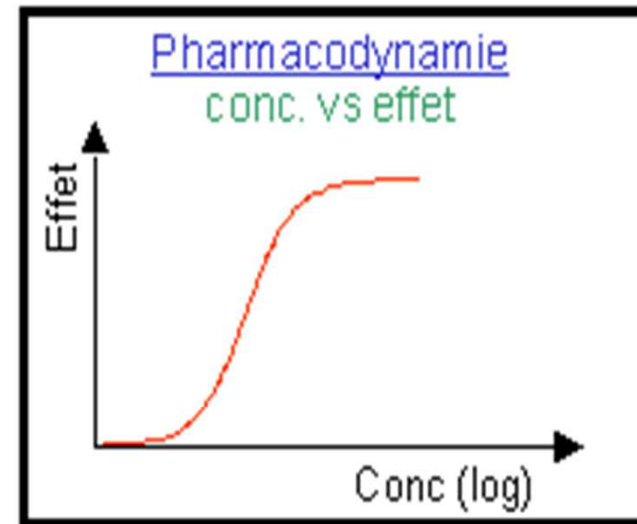
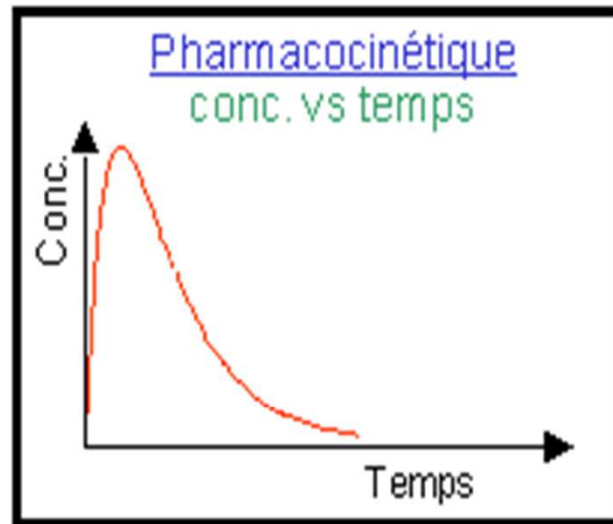
différentes voies d'administration des médicaments



ADME

Exposition

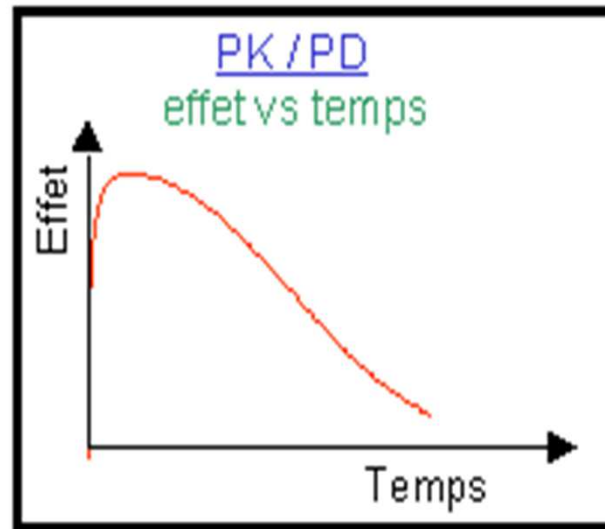
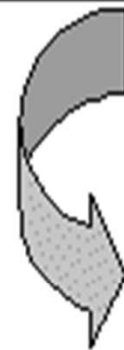
Dose



Exposition

Récepteurs

Effet



FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION AU MEDICAMENT

MALADIE

ONTOGENESE CROISSANCE

• Âge (GA, PNA)

ENVIRONNEMENT

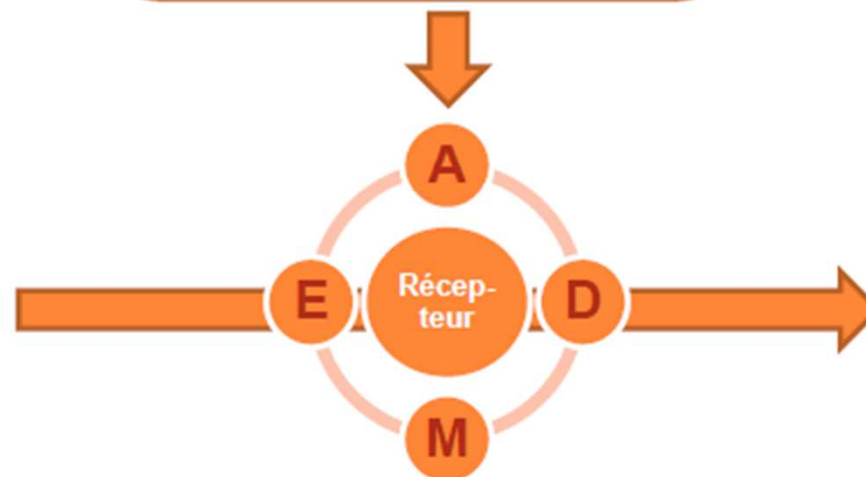
- tabac
- co-médications



PHARMACOGENETIQUE

- polymorphisme

MEDICAMENT



EXPOSITION
EFFET

b. LES CATÉGORIES D'ÂGES

	Définition	Commentaire
Prématuré (nouveau-né avant terme) « Survie »	Âge gestationnel (GA) < 37 0/7	EP (<28 sem), VP (< 32 sem), LP (34-37 sem)
Nouveau-né à terme « Adaptation »	Âge gestationnel ≥ 37 0/7 – 42 sem jusqu'à 28 j	ELBW (< 1 kg), VLBW, (< 1.5kg) , LBW (< 2.5 kg) Âge post-natal (PNA): âge depuis la naissance Âge post-conceptionnel: GA + PNA Immaturité systèmes d'élimination, BHE , absorption orale erratique
Nourrisson et petit enfant « Prolifération et croissance »	> 28 j à 23 mois	Maturation CNS rapide, développement système immunitaire, croissance rapide
Enfant « Différentiation »	2 à 11 ans	Maturation hépatique et rénale, atteintes, développement psychomoteur, > 9 ans puberté
Adolescent « Gain de la faculté de reproduction »	12 à 16 (18 ans selon les pays)	Maturation sexuelle, cognitive et émotionnelle, influence hormonale Compliance

Tucker J et al. BMJ 2004;329:675-8

ICH E11, Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Guidance for Industry (2000)

DÉVELOPPEMENT

Foetus

Nouveau-né

- Poids double à 5 mois, triple à 1 an
- Surface corporelle double à 1 an
- Dépenses énergétiques augmente de 3 à 4 fois en 1 an

Nourrisson

Petit enfant



Ecolier

Adolescent

- Transition vers l'âge adulte

Adulte

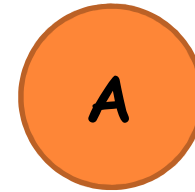


c. PHARMACOCINÉTIQUE ET CROISSANCE

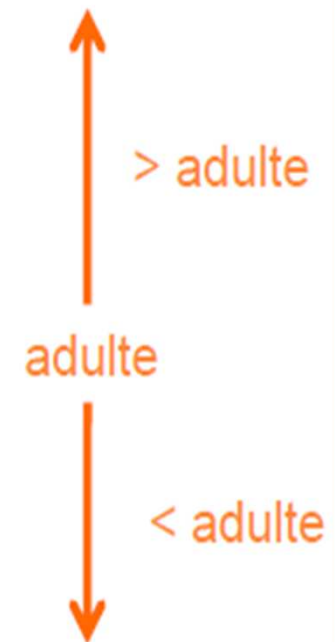
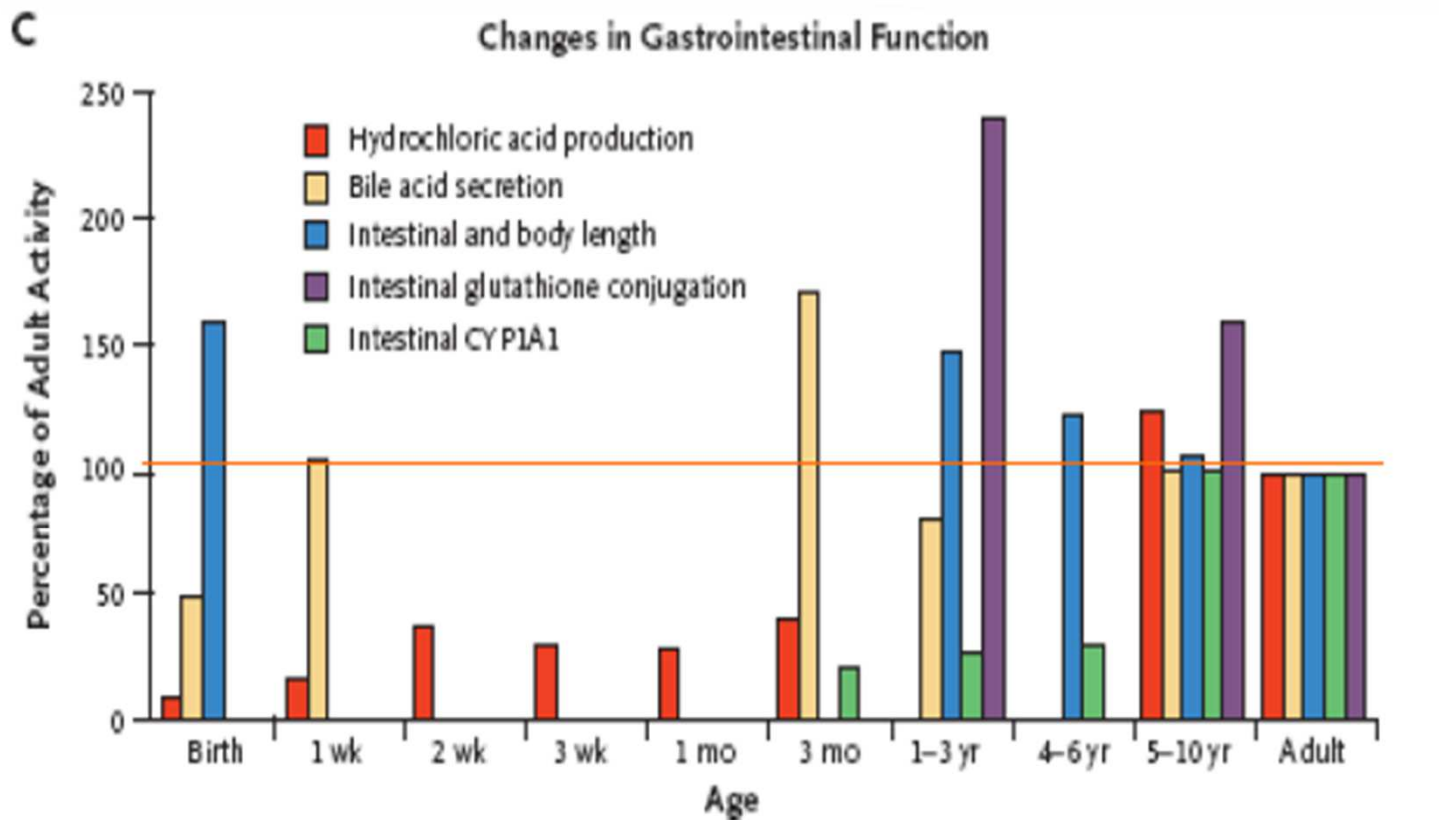
- La vitesse de maturation est variable selon les enfants.
- Aussi, la variabilité pharmacocinétique à l'intérieur d'un même groupe d'âge est d'autant plus importante que le groupe d'âge est petit.
- Tenir compte de l'immaturité pharmacocinétique (métabolique) pour adapter les médicaments et schémas posologiques à l'enfant.
- Les risques toxiques sont d'autant plus importants que l'enfant est petit.



○ ABSORPTION :



Absorption per os :



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

EN RÉSUMÉ → ABSORPTION PER ORALE EN PÉDIATRIE

A

	Nouveau-nés	Nourrissons	Enfants
Temps de vidange gastrique	Retardé ↓ temps d'absorption	Augmenté	Légèrement augmenté
pH gastrique	>5 Jusqu'à 10hj de vie puis ↓ progressive	4-2	Normal (pH 3) dès 2 ans
Motilité intestinale	Réduite ↓ temps d'absorption	Augmentée	Légèrement augmentée
Fonction biliaire	Immature ↓ solubilisation lipides	Proche valeurs adultes	Valeurs adultes
Enzymes intestinales:			
CYP1A1, CYP 3A	Immature	Immature	Valeurs adultes
PgP	Pas de données	Pas de données	Pas de données

- **La vidange gastrique** est plus lente chez NN et NRS et en situation de réa (gastroparésie) → clampage des sondes gastriques (3h < 8mois; 2h > 8mois) .
- **Chez le NN, le ph gastrique est plutôt neutre** les médicaments susceptibles d'être altérés par l'acidité gastrique (ex: peni; ampi; érythro) sont mieux absorbés chez les NN que chez le NRS et l'adulte.
- **Le temps de transit intestinal est plus court chez le NN, le NRS 1-3 ans** → médicaments à LP ne sont pas complètement absorbés.

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

[Bartelink IH. Clin Pharmacokinet 2006; 45 (11): 1077-109722]

ABSORPTION CUTANÉE

A

< 2 ans

- Couche cornée fine, peu kératinisée
- Vascularisation et hydratation maximale
- Large surface corporelle
- Résorption systémique augmentée (ex. iode, corticostéroïdes, vitamine A, lidocaïne) → concentration plus élevée
 - occlusion (ex. pansement, couches)
 - application dans les plis cutanés et la zone périnéale (peau très fine)
 - haute concentration du produit

Attention situation de choc (hypoperfusion cutanée!)

RECOMMANDATIONS AFSSAPS CRÈME EMLA®

	Dose recommandée/site	Dose maximale	Temps d'application	Durée d'anesthésie après retrait
Prématuré de moins de 37 semaines	0.5gr (1 noisette)	0.5gr/jour	1h	1 à 2h
Nouveau-né à 3 mois*	0,5gr à 1gr (1 noisette)	1gr (1fois /12h)	1h	1 à 2h
De 3 mois à 1 an	0,5 à 1 gr	2gr	1h30 à 4 h	1 à 2h
1 an à 6 ans	1 à 2gr	10gr	1h30 à 4 h	1 à 2h
6 à 12 ans	2gr	20gr	1h30 à 4 h	1 à 2h
12 ans et plus	2 à 3gr	50gr	1h30 à 4h	1 à 2h

*AMM chez le nouveau-né

Une noisette = 0.5gr = 0.5 ml

Un tube = 5gr

Un patch = 1gr

Risque de méthémoglobinémie; attention allergie et déficit en G6PD



PRODUITS DE SOINS CORPORELS



Site web de la Pharmacie des HUG – <http://www.pharmacie.hug.ch/>

Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation

Assistance Pharmaceutique: Tél 7 950 358



PRODUITS DE SOINS CORPORELS POUR LE NOURRISSON

Rappel anatomique^{1,2}

Nouveau-né à terme

- Peau atteint qualités et fonctionnalités de celle d'un adulte à l'âge de 2 à 3 ans
- Couche cornée mince et particulièrement perméable (derme 4x moins épais que chez l'adulte et pauvre en fibres de collagène)

Prématuré

- Peau atteint qualités et fonctionnalités de celle d'un nouveau-né à terme après 15 jours de vie
- Epiderme beaucoup plus mince et plus fragile que celui du nouveau-né à terme

- Peau du prématuré et du nouveau-né à terme est fragile, moins bien protégée vis-à-vis de la déshydratation que celle de l'adulte et oppose un barrage insignifiant à la pénétration des germes
- Peau du nourrisson et du prématuré étant particulièrement sensible, éviter toute irritation non nécessaire (ex. ne pas frotter les produits après application)

Risques de l'application topique chez le nouveau-né¹⁻³

Résorption par voie systémique

- Risque d'effets indésirables systémiques
- Rapport entre surface corporelle et poids plus grand chez un nourrisson que chez l'adulte → pour une même surface d'application, la concentration en produit dans les tissus sera plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte
- Facteurs favorisant la pénétration: occlusion (ex. pansement, couches), application dans les plis cutanés et la zone périnéale (peau très fine), haute concentration du produit.
- Produits topiques à utiliser avec prudence chez le nourrisson: désinfectant à base de iode, produits contenant de l'alcool, corticostéroïdes, onguent contenant des hautes concentrations de vitamine A

○ 3 classes

- Prématuré*
- 0 – 18 mois*
- > 18 mois

○ Choix des produits*:

- Pas de parfum, colorant, savon, conservateur
- Huile d'amande douce
- Oxyplastine



ABSORPTION RECTALE

A

- Ne doit être **employée qu'en dernier recours** car son absorption rectale est souvent erratique (vacuité?)
- Pas de grande modification au cours de la maturation
- Contractions rectales de hautes amplitudes: risque d'expulsion augmenté
- Effet de premier passage: dépend de position dans le rectum
- **Diazepam en IR mais que si pas d'autre voie possible**
- Pas utilisable si patient immunodéprimé

ABSORPTION PARENTÉRALE

A

- Principale voie d'abord offrant la meilleure absorption
- MAIS problème quotidien du capital veineux des enfants et de sa iatrogénie
- Veiller à un contrôle rigoureux des modalités d'injection (diamètre et longueur de tubulure, débit, purge, apports cachés!!, ...) et de la voie veineuse (veinotoxicité).

ABSORPTION INTRAMUSCULAIRE

- Dépend du flux sanguin dans la masse musculaire (variabilité)
- Injection douloureuse (EMLA®)
- Utilisation en 1^{ère} intention dans le choc anaphylactique
 - ➔ Adrénaline 10 à 15 µg/kg de solution pure 1/1000.
(pas 1/10000)

ABSORPTION RESPIRATOIRE

A

- Intéressante dans asthme → absorption rapide (FR élevée et rapide).
- A éviter dans l'ACR → absorption inconnue.
- Protoxyde d'azote (MEOPA; Kalinox®) → bonne gestion des gestes douloureux mais connaître les effets II^{aires} et pp d'utilisation (formation).

ABSORPTION INTRAOSSEUSE

- Même avantage et même absorption que l'IV.
- Voie de 1^{ère} intention dans ACR et dans choc

- Attention à tester chaque médicament
- Veiller à utiliser des produits compatibles avec ce milieu.

ABSORPTION INTRATHÉCALE



○ DISTRIBUTION :

- **Volume de distribution (Vd)** = vol théorique ds lequel se distribuerait le médicament à une concentration égale à celle du plasma.
- + Vd est élevé, + il est concentré ds les cellules (il se propage fortement en dehors de cet espace de distribution)
- + Vd est faible, + hémodialyse sera efficace (ex: éthanol, théophylline, éthylène glycol, méthanol, salicylate, lithium)
- **Facteurs influençant le Vd :**
 - Liaison protéique
 - Taille des compartiments hydrique et lipidique
 - pH plasmatique
 - Barrière hémato méningée

o La liaison protéique :

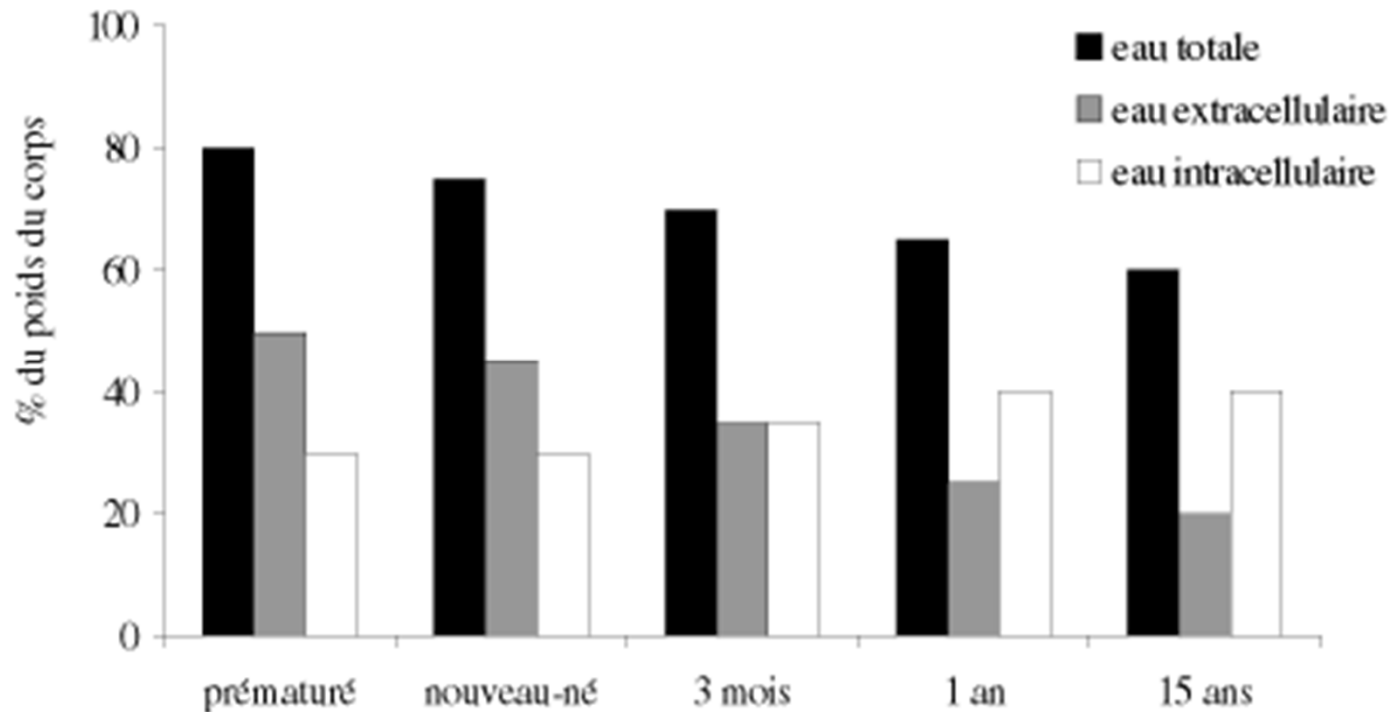
D

- Les médicaments transportés dans le sang sont +/- liés à des protéines plasmatiques.
- **Seule la forme libre (non liée)** d'un médicament peut diffuser au site d'action et être active.
- Donc **toute situation qui entraîne une diminution de forme libre** → exagération de l'effet escompté ou effets toxiques
- **En réa et surtout pédiatrique** → fuite capillaire, dénutrition, atteinte rénale, insuffisance hépatique,...
- Chez l'enfant < 1an : diminution liaison des médicaments avec les protéines car
 - faible concentration en protéines totales + albumine + alpha₁-glycoprotéine acide.
 - capacité de liaison moindre (NN)
- Phénomène de compétition entre certains médicaments et la bilirubine libre dans sa liaison à l'albumine. Certains

- Les produits ACIDES FAIBLES se lient pp avec l'ALBUMINE → **phénobarbital, phénytoïne, barbituriques.**
- Les produits BASES FAIBLES se lient pp avec l'alpha₁glycoprotéine; globulines, lipoprotéines → **benzodiazépines, morphiniques.**
- **pH plasmatique :**
Une acidose augmente la perméabilité de la barrière hémato encéphalique.
BHE plus perméable chez NN.

○ Taille des compartiments hydrique /lipidique:

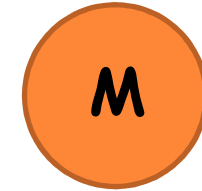
D



Chez NN : cpt hydrique total → **75 à 80%** du poids corporel

DONC médic' hydrosolubles ont un plus grand Vd chez l'enfant

MAIS médic' LIPOSOLUBLES (diazepam) ont un Vd plus petit .



○ METABOLISME :

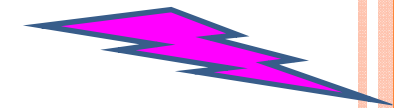
Ses deux phases :

- phase 1 : oxydation, réduction ou hydroxylation du médicament par enzymes → CYTOCHROME P450 (CYP₄₅₀) ; diminue son activité, moins toxique
- phase 2 : acétylation, glucuronidation, méthylation, sulfatation.

De nombreux facteurs en réa modifient le

métabolisme : sepsis grave (enzyme de conversion AT), insuffisance hépatique, variabilité inter-enfants (CYP3A4), amines et chocs (flux hépatique).

L'âge , la maturation de certaines voies métaboliques



○ EXCRETION :

- Les pp sources : **reins, foie.**



E

- Systèmes encore immatures qui demandent des ajustements de dose chez le prématuré, le NN et le NRS.
- Reins : **La filtration glomérulaire** est mature vers 1 mois de vie; elle est **3 à 4 fois moindre** chez le prématuré → adulte à 6 ans.

Le débit sanguin rénal représente **6%** du DC du **N.N** et **25%** du DC de l'adulte

La sécrétion tubulaire est limitée et devient mature vers 9 mois.



CALCUL CREATININE

E

- Estimation du taux de filtration glomérulaire
- Formule de Schwartz :

$$CI = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/dL)}$$

K nourrisson, < 1 an et < 2.5 kg : 0.33

K nourrisson, < 1 an : 0.45

Enfant 2-13 ans et adolescente : 0.55

Adolescent : 0.7

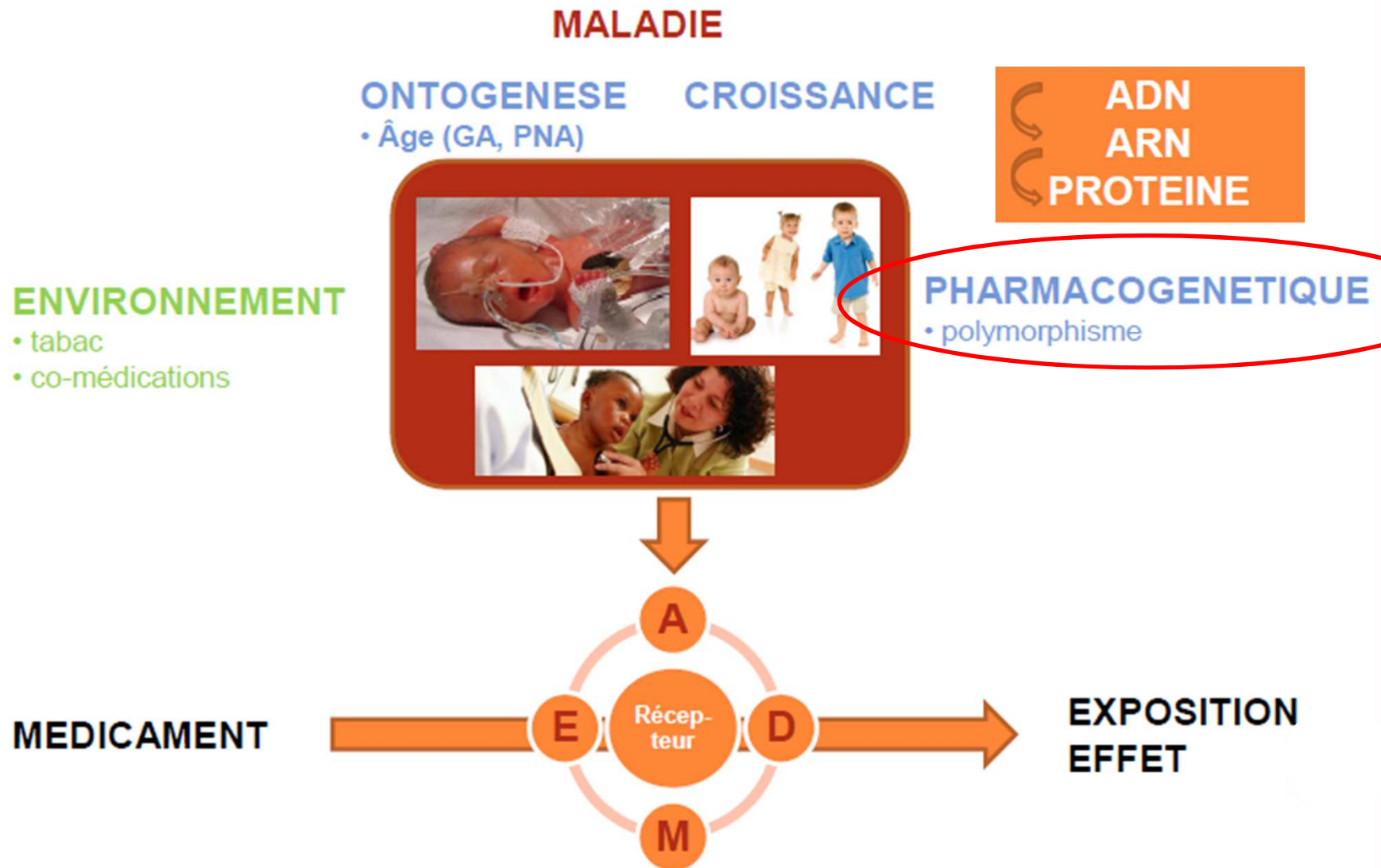
- Peu précis si < 6 mois ou dénutrition sévère
- Fonction rénale peut évoluer rapidement
- Nouvelle formule proposée :

$$CI = 0.416 \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/dL)}$$

[Schwartz GJ et al. *Pediatr Clin NorthAm* 1987;34:571-90]

[Schwartz GJ et al. *J Am Soc Nephrol*. 2009 ; 20: 629–637]

FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION AU MEDICAMENT



PHARMACOGÉNÉTIQUES ET CONSÉQUENCES CLINIQUES



- Etudie les mécanismes génétiques (ADN) qui influencent la variabilité de la réponse individuelle à un médicament
- **Modifications de la PK** (cytochrome P450) :
- **Modifications de la PD** (VKORC1) : effet; dose
- Risque d'interaction médicamenteuse
- **Métaboliseurs lents (MP) acquis ou induit** :
accumulation du médicament; augmentation de l'effet/toxicité; inefficacité des pro-drogues
- **Métaboliseurs ultra-rapides (UM) acquis ou induit**
disparition du médicament : diminution de l'effet;
augmentation de l'effet/toxicité des pro-drogues



FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION AU MEDICAMENT

MALADIE

ONTOGENESE CROISSANCE

• Âge (GA, PNA)



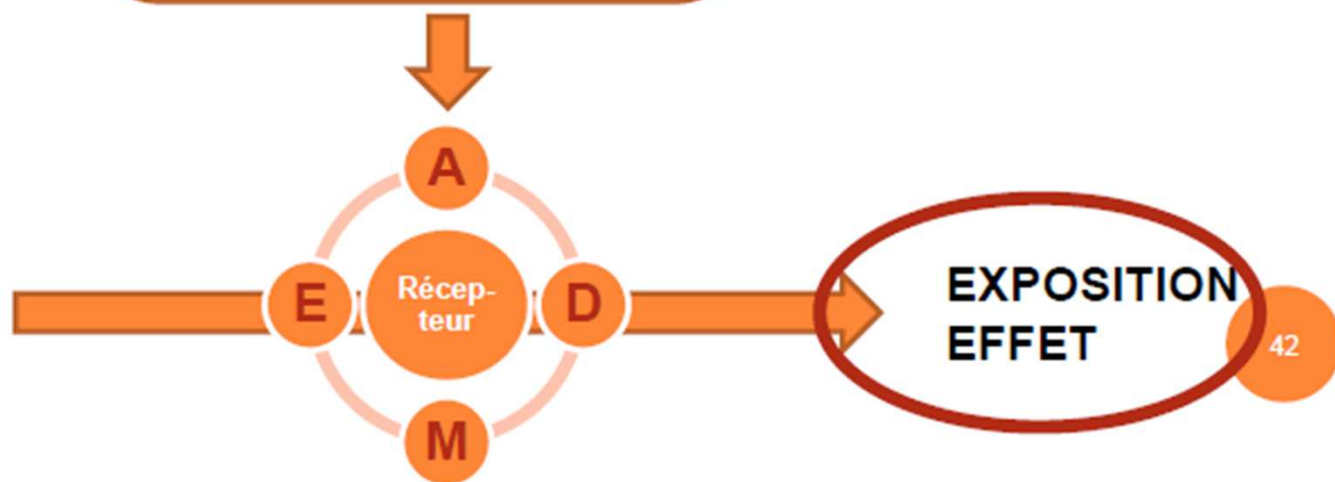
ENVIRONNEMENT

- tabac
- co-médications

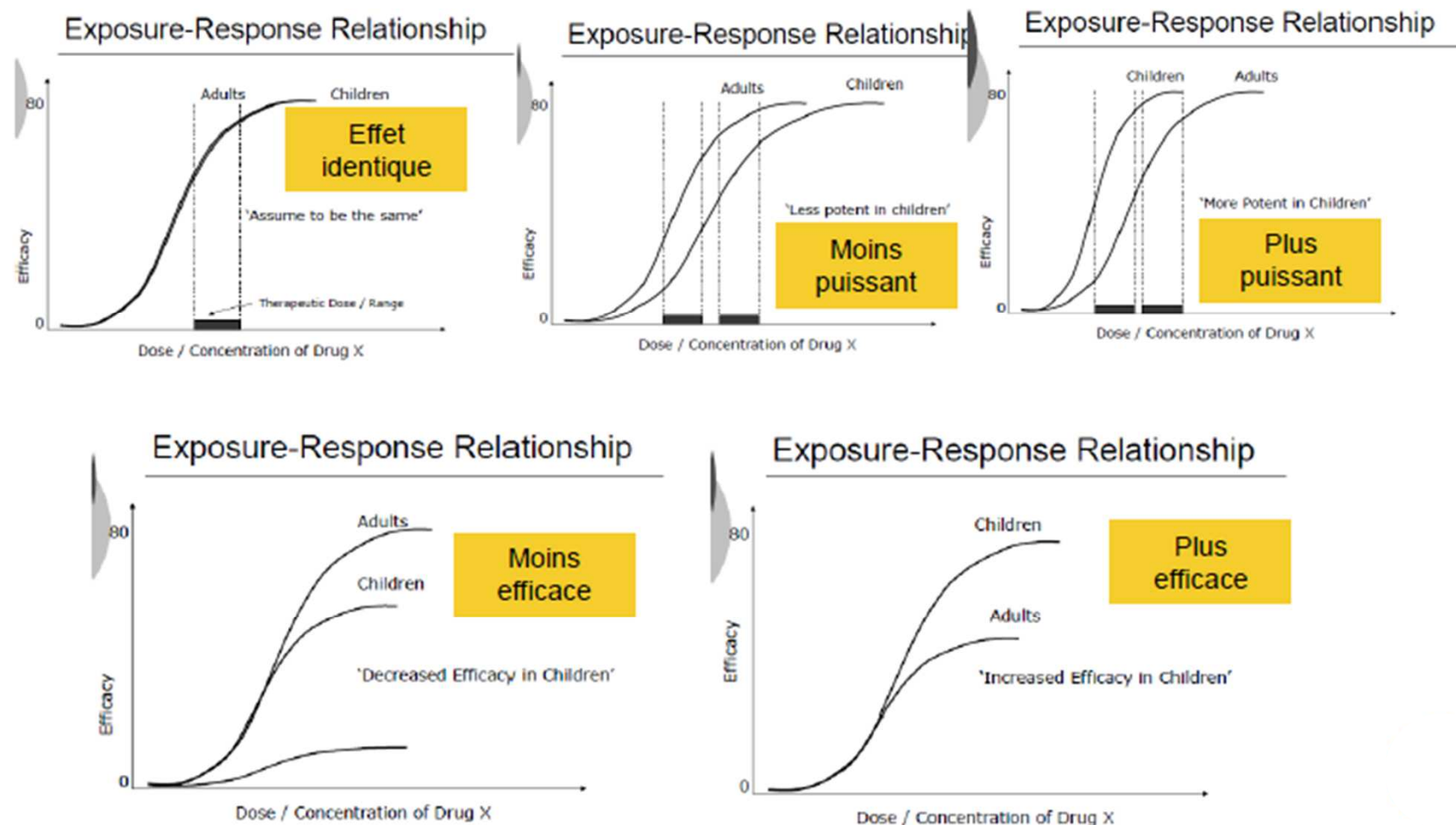
PHARMACOGENETIQUE

- polymorphisme

MEDICAMENT



EFFET PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT: POSSIBILITES



PARTICULARITES PHARMACODYNAMIQUES

- L'influence de l'âge sur la pharmacodynamie est incomplètement documentée.
- Elles dépendent des maladies et des syndromes.



- Les médicaments influencent la maturation des organes en développement

Médicament	Effet indésirable	Commentaire
Chloramphenicol	« Grey Baby Syndrome », insuffisance cardiaque et décès	Chez NN Déficit en glucuroconjugaison
Thalidomide	Phocomélie	Malformation membres (tératogène)
Corticostéroïdes	Retard de croissance	Traitement à long terme
Tétracyclines	Coloration dents, hypoplasie émail, ralentissement réversible croissance osseuse	< 8 ans complexe avec calcium
Antagonistes dopamine ex. métoclopramide (Paspertin), phénothiazines	Dystonies, dyskinésies, épilepsie	< 10 ans
Valproate (Dépakine)	Hépatotoxicité (stéatose microvésiculaire)	Uniquement chez jeune enfant, immaturité de la β -oxydation mitochondriale
Acide acétylsalicylique (Aspirine)	Syndrome de Reye	Risque accru lors de maladie virale. Altération de la β -oxydation mitochondriale
AINS	Complications infectieuses plus fréquentes sous varicelle	Inf. à streptocoques pyogènes, fasciite nécrosante

AINS ET VARICELLE

The screenshot shows a web browser window displaying the website 'afssaps'. The browser's address bar shows the URL: <http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/lettre-aux-professionnels-de-sante/lettre-aux-professionnels-de-sante-2004-04-01>. The website header includes the 'afssaps' logo and navigation tabs for 'Infos de sécurité' and 'Activités'. A sidebar on the left contains a menu with items such as 'Messages d'alerte', 'Décisions de police sanitaire', and 'Lettres aux professionnels de santé'. The main content area features a large photograph of a child's torso with a prominent, dark, circular skin lesion, characteristic of a severe allergic reaction. The year '2004' is highlighted in a red box on the left side of the page. The browser's taskbar at the bottom shows several open applications, including 'Démarrer', 'Message...', 'Post-It...', 'CAP2011', 'Orlando-i...', 'Boîte de r...', 'UNICE - ...', 'résultats - ...', 'L'utilisat...', 'Base de d...', and 'PK-PDaf...'. The system clock in the bottom right corner indicates the time as 13:45.

2. CALCULS DE DOSE

Pas de proportionnalité
directe entre les doses

○ AVANT : Règles approximatives

Young's rule (> 2 ans): $\text{dose} = (\text{\AA}ge \text{ [an]} / \text{\AA}ge + 12) * \text{dose adulte}$

Fried's rule (< 2 ans): $\text{dose} = (\text{\AA}ge \text{ [mois]} / 150) * \text{dose adulte}$

○ AUJOURD'HUI : Croissance n'est pas linéaire !!

Dose en mg/kg

Dose en mg/m² (attention aux erreurs de mesure de hauteur et de longueur)

→ $S \text{ corporelle} = (4 \times \text{poids}) / (\text{poids} + 90)$

○ Règles :

Dose max = dose adulte

Poids > 50 kg = dose adulte

Tenir compte des classes d'âge et des paramètres pharmacocinétiques



3. QUELQUES RÈGLES DE PRESCRIPTION CHEZ L'ENFANT :

- Principes de base de la préparation des médicaments :

REGLE DES « 6 B »:

Bon médicament

Bon patient

Bon dosage

Bonne voie d'administration

Bonnes modalités d'administration

Bon moment

Je connais : les effets secondaires, la procédure en cas de réactions indésirables

Je contrôle : nom, dosage, date de péremption, aspect, intégrité, voie d'administration

Je fais le calcul, si j'ai un doute, de demande un contrôle au médecin



EN PÉDIATRIE ENTRE AUTRES



- **Ne pas calculer une posologie chez l'enfant par une simple** **trois à partir du poids** en prenant comme référence le poids d'un adulte de 60 ou 70 kg.
- Prescription **adaptée à l'âge** de l'enfant, basée habituellement sur son **poids** et/ou **la surface corporelle**
- **Prescription limitative** d'un **médicament utile**
- Choix du médicament (si possible) ayant une **AMM**
- Utilisation **des formes galéniques adaptées (pas de gélule avant 6 ans!)**
- Respect des **modalités d'administration** (IV ou IM)
- **Limiter les associations de médicaments**
- Prescription **LISIBLE, COMPLETE, CLAIRE, PRECISE**
- Utiliser un **PERFUSEUR fiable** avec alarme d'occlusion et de précision pédiatrique
- Veiller aux apports « pirates » → volumes morts des tubulures des cathéters, aux purges



Fiche pratique pour les perfusions

- Débit des perfusions en goutte-à-goutte
 - Tubulure ordinaire :
 - Pour les solutés aqueux : 1ml= 20 gouttes
 - Pour le sang : 1 ml = 15 gouttes
 - Maîtrisette :
 - Pour les solutés aqueux : 1 ml=60 gouttes
 - Espace mort : robinet à 3voies (0,3 ml); tubulure 1 mm de \varnothing = 1ml pour 1 m; 0,3 mm de \varnothing = 0,3 ml pour 1 m.
- Privilégier des seringues dont la capacité est légèrement supérieure à celle administrée



- o **La majorité des spécialités sont diluées** car pas adaptées à l'utilisation pédiatrique : casser, couper, écraser...



- Si absence de rainure pour découpage sur comprimé:

Ecraser et faire une dilution selon le poids, le mieux demander une préparation à la pharmacie

- S'abstenir de couper, écraser ou ouvrir :

les comprimés ou capsules contenant des substances à marge thérapeutique étroite (anticonvulsivants, digoxine, théophylline...); les comprimés ou les capsules enrobés, gastro résistant ou à libération modifiée;

les comprimés ou capsules avec un principe actif instable à l'air ou la lumière (vitamines ABC...);

les comprimés ou capsules à base de substances irritantes (fer, KCL...)

- o **Per os** : la forme goutte est aléatoire et dangereuse, préférence des prélèvements gradués en volume/ dose/kg.

« **A chacun sa pipette** »





- **Sondes gastriques :**

Dilution pour ne pas boucher la sonde,

Ne pas oublier de rincer et de clamber la sonde pendant 1 à 2h,

Ne pas écraser des médicaments LP ou de faire des dilutions sur des médicaments non sécables ou des gélules dans lesquelles le principe actif est sous forme de petites billes.

- **Sondes duodénales :**

Pas d'anti acide → « BOUCHAGE » (dilution)

- **Sonde de gastro jéjunostomie :**

La majorité des médicaments ont un cycle entéro hépatique pour être efficaces, les passer par l'embout gastrique.



4. LE DOSAGE DES MEDICAMENTS :

- L'adaptation des posologies à partir de la concentration plasmatique n'a d'intérêt que lorsqu'il a été démontré une relation entre celle-ci et l'effet souhaité et/ou indésirable.
- Surtout quand il existe une importante variabilité interindividuelle médicamenteuse.
- Applications :
 - anti-infectieux; (aminosides, glycopeptides, antirétroviraux);
 - anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque);
 - analeptiques respiratoires (caféine, théophylline);
 - immunodépresseurs;
 - antipsychotiques (lithium)



5. QUELQUES EXEMPLES et situations cliniques


:

- MORPHINE : métabolisme hépatique en période néonatale est immature
- PROPOFOL : attention au « propofol infusion syndrome » (état de choc avec défaillance myocardique + acidose lactique + hyperlipidémie + rhabdomyolyse + insuffisance rénale aigue) → CI en perfusion continue chez l'enfant de < de 15 ans.
- Insuffisance rénale aigue chez l'enfant :
 - Modification des posologies grâce à la détermination de la clairance de la créatinine (Schwartz)
 - Soit diminution de la dose unitaire; soit augmentation de l'intervalle entre les doses; soit les deux.
 - Utiliser les taux résiduels (aminosides, vanco)
 - Après EER → compensation des pertes consécutives à la dialyse par une dose supplémentaire
 - Privilégier l'alternative thérapeutique ou minimiser les associations médicamenteuses

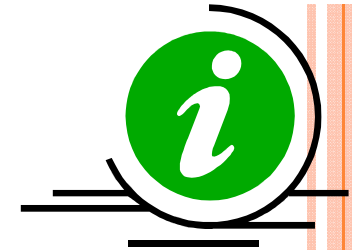
○ Insuffisance hépatique :

- Altération de l'absorption biotransformation (IHC) et excrétion biliaire (cholestase)
- Il n'existe pas de formule permettant d'adapter les posologies à la fonction hépatique → **taux plasmatique** .

○ Certains effets indésirables semblent survenir préférentiellement chez l'enfant :

- **Aspirine** → Syndrome de Reye (0.08/100 000)
 - **Cisapride (Prépulsid®)** → mort subite; allgt QT, troubles du rythme
 - **Niaprazine (Nopron®)** → Troubles neurologiques, malaises
 - **Erythromycine** → Sténose du pylore ?
 - **Chlorure d'oxybutine (Driptane®)** → syndrome atropinique
 - **Diphémanil (Prantal®)** → troubles du rythme cardiaque
 - **Benzodiazépines** → effets paradoxaux mal expliqués
- 

6. IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EN PEDIATRIE et PHARMACOVIGILANCE :



a. Iatrogénie médicamenteuse

- « Tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à l'utilisation d'un médicament ». On distingue **l'erreur médicamenteuse** et **l'effet indésirable**.
- Problème de santé publique en France. Enfants à risque (peu AMM).
- Elle engendre **plus d'un million de jours d'hospitalisation par an**.
- Les facteurs de risque sont : l'âge, la poly médication, les traitements chroniques et certaines classes médicamenteuses (médicaments anti-infectieux chez les enfants, médicaments du système cardiovasculaire chez les adultes).
- En pédiatrie, **la iatrogénie représente 5,7 % des hospitalisations**. Les erreurs de dosage représentent 28% de ces accidents iatrogènes, avec un risque de surdosage dans plus de la moitié des cas.
- Les unités de soins intensifs présentent un risque plus fréquent d'accident iatrogène.

[Kaushal R. JAMA 2001;285: 2114–20].

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



cytp450.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Document Outils Fenêtre Aide

1 / 2 169% Rechercher

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
acénocoumarol	!							
acide méfénamique								
acide valproïque				!				
alfentanil								!
alprazolam								
amiodarone								
amitriptyline	!							!
amlodipine								
amprénavir								
aripiprazole								
atorvastatine								
bisoprolol								
bortézomib	!							
bosentan								
bromocriptine								
bupivacaïne								
buprénorphine								
bupropion				!				
buspirone								
caféine								
carbamazépine	!							!
carvédilol								
célécoxib								
chlorphéniramine								
finastéride								
flécaïnide								
flunitrazépam								
fluoxétine								
flurbiprofène								
flutamide								
fluvastatine								
fluvoxamine								
galantamine								
géfinitib								
gestodène								
glibenclamide								
gliclazide								
glimépiride								
glipizide								
granisétron								
halofantrine								
halopéridol								
halothane								
hydrocodone								
ibuprofène								
ifosfamide								
imatinib								
imipramine								
paclitaxel								
pantoprazole								
paracétamol								
paroxétine								
phénobarbital								
phenprocoumone								
phénytoïne								
pioglitazone								
piroxicam								
prasugrel								
prednisolone								
proguanil								
prométhazine								
propafénone								
propofol								
propranolol								
quétiapine								
quinidine								
quinine								
rabéprazole								
réboxétine								
répaglinide								
rifabutine								
rispéridone								

FR 12:16 19.03.2011

http://www.pharmacoclin.ch/_library/pdf/cytp450.pdf

○ Les sources d'erreurs et les difficultés d'utilisation :

- L'utilisation hors AMM augmente le risque d'effets indésirables chez l'enfant
- **Etude anglaise** → 30 % des médicaments étaient en cause dans un effet indésirable → **utilisation hors AMM** pour la dose, âge ou indication.

[Choonara IA. Arch Dis Child 1984;59:578–80]

- Les erreurs de posologie précise exposent aux erreurs de calcul (virgule mal placée 1/3 des cas)
 - Reconditionnement de médicaments dont la forme galénique n'est pas adaptée à l'enfant.
 - Difficultés de voie d'abord IV, petits volumes souvent mal adaptés aux seringues
 - Les autres sources d'erreurs (mauvaises communication et connaissance ...)
- Plusieurs études ont montré l'intérêt de la **présence d'un pharmacien dans les services** avec notamment la prévention des erreurs médicamenteuses et EI.

[Fortescue EB et al. Pediatrics 2003 ; 111 : 722-9]

[Hsu YX et al. Pediatrics 2005 ; 116 : 1506-10]

- Important d'avoir le réflexe et la culture pharmacovigilance
(médicaments, dispositifs médicaux) → AFSSAPS
- **Collaboration étroite entre pharmaciens-médecins-IDE**
- **Problèmes récents de pharmacovigilance**
- Valeur d'alerte après l'analyse précise de l'observation ayant défini l'imputabilité
- Détection d'effets rares
- Recherche de cas similaires dans d'autres centres réseau de pharmacovigilance
- Décision éventuelle d'enquêtes plus larges



c. Gestion des erreurs :

« **Après une faute, ne pas se corriger, c'est la vraie faute**
» *Confucius*

- Fréquentes dans les services de réa
- Nécessité de l'expliquer, la reconnaître et de la prévenir
- Déclaration des événements indésirables **(FEI)**
- **La prévention :**
 - formation médicale et paramédicale
 - protocoles écrits dans les services
 - processus d'encadrement
 - gestion du personnel
 - communication interprofessionnelle
 - modalités de distribution et préparation des médicaments
 - rangement, stockage et étiquetage des produits par DCI
 - prescriptions informatisées





CONCLUSION



- La pédiatrie est « orpheline » de médicaments autorisés
- Sensibiliser les autorités administratives pour augmenter le nb d'AMM.
- « L'enfant n'est pas un adulte en miniature »
- Etre rigoureux, vigilant
- Collaboration étroite entre pharmacien-personnels soignants. (dans les services)
- Connaître les spécificités de la pharmacologie pédiatrique
- Respecter les règles de prescription en pédiatrie (6B et SC; dose/kg)
- La gestion des erreurs est importante
- Penser FEI et pharmacovigilance



SOURCES (1)

- www.afssaps.fr
- Principes de pharmacologie en réanimation pédiatrique-chap 50- In Urgences et Soins Intensifs Pédiatriques. 2^{ème} Ed. Masson, Paris 2007
- Urgences pédiatriques-vol. 2- fiches pratiques et pharmacologie. Outils de référence. Ed. Estem, 2004.
- <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.html>
- Vidal 2011
- Autret-Leca, E. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Archives de pédiatrie 13 (2006)181-5.



SOURCES D'INFORMATION (2)



Site web de la Pharmacie des HUG – <http://pharmacie.hug-ge.ch>
 Informations pour pharmacie d'officine - http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/infos_officine.html



PRINCIPE ACTIF	SPECIALITE	DOSE PAR PRISE	DOSE MAX PAR PRISE	DOSE MAX PAR JOUR	MODE ADMIN	INFO PHARMACOLOGIQUE	INFO PHARMACEUTIQUE	PRESENTATION
ac. polyacétylsalicylique	Aspégie pâte orale	Analg. antipyr: 10-15 mg/kg (max 4 g/jour). Arthrite: 15-25 mg/kg (max 4g/jour). Antiagrégant: 3-5 mg/kg Kawasaki: 20-25 mg/kg Q8h jusqu'à dimin. des symptômes jusqu'à normalisation des paramètres inflammatoires puis 3-5 mg/kg Q 24h		4 g	PO	En raison du risque de syndrome de Reye, l'aspirine n'est pas recommandée chez les enfants < 12 ans que l'on soupçonne atteints de grippe ou de varicelle. Administrer avec les repas	Sach 100mg (sel de lysine)	
ac. acétylsalicylique	Aspirine cpr	Anticoagulation: 3 mg/kg	100mg	100mg	PO	En raison du risque de syndrome de Reye, l'aspirine n'est pas recommandée chez les enfants < 12 ans que l'on soupçonne atteints de grippe ou de varicelle. Administrer avec les repas.	Cpr peuvent être coupés ou écrasés cpr 100mg	
ac. méfénamique	Mefenacid caps	6 mg/kg (PO) 12 mg/kg (RECT)	10mg/kg (si >50kg: 500mg)	40mg/kg (si >50kg: 2000mg)	PO	Ne pas administrer en dessous de 6 mois d'âge. Précautions: < 8 mois; lésions de la muq. gastro-dod., IR, réaction hydrosaline, inhib. de l'effet hémostatique des diurétiques et de l'effet de certains anti-hypert.; asthme, dyscrasie sanguine ou anticoag.	Caps peuvent être ouvertes et cpr écrasés ou utiliser susp	caps 250mg
	PO				cpr 500mg			
	RECT				susp 125 / 500 mg			
	PO				caps 250mg			
	PO				cpr 500mg			
	RECT				susp 125 / 500 mg			

pharManuel / Manuel pratique du pharmacien 2008: Recommandations posologiques en pédiatrie

Notes préliminaires au tableau posologique

N.B.: ce tableau ne répertorie pas des «doses normatives», mais des «doses d'utilisation moyennes». Dans une fourchette de $\pm 25\%$, ces indications sont en général la garantie d'une sécurité thérapeutique.

En raison de données scientifiques insuffisantes, on trouve des doses variables dans la littérature. Même en Suisse, on ne dispose pas de directives posologiques uniformes en pédiatrie. Il y a bien des recommandations posologiques dans les «Bases de la thérapie médicamenteuse» (2005) ainsi que dans le «Berner Datenbuch der Pädiatrie» (2007). De nombreux hôpitaux disposent en outre de leurs propres schémas posologiques. Selon la région et l'hôpital concerné, les recommandations locales peuvent se situer au-delà ou en deçà des indications figurant dans le tableau qui va suivre.

http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/doses_pedHUG.pdf

pharManuel ,Posologies pédiatriques (2008 ;169) et Maladies infantiles (2009;183)