
LES SPECIFICITES DE LA PHARMACOLOGIE en PEDIATRIE

Nathalie FORT

27/09/2023

Pharmacologie et thérapeutiques

PLAN

- Introduction.
- Spécificités liées à l'enfant
- Recherche et développement du médicament en pédiatrie
- Rôle IDE
 - Educatif
 - Administration
 - Calculs de doses

INTRODUCTION

- Administration du médicament à l'enfant:
 - Procédure complexe
 - Vulnérabilité de l'enfant
 - Utilisation de médicaments sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'enfant
 - ≠ Acte opératoire ⇒ mobilise le jugement clinique; fondamental pour ce groupe de patient

I- Spécificités liés à l'enfant



Pédiatrie

- Enfant n'est pas un adulte en miniature
- Spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie et les modes d'administration
 - Différences pharmacologique et pharmacodynamiques
 - On ne peut pas extrapoler les résultats des essais clinique de l'adulte à l'enfant
 - Adapter la posologie en fonction de l'immaturité de l'organisme
- Contraintes éthiques et économiques
 - Nombreux médicaments peu ou pas étudiés chez l'enfant
 - Prescription off-label (sans AMM pédiatrique) : 7 à 90% selon les études.

Spécificités liées au développement de l'enfant

Hormis la vie intra utérine, 4 étapes du développement nécessitent une adaptation des posologies :

- **Période néonatale** (0 à 1 mois)
 - Immaturité fonctionnelle rénale et digestive
- **NRS** (1 mois à 30 mois)
 - Maturation du système nerveux central
 - Maturation hépatique à 1an
- **Enfant** (30 mois à l'adolescence)
 - Croissance osseuse
- **Grand enfant =Adolescence**
 - Puberté (interactions avec les hormones sexuelles)

Spécificités liées au développement de l'enfant

Les modifications de distribution et d'élimination par rapport à l'adulte ont les + grandes répercussions sur la pharmacocinétique des médicaments en pédiatrie.

- La *pharmacocinétique* est l'étude de la vie (*du mouvement*) des médicaments dans l'organisme, y compris son absorption, son excrétion, sa biotransformation et sa distribution. (Effets de l'organisme sur le médicament)
- La *pharmacodynamie* appliquée à la clinique est l'étude des effets d'un médicament sur l'organisme. Elle est complémentaire de la pharmacocinétique qui explore les effets de l'organisme sur les médicaments. Un effet peut être décrit par son intensité, son délai d'apparition et sa durée. La pharmacodynamie peut s'intéresser aux effets bénéfiques mais aussi aux effets indésirables ou toxiques.
- Source: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/39-quantification-de-l-effet-des-medicaments/84-les-points-essentiels>

Spécificités liées au développement de l'enfant

La pharmacocinétique

1-ABSORPTION/RESORPTION

■ Voie Digestive

□ NNé et NRS :

- Vidange gastrique lente, mobilité intestinale réduite = diminution ou ralentissement du temps d'absorption intestinale et d'obtention de la concentration plasmatique maximale
 - (Ex: paracétamol)
- pH gastrique: > 5 à la naissance , puis 4 pour le NRS et normalisation à 3 vers 2 ans.(1.5 pendant la nuit et 5 en début de digestion)
- Fonction biliaire et enzymes intestinales immatures pour le NNé et le Nrs, normalisés pour l'enfant.

Spécificités liées au développement de l'enfant

- Voie Intraveineuse
 - Pas soumise à l'influence de la maturation digestive
- Formes galéniques disponibles
 - Les plus usuelles sont les formes :
 - Orales administrées par la bouche,
 - Injectables administrées par injection IM ou /s cutané
 - Dermiques appliquées sur la peau,
 - Inhalées administrées par aérosols,
 - Rectales introduites par le rectum.
 - Souvent élaborées pour l'adulte= Concentration élevée
 - Dilution préalable
 - Calcul de doses



Spécificités liées au développement de l'enfant

2-DIFFUSION / DISTRIBUTION

■ Liée à:

- Liaison aux protéines
- Débit sanguin
- La taille des compartiments hydriques et adipeux
 - Eau représente 75% poids du corps du NN. Vers 1 an similaire à l'adulte= 60%
 - Graisse= 15% pds du corps du NN, ↑25% vers 1 an, ↓18% vers 10 ans.

➔ Chez l'enfant volume de distribution(rapporté au poids) des médicaments > à l'adulte expliquant la nécessité d'utiliser des doses (de charge ou unitaires) rapportées aux poids plus élevées que chez l'adulte.

■ 3-METABOLISATION

- Les biotransformations des médicaments sont essentiellement hépatiques et intestinales même s'il existe aussi un métabolisme pulmonaire, rénal ou plasmatique.

Spécificités liées au développement de l'enfant

- La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes.
 - Métabolisme différent de l'adulte: Il est accéléré chez l'enfant :
 - Les doses rapportées au poids sont plus importantes que chez l'adulte

Drug	Average Dose			
	Neonates	Infants	Children	Adults
Digoxin	4–8 µg/kg every 24 hr	7.5–12.0 µg/kg every 24 hr	3–8 µg/kg every 24 hr	1.4–4.0 µg/kg every 24 hr

Spécificités liées au développement de l'enfant

■ 4-ELIMINATION

- ❑ La demi-vie du médicament peut aussi être plus longue : (immaturité rénale jusqu'à 24 mois)
- ❑ Trouver le bon intervalle afin de prévenir les l'insuffisances rénale

Spécificités liées au développement de l'enfant

- Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments (La plupart des médicaments, principalement les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites, sont éliminés en grande partie par les reins dans l'urine)
- Médicaments avec excrétion rénale importante (filtration ou sécrétion) = risque de toxicité
 - Aminosides, glycopetides,

Spécificités liées au développement de l'enfant

- Acquisition de la fonction rénale:
 - La néphrogénèse est achevée vers la 35ème semaine de grossesse, il persiste ensuite un processus de maturation morphologique et fonctionnelle permettant à la fonction rénale d'atteindre sa valeur normale (adulte) vers l'âge de 2 ans.
 - La diminution de l'excrétion des médicaments implique souvent des doses moindres que chez l'adulte et une augmentation des l'intervalles entre les doses

Spécificités liées au développement de l'enfant

- Risque de toxicité du système nerveux
 - Chez le jeune enfant = fractionner les prises à intervalle régulier

Exemple : THEOPHILLINE à utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 5 ans car risque de surdosage++++ (dose toxique proche de la dose thérapeutique)

- Dose thérapeutique Enfant de plus de 30 mois :
- Posologie habituellement efficace: 10 à 12 mg/kg par jour
- Marge thérapeutique étroite =Dose toxique est de 12 à 25 mg/kg,
Parmi les ES : risque de convulsion

Spécificités liées au développement du médicament pédiatrique

■ **Conséquences**

- ❑ Risque de sur-dosage (risque de toxicité accrue), de sous-dosage,
- ❑ Voie d'administration inadaptée (modification du principe actif du traitement administré)
- ❑ Accès retardé aux médicaments innovants
- ❑ Absence d'information sur la posologie adaptée
- ❑ Nécessité d'une réglementation spécifique

II- Recherche et développement du médicament en pédiatrie



Recherche et développement du médicament en pédiatrie

- **La nécessité d'une réglementation pour les médicaments à usage pédiatrique**
 - ❑ En France, en Janvier 2022, les moins de 15 ans représentent 17,47% de la population.
 - ❑ En 2006, 50 à 90% des médicaments utilisés en pédiatrie n'étaient ni étudiés, ni évalués chez l'enfant
 - ❑ Prescription hors AMM pour l'enfant
 - 40% en ville
 - 67% à l'hôpital

(Source: Perraudin M, Coulon S, Willoquet G, Welniarz B. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie. *L'Information psychiatrique* 2018 ; 94 (2) : 101-7 doi:10.1684/ipe.2018.1752)

Structure par âge de la population - Effectifs par classe d'âge au 1er janvier 2022

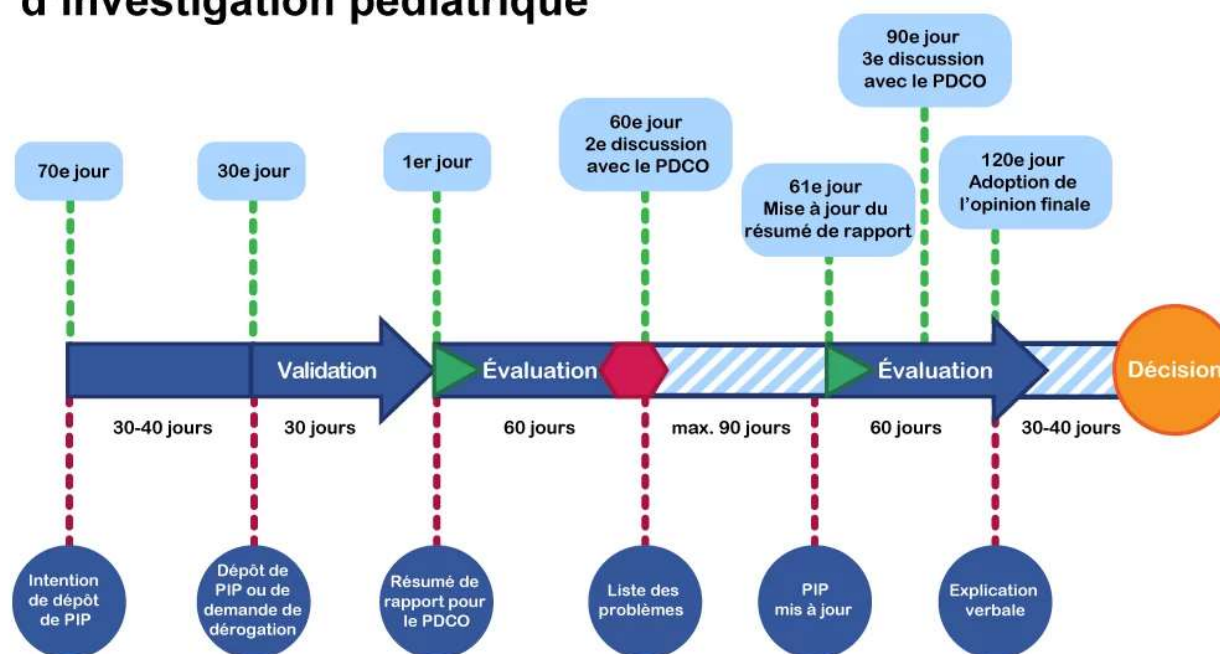
Sources : Insee, estimation de population 2022 (données provisoires)

Ages	France entière
0 - 4 ans	3 570 743
5 - 9 ans	4 008 669
10 - 14 ans	4 269 910
15 - 19 ans	4 217 552

Plan d'investigation pédiatrique (PIP)

- L'objectif d'un PIP est de soutenir l'autorisation pédiatrique d'un médicament. Une fois un PIP accepté, il est maintenu à jour au moyen d'une procédure de modification.

Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique



AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

- En France, les demandes sont examinées par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
- En Europe, les autorités en charge du médicament sont l'EMA (Agence européenne des médicaments) et le CHMP (Comité des médicaments à usage humain).

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

- Le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche.
 - strictement encadrés par la loi.
- Les essais cliniques nécessitent une autorisation délivrée par l'ANSM. L'ANSM vérifie :
 - les lieux de leur réalisation
 - les modalités des tests
- Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

- Toutes ces informations vont constituer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), déposé par les entreprises.
Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM.
- Ce dossier d'AMM :
 - ❑ décrit la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament
 - ❑ son rapport-bénéfice/risque.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

- Après l'AMM, le médicament reste sous surveillance.
- Une AMM peut être retirée
 - ❑ Si le médicament s'avère nocif
 - ❑ Si le médicament n'est pas mis sur le marché dans les trois années suivant la délivrance de l'AMM
 - ❑ S'il n'est pas commercialisé pendant trois années consécutives à l'AMM

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

Désintérêt des firmes pharmaceutique à innover dans le médicament pédiatrique

- Rareté et les spécificités de certaines pathologies
- Raisons éthiques= essais cliniques sur des personnes vulnérables
- Etroitesse du marché
- Complexité et coût de développement des médicaments destinés à la population pédiatrique

D'où la complexité pour les parents et les professionnels de santé de préparer et d'administrer les traitements. L'un des objectifs du règlement pédiatrique est donc de fournir de l'information sur les médicaments en pédiatrie même si l'AMM n'est pas accordée

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

■ Les réponses apportées

- ❑ Des préparations hospitalières sont réalisées par les Pharmacies à Usage Intérieur (**PUI**) d'un établissement de santé ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé (cf. article L5121-1 du Code de la santé publique).

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

- **ATU:** Autorisation temporaire d'utilisation (ATU).
 - Mesure effective depuis 1994
 - Procédure exceptionnelle et dérogatoire à l'AMM
 - Accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France
 - Efficacité et sécurité d'emploi sont supposées en l'état des connaissances scientifiques
- ATU nominative et ATU de cohorte

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

- **RTU:** Recommandation Temporaire d'Utilisation
 - Mesure effective depuis 2011
 - Permet l'utilisation d'un médicament ayant une AMM mais utilisé dans des conditions non conformes à cette AMM
 - Ex: ditropan ® comprimé sécable 5 mgr (oxybutinine)
 - Indication (Vidal): Adulte et enfants de 5 ans et plus
 - Sirop dispensé par la pharmacie à usage intérieur au sein d'un établissement de santé
 - PEC à 100% pendant la validité de l'ATU

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

- CODENFAN 1mg/ml (Palier 2) : à éviter de 0 à 12 mois. AMM en France à partir de 1 an
La codéine est le seul antalgique de palier 2 (voie orale) possédant une A.M.M. pédiatrique dès l'âge de 1 an
- NALBUPHINE (palier 3): absence d'AMM inférieur à l'âge de 18 mois.
- **Population pédiatrique(enfant de 18 mois à 15 ans) :**
- La posologie est de 0,2 mg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée et peut être renouvelée toutes les 4 à 6 heures. La voie intraveineuse ou sous-cutanée doit être préférée chez l'enfant.
 - (médicament utilisé dans les services de chirurgie dès la naissance)

Recherche et développement du médicament en pédiatrie

- Etroite collaboration médecin/Infirmière

Les traitements sans AMM pédiatrique sont utilisés sous la seule responsabilité du prescripteur

- ❑ Si traitement reconnu comme efficace et non dangereux
- ❑ Si indication indispensable au regard de l'état du patient.
- ❑ Ce qui impose un travail en partenariat avec les acteurs de soins

III-Le rôle infirmier



pediatric nurse



Rôle IDE

- UE2.2 S1

Evaluation de la croissance : courbe poids/taille

Utilisation du carnet de santé ou de la courbe de poids/taille dans le dossier médical

- UE1.1 S1

Evaluation du développement psychomoteur en se référant à un enfant du même âge

- UE 2.11 S1 et S3

Pharmacologie et thérapeutiques

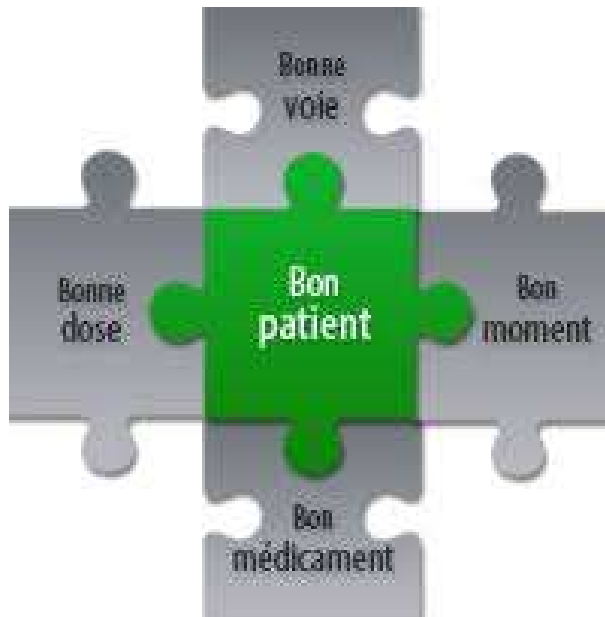
- Compétence 4

Rôle IDE

- **Rôle éducatif** (UE 4.6 S3 et S4 - Compétence 5)
 - Eduquer l'enfant et les parents pour une prise correcte du traitement en respectant, les posologies, les fréquences, les instructions spécifiques
 - Soutenir et accompagner les familles pour éviter les erreurs de traitements et favoriser le respect des procédures
 - Faciliter l'intégration de la famille et des partenaires de soins dans la cadre de pathologies chronique et des procédures de routine

Rôle IDE:

L'Administration du médicament



Ten rights of medication administration

- Right medication
- Right dose
- Right time
- Right route
- Right child
- Right child/caregiver education
- Right documentation
- Right assessment
- Right evaluation

■ Administration du traitement

- Administrer le traitements sans erreur:
 - Erreur les + fréquentes:
 - Dose incorrect
 - Oubli d'administration / erreur de fréquence
- Processus qui tient compte des spécificités et des détails de la PM (Prévention des intoxications par sur dosage)
- Préférences de l'enfant lorsqu'il s'agit d'un traitement habituel (Comprimé, sirop, petite cuillère...)

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Avant de commencer
 - Compréhension de l'indication du traitement
 - Mise en lien
- Vérification de la PM
 - Identitovigilance
 - Complétude de la PM
 - Allergie

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Préparation du médicament
 - Préparation du matériel
 - Calcul de doses
 - Repérage des anomalies manifestes
 - Attention aux modalités de dilution en fonction :
 - Du poids
 - De la pathologie de l'enfant.
 - Modalités d'administration :
 - La plupart des traitements sont administrés au Pousse Seringue Electrique (PSE) pour garantir la sécurité des thérapeutiques administrées.

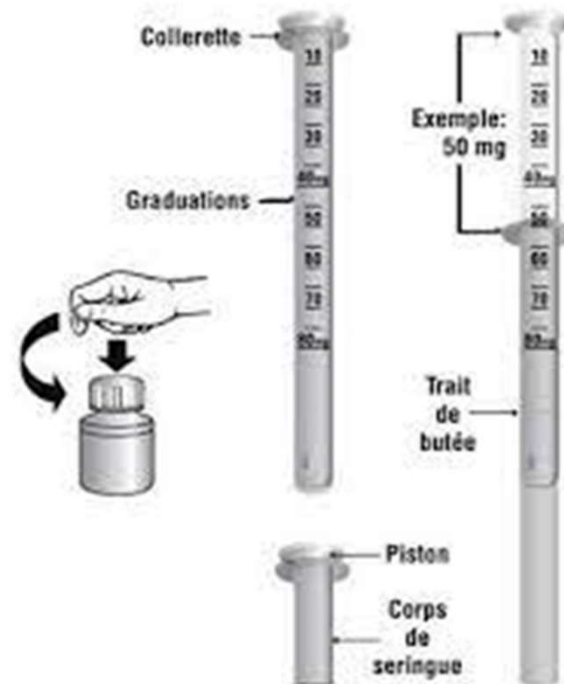
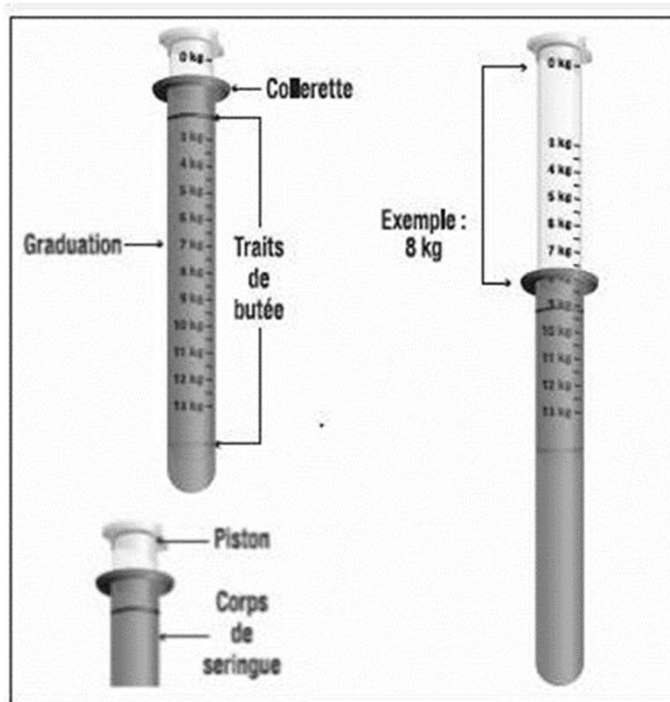
Rôle IDE: L'administration du médicament

- L'administration du médicament
 - ❑ Identitovigilance
 - ❑ Explication du soin/traitement
 - ❑ Respect des préférences de l'enfant
 - ❑ Utiliser des dispositifs médicaux sécurisés (utilisation du blocage du débit de la perfusion si l'enfant touche à la pompe...)
 - ❑ Se référer aux protocoles des unités de Soins :
 - Liste des médicaments les plus utilisés, avec les modalités de dilution, la durée d'administration.
 - Liste validée par les pharmaciens référents.

Rôle IDE: Administration d'un médicament par voie orale



Rôle IDE: Administration d'un médicament par voie orale



Rôle IDE: L'administration du médicament

- Prévenir le risque d'erreur de dosage
 - Respect du conditionnement des traitements par voie orale
 - Pipette ou bouchon gradué adapté au sirop
 - Gradués en Kg ou en ml
 - Veiller à ne pas les mélanger entre eux

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Exemple 1 :
 - Gaviscon® Nourrissons = **50mgr/ml**
- Exemple 2: paracétamol
 - Doliprane® sirop **2,4 %** sans sucre, flacon de 100ml.
 - Combien il y a-t-il de mg si la prescription médicale est de 1ml ?

Rôle IDE: L'administration du médicament

Réponse :

- 2.4% → 2.4 gr dans 100ml
- 2,4 g correspond à 2400 mgr
 - 2400 mg / 100 ml
 - X mg ? / 1 ml
 - $2400/100 = \underline{\underline{24 \text{ mg / ml}}}$

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Gaviscon® nourisson = 50mgr/ml



- Doliprane® sirop = 24mgr/ml



Rôle IDE: L'administration du médicament

1. Administrer le médicament avant la tétée
2. Enfant éveillé et installé en position ½ assise
3. Utiliser la pipette appropriée
4. Pas en fond de gorge, mais en direction de la joue et laisser l'enfant téter. S'il ne tète pas appuyer en goutte à goutte
5. Ne pas allonger l'enfant immédiatement après



- Douceur et efficacité
- Pour les plus grands et si le traitement a mauvais goût : mettre le traitement dans une cuillère de compote, dans le sirop de grenadine.

Rôle IDE: L'administration du médicament

Ne pas le mettre dans le biberon



S'assurer de la prise du médicament



Pour les nourrissons qui ne s'alimentent qu'au biberon, ou si problème digestif : diluer le traitement dans un faible volume de lait pour s'assurer de la prise complète

Rôle IDE: L'administration du médicament

- La fin du soin
 - Réinstallation du patient
 - Traçabilité
 - Surveillance efficacité +/- effets secondaires

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Respect des modalités de conservation de certains sirops = bien lire la notice d'utilisation
 - Durée de conservation des sirops après ouverture
 - En règle général : 1 mois à température ambiante
 - Si pas spécifié dans la notice : 1 mois
 - En fonction recommandations du laboratoire: 3 à 6 mois
 - Endroit frais, sec, propre.
 - Parfois à l'abri de la lumière
 - Suspensions reconstituées (exemple les antibiotiques)
 - 7 à 15 jours à +2°C +8°C

Rôle IDE: L'administration du médicament

- Si ampoule injectable non terminée : ne pas la garder pour un autre enfant ou pour l'injection suivante
- Pour les faibles volumes de médicaments à prélever, les services de réanimation ont parfois recours à la double dilution (par exemple pour l'HEPARINE, le NUBAIN...)

Rôle IDE: L'administration du médicament

FOCUS 1

- Administration d'antipyrétique dès lors que la T° est supérieure ou égale à $38^{\circ}5$:
 - Fièvre réponse physiologique de l'organisme
 - Optimise la réponse immunologique contre une infection
 - Recommandations actuelles:
 - Pas de traitement de la fièvre de façon systématique mais plutôt pour un confort
 - Monothérapie : principe de prudence

Rôle IDE: L'administration du médicament

FOCUS 1

- Vigilance aux associations de molécules
- Certains traitements contiennent du paracétamol + antalgiques de palier 2: Codéine (Ex: Codoliprane®)

Rôle IDE: L'administration du médicament

Focus 1

- La prévention des risques réside aussi dans l'éducation des parents, d'autant plus que le paracétamol est accessible sans prescription médicale
- Confère les recommandations de l'ANSM et de la HAS au sujet de la fièvre chez l'enfant
 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_delaboration_-_prise_en_charge_de_la_fievre_chez_lenfant.pdf

Rôle IDE: L'administration du médicament

Focus 2

■ NB concernant les antitussifs

- CI avant l'âge de 12 mois
- A utiliser avec prudence entre 1 et 2 ans
- Le meilleur traitement de la toux est celui de sa cause.
- Il est essentiel de respecter une toux productive, en particulier chez le petit enfant, car elle permet l'évacuation des sécrétions.
- L'utilisation des médicaments antitussifs est limitée aux toux irritatives, non productives, asthéniantes ou perturbant le sommeil de l'enfant.
- Les **antitussifs antihistaminiques** sont plutôt recommandés en cas de toux sèche survenant la nuit, en raison de leur effet sédatif. Ils ne doivent pas être utilisés chez l'enfant de moins de deux ans.
(Théralène®, Humex toux sèche®, Toplexil®)

III- Exercices de Calculs de doses



Exercice 1: énoncé

- Vous devez réaliser une injection de 1 gramme d'Albumine® en 30 minutes IV au PSE (Pousse Seringue Electrique).
- Vous disposez de flacon de 10 ml d'Albumine® à 20 %
 - ❑ Calculez la quantité en ml d'Albumine® à prélever
 - ❑ Calculez la vitesse du PSE

Exercice 2: énoncé

- Vous devez administrer à Gaétan un volume de Piperriline® (antibiotique) de 20 ml en $\frac{3}{4}$ d'heure au PSE.
 - Quel est le débit du PSE en ml/h?

Exercice 3 : énoncé

- Vous devez administrer à Pauline (30kg), une solution buvable de RIVOTRIL[®] à raison de 0,1mg/kg/jr. Vous disposez d'un flacon de 20ml de RIVOTRIL[®] solution buvable dosée à 2,5mg/ml, soit un flacon compte-gouttes qui contient 500 gouttes au total.
- Combien de gouttes de cette solution buvable allez-vous administrer à Pauline?

Merci pour votre attention

Des questions ?

