



PHARMACOLOGIE PEDIATRIQUE: DE LA NAISSANCE À L'ADOLESCENCE

Dre Caroline Fonzo-Christe

Pharmacie des HUG

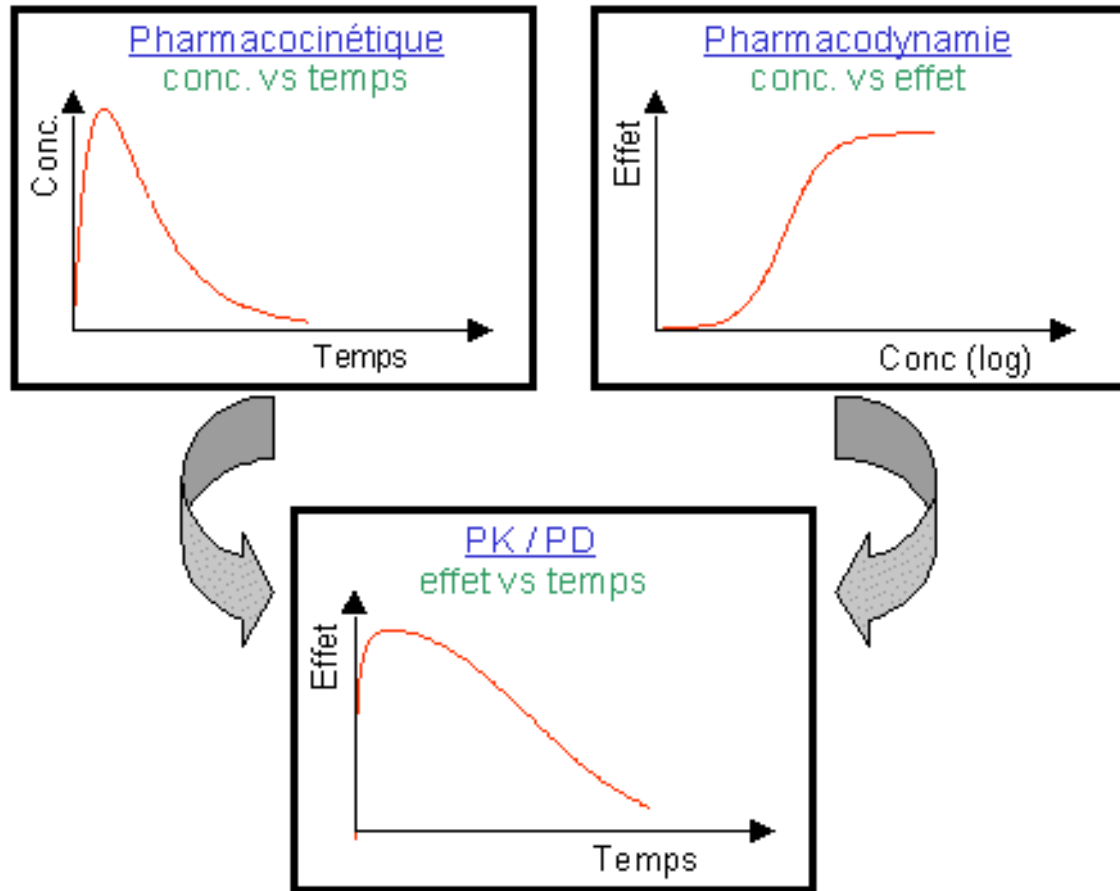


Séminaire CAP Morges, 31 mars 2011

PLAN

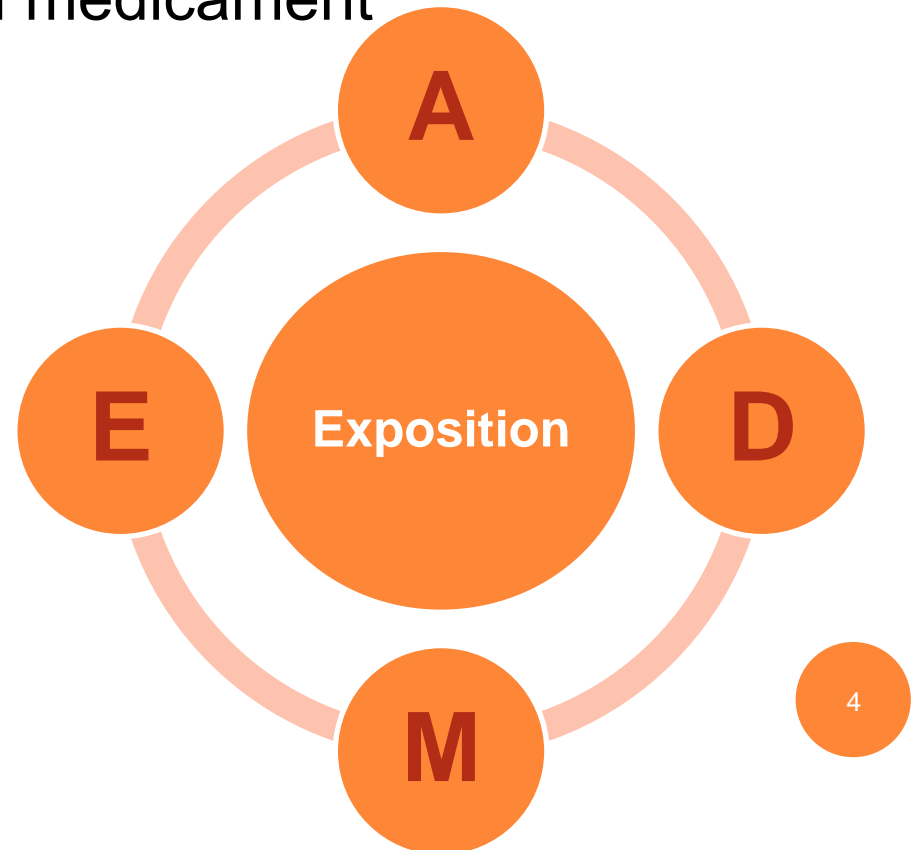
- Pharmacologie:
 - Rappel de généralités
 - Pharmacogénétique et variabilité interindividuelle
- Pharmacologie pédiatrique
 - Catégories d'âge
 - Aspects pharmacocinétiques
 - 4 phases ADME
 - Aspects pharmacodynamiques
 - Effets et effets indésirables
- Calculs de dose
- Sources d'information

PK-PD: RAPPEL

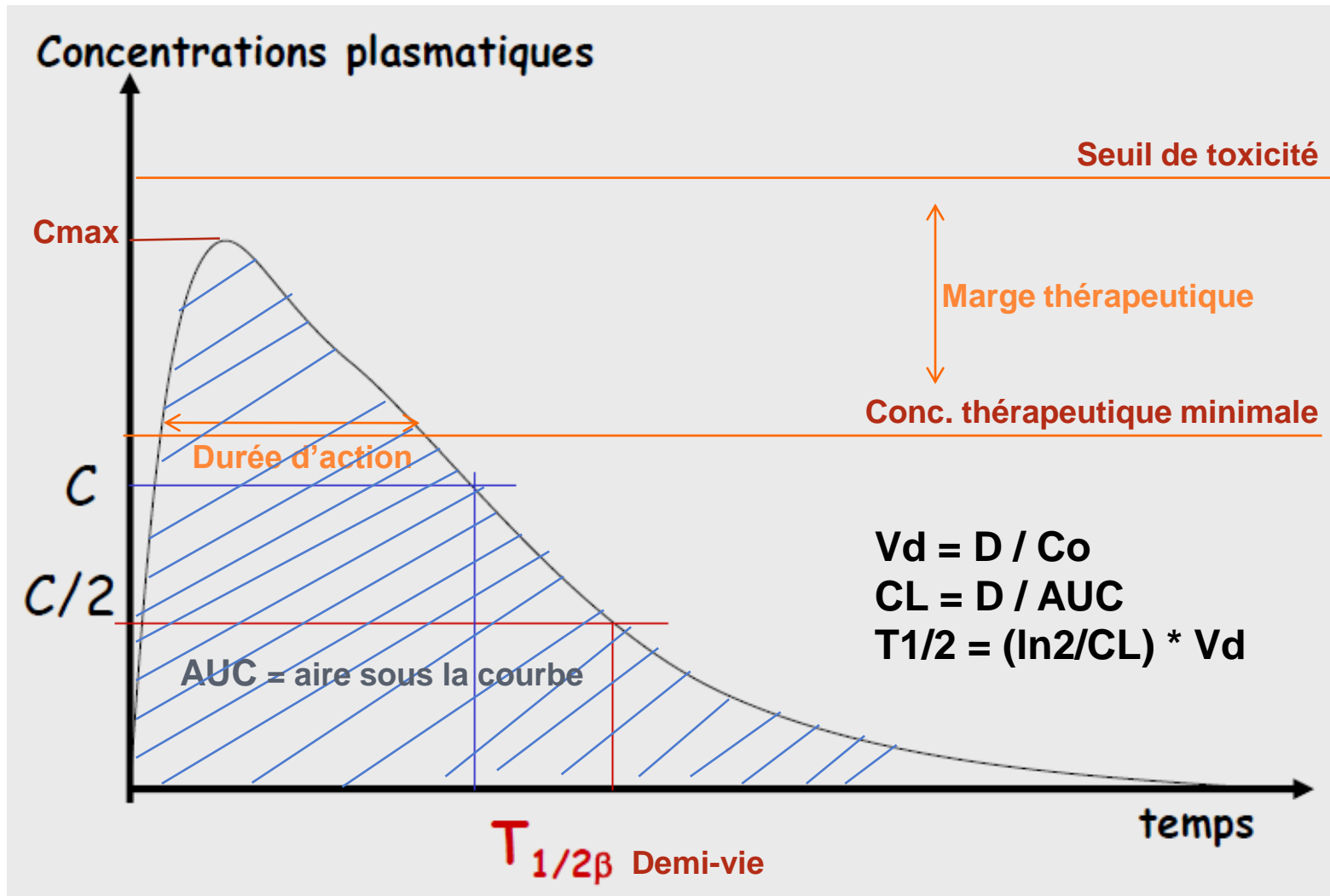


PK: PHARMACOCINÉTIQUE

- Devenir du médicament après son administration dans l'organisme
- Caractérise l'exposition au médicament
- 4 phases: ADME
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Excrétion

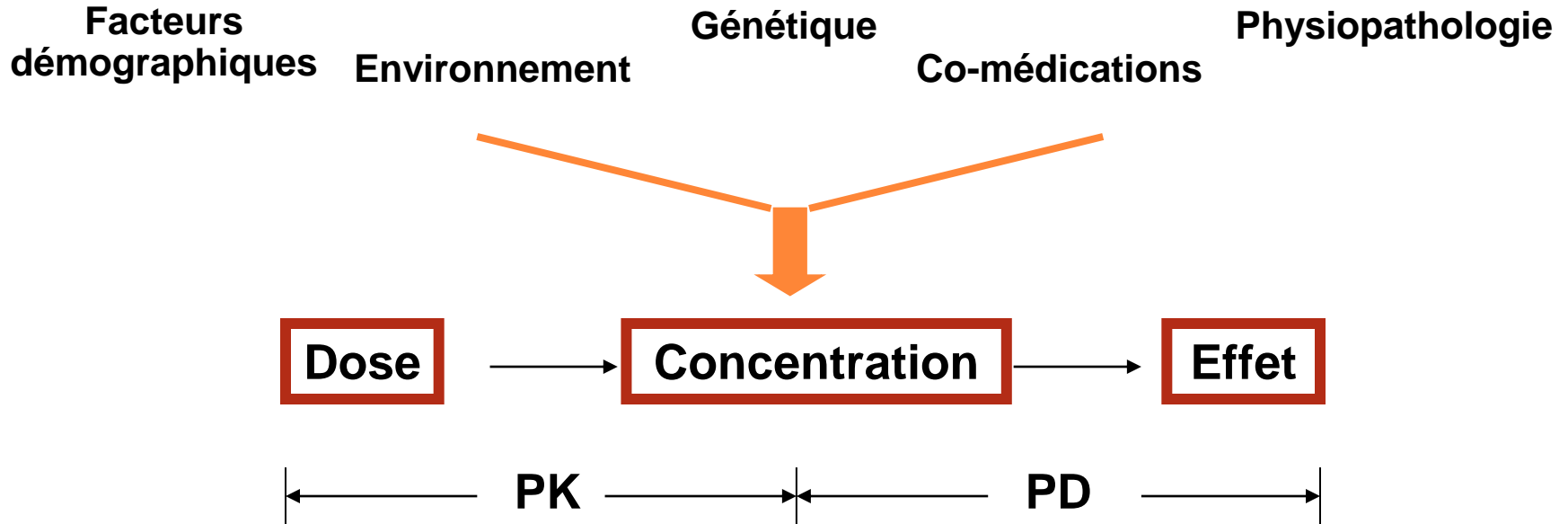


PK: PARAMÈTRES



VARIABILITE

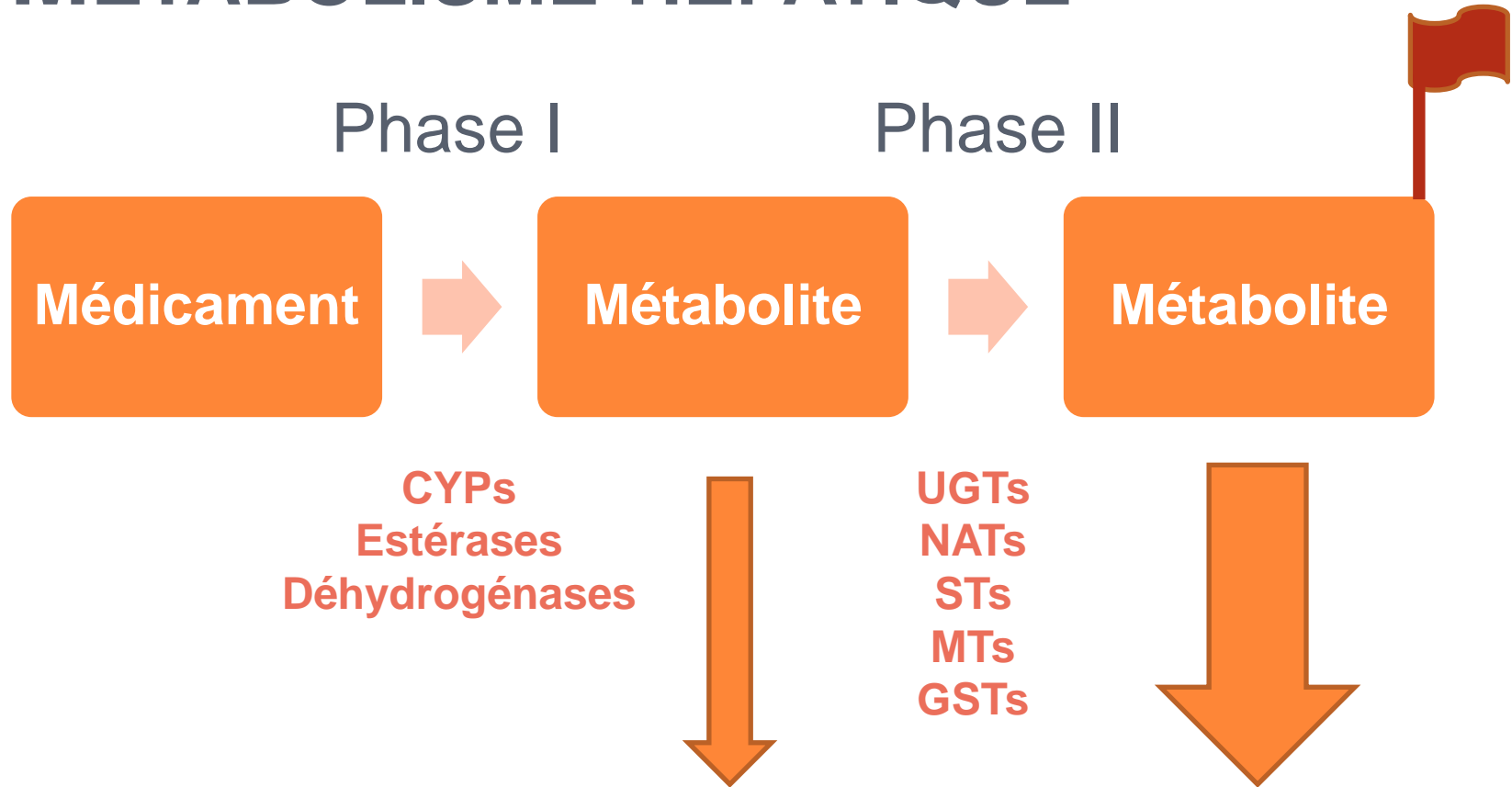
INTER- ET INTRAINDIVIDUELLE



→ Eviter échec thérapeutique et / ou effets indésirables

→ Paramètres PK-PD représentatifs d'une population donnée

MÉTABOLISME HÉPATIQUE



EFFET DE PREMIER PASSAGE

○ Intestinal

- Influence de transporteurs (P-glycoprotéine, PgP)
- Influence de l'activité enzymatique (cytochrome CYP)

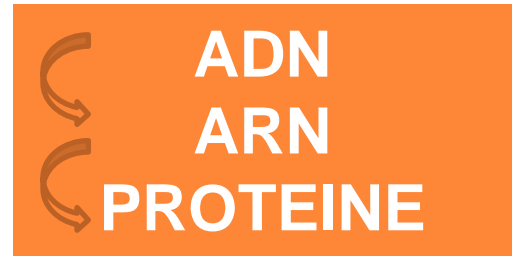


○ Hépatique

- Influence de l'activité enzymatique (cytochrome CYP)
- Effet différent pour substance à faible ou forte extraction hépatique
 - Forte extraction: clairance dépend du débit sanguin
 - Faible extraction: clairance dépend des inhibiteurs/inducteurs, variations génétiques, pathologies hépatiques

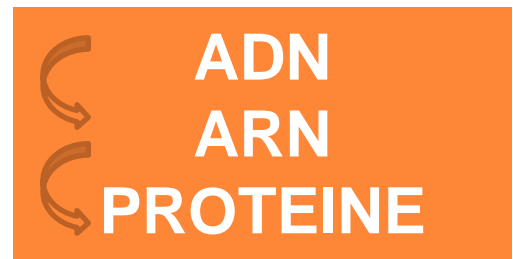


PHARMACOGENETIQUE



- Etudie les mécanismes génétiques (ADN) qui influencent la variabilité de la réponse individuelle à un médicament
- Sujets « répondeurs » ou « résistants » à un traitement
- Expression du gène:
 - mutation génétique → différentes formes alléliques
- Polymorphisme génétique définition:
 - fréquence de la mutation chez > 1% de la population
- Modification de l'activité de la protéine ou de l'enzyme dépendants
 - 2 ou plusieurs phénotypes dans la population

PHARMACOGENETIQUE: EXEMPLES



Modification de la cinétique (ADME, PK)

- P-glycoprotéine (PgP) : pompe transmembranaire d'efflux (intestin, foie, cerveau, rein) → transport
- Cytochromes P450 (CYP450): enzymes (foie, intestins, reins, poumons, cerveau, métabolisme oxydatif phase I) → métabolisation
- Thiopurine s-méthyltransferase (TMPT): catalyse l'inactivation des thiopurines → métabolisation

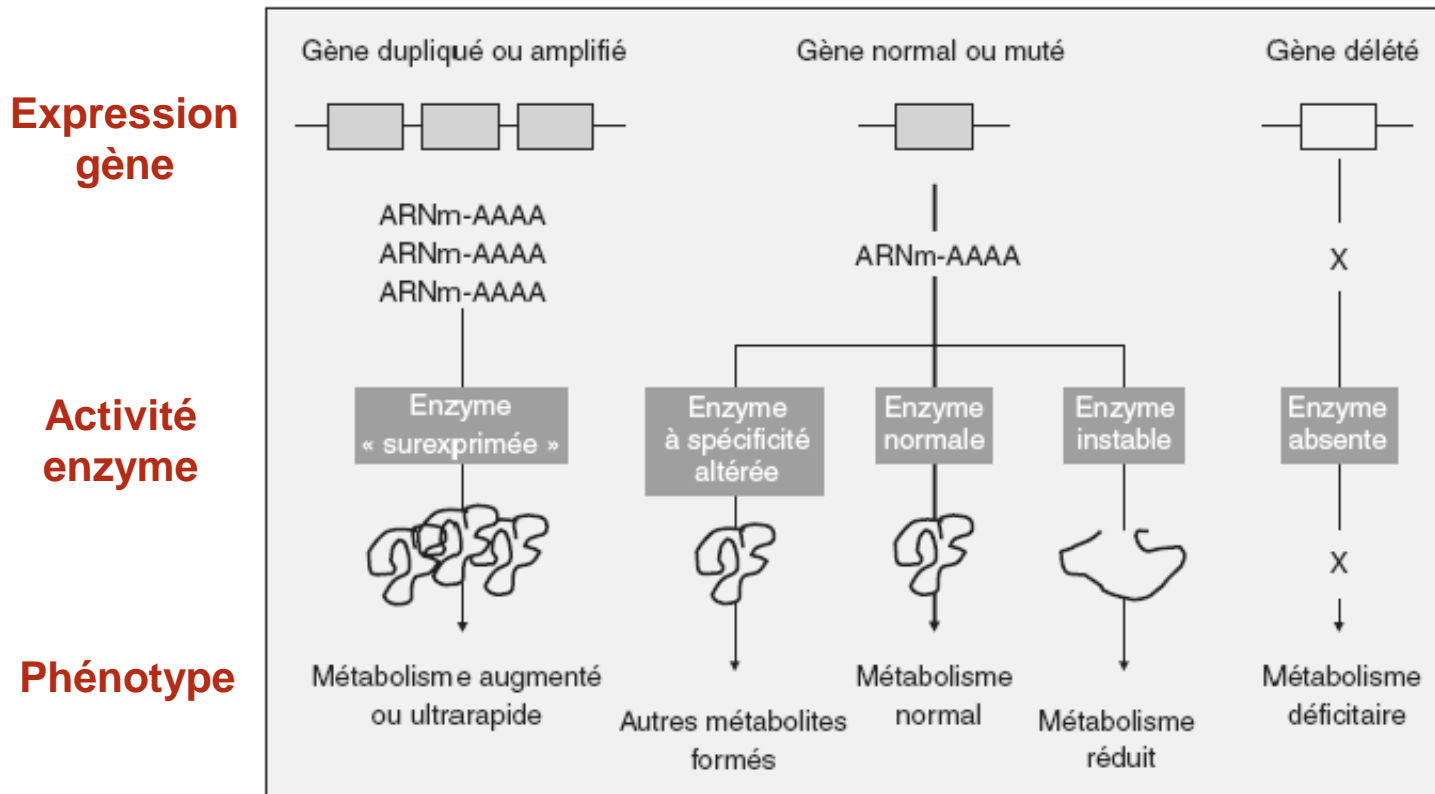
Modification de la réponse (effet, PD)

- Vitamine K époxide réductase (VKORC1): → récepteur (cible cellulaire)

CONSÉQUENCES FONCTIONNELLES

ADN
ARN
PROTEINE

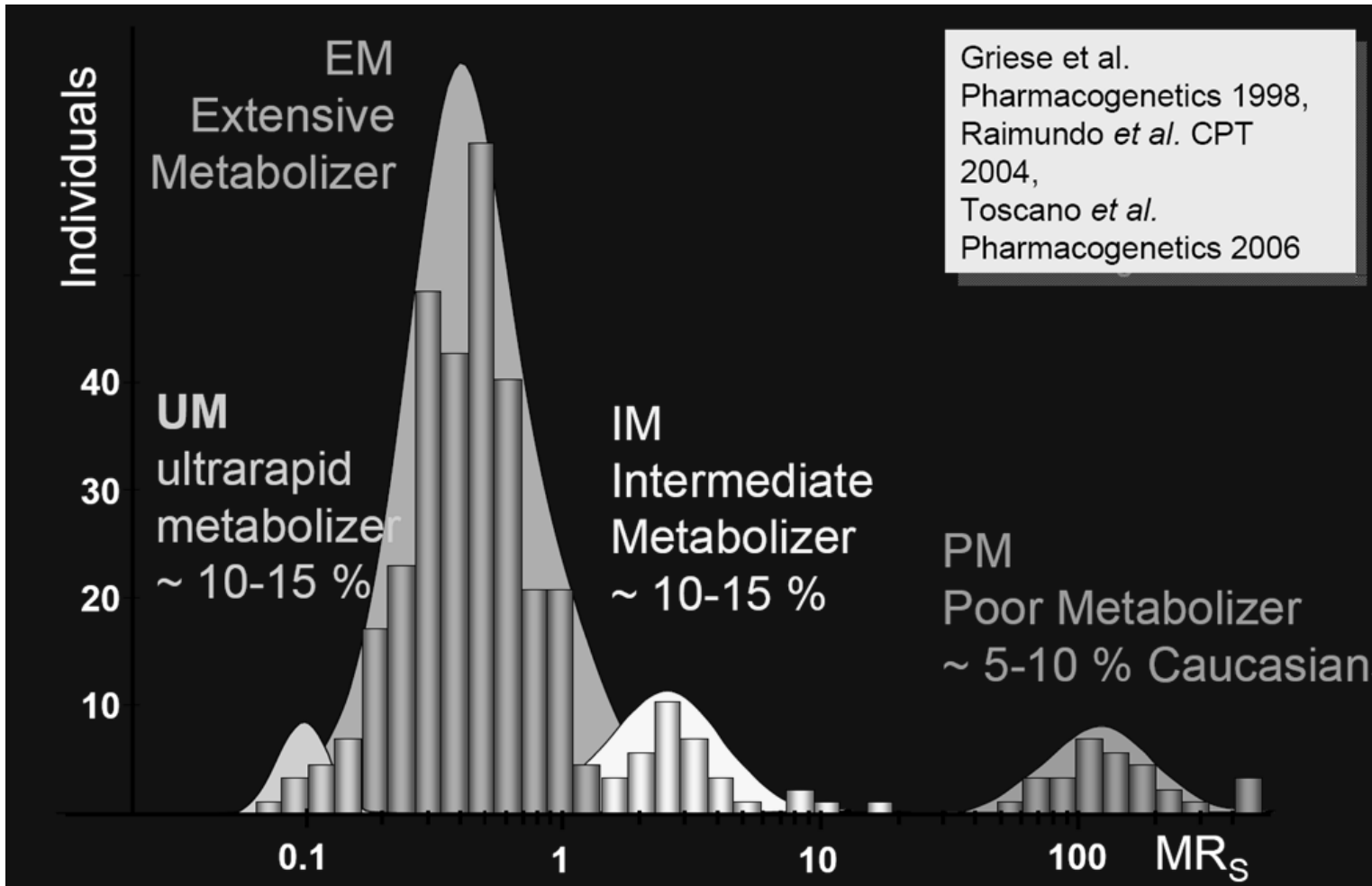
Polymorphisme génétique lorsque → Variante allélique fréquente (> 1%)



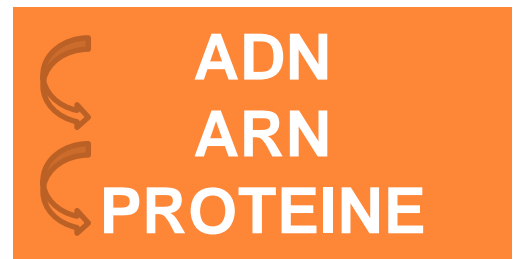
Allorge D, Ann Biol Clin, 2004

EXEMPLE: CYP2D6

ADN
ARN
PROTEINE



CONSEQUENCES CLINIQUES



- Médicaments substrats, inhibiteurs, inducteurs
 - ➔ Risque d'interaction médicamenteuse
- Métaboliseurs lents (PM) acquis ou induis
 - ➔ accumulation du médicament
 - Augmentation de l'effet/toxicité
 - Inefficacité des pro-drogues
- Métaboliseurs ultra-rapides (UM) acquis ou induis
 - ➔ disparition du médicament
 - Diminution de l'effet
 - Augmentation de l'effet/toxicité des pro-drogues

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

cytp450.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Document Outils Fenêtre Aide

1 / 2 169% Rechercher

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

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

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Mozilla Firefox

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

http://www.mhc.com//Cytochromes//PGP//PgpTable.HTML

Les plus visités Fonzo's family Picasa Albums Web - ... LeShop.ch -- Bienvenue amsler bombeli et ass... bank zweiplus Sunrise-Mail - Postein... LeTemps.ch | Actualité tsr.ch Facebook Top-Série | Streaming ... MétéoSuisse - Prévisio...

Boîte de réception - Outlook Web A... HUG - Service de pharmacologie et ... http://www.mhc.com//PgpTable.HTML Erreur de chargement de la page cytp450.pdf (Objet application/pdf)

P-glycoprotein Table - the Effect of Drugs and Foods

By Jessica Oesterheld, M.D.

Updated 29 April, 2004 at www.mhc.com/Cytochromes

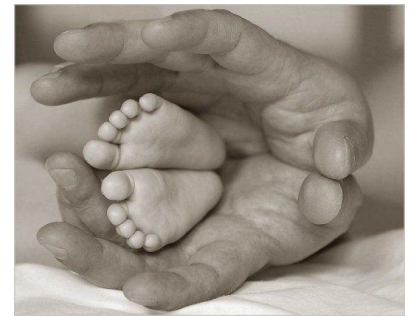
Not Substrates	Substrates	Inhibitors	Not Inducers	Inducers Over Time
NOTsubstrates	substrates	inhibitors	NOT inhibitors	inducers
albendazole 11901088	actinomycin D 11497241	alfentanil 11964599	albendazole 11901088	?amitriptyline 10831014
alfentanil 11964599	adriamycin Watkins	amloride Watkins	fluconazole 11751127	ASA 11205285
amantadine 11602674	aldosterone (Delph 2000)	amiodarone 11231118	HIV reverse transcriptase inhibitors145192	clotrimazole 12489979
bezafibrate 14698041	alpha-methylglucosin 11284449	amitriptyline 10408903	isosorbide 12499648	delavirdine 12180537
chlorpheniramine 11602674	amloride Watkins	atovaquone 11459198 (modest)	levetiracetam 9929511	dexamethasone 12451243
citalopram 10831014	amitriptyline Watkins	atorvastatin 11250868	pravastatin 11902809	doxorubicin 11311122
chlorpromazine 11602674	amoxicillin 2213563	azelasine 11231118	zolpidem 12469329	efavirenz 12180537
clozapine 10831014	amprenavir 11242145	azidopine Watkins		lopinavir-chronic 12700464
cortisolone 12379510	atorvastatin 12406646	bicodol11895894++		nefazodone 11452702, 12700464
fenibrate 14698041	beta-acetyldigoxin 11284449	bromocriptine 11861816		nevirapine 12180537
fentanyl 11964599	bisantrene 11497241	carbamazepine 12954800		paclitaxel 12489979
fluconazole 11751127	bunitrolol 12406646	carvedilol 11895100		phenobarbital 12489979
flunitrazepam 10831014	carbamazepine 11733711	chloroquine Watkins		phenothiazines Watkins
fluoxetine 10831014	celiprolol 12406646	chlorpromazine 11747345		prazosin Watkins

Legend:
 Numbers following entries are PubMed "PMID" numbers to access abstracts.
 ++ used clinically as a modulator
 Red text Not a CYP3A4 inhibitor
 ? Doubtful finding
 () Minor pathway

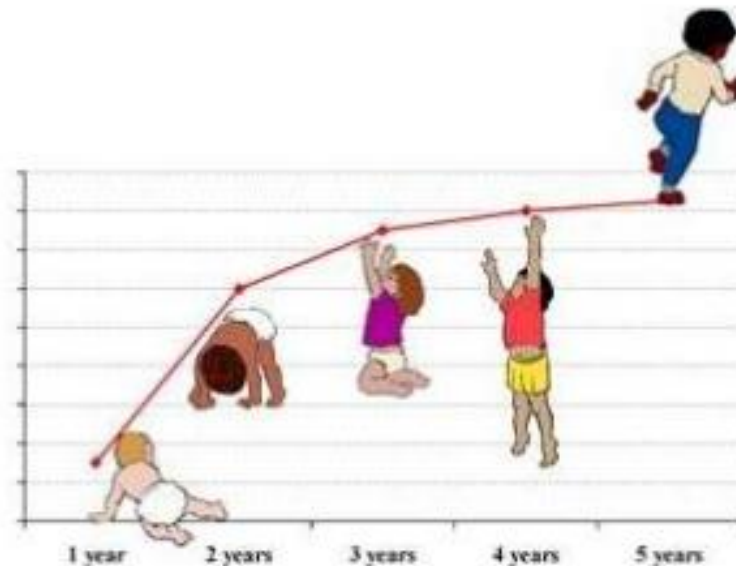
Terminé

FR 12:22 19.03.2011

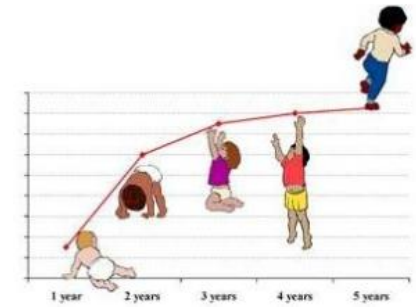
PEDIATRIE



- Enfant n'est pas un adulte en miniature \Rightarrow spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie
- Contraintes éthiques et économiques \Rightarrow nombreux médicaments peu ou pas étudiés chez l'enfant
- Prescription off-label (sans « AMM » pédiatrique) : 7 à 90% selon les études.



CATEGORIES D'ÂGE



	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

DEVELOPPEMENT: CONTINUUM

Foetus

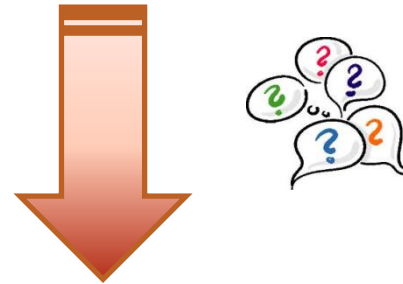
Nouveau-né

- 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

- Adolescence: transition vers l'âge adulte
- Changements incompréhensibles pour la plupart des adultes

Adulte

FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION AU MEDICAMENT

MALADIE

ONTOGENESE CROISSANCE
• Âge (GA, PNA)

ENVIRONNEMENT

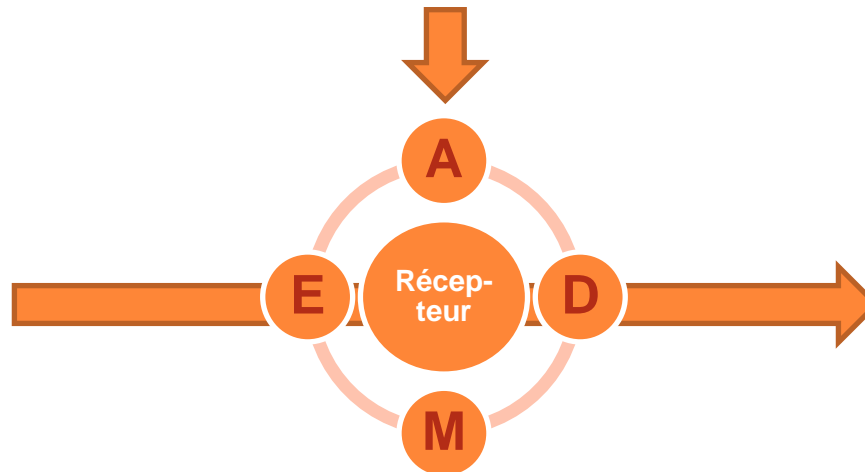
- tabac
- co-médications



PHARMACOGENETIQUE

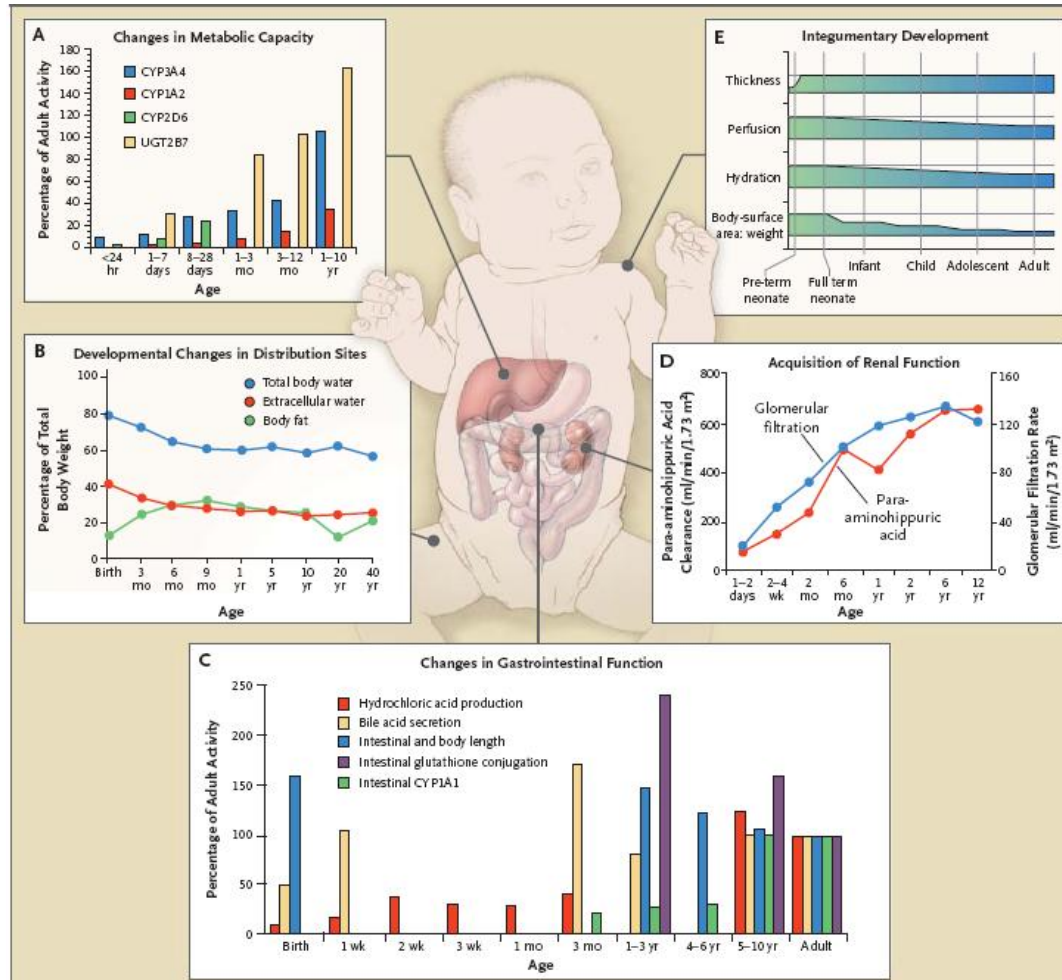
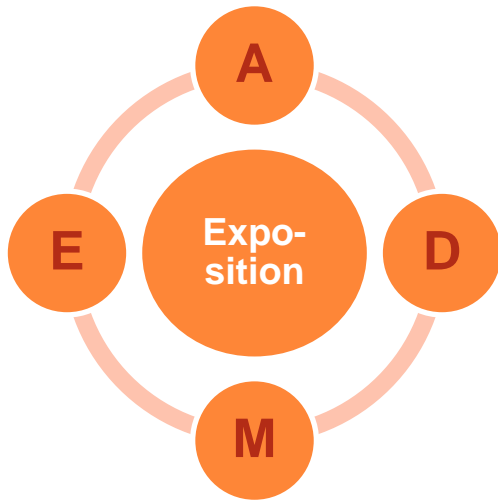
- polymorphisme

MEDICAMENT

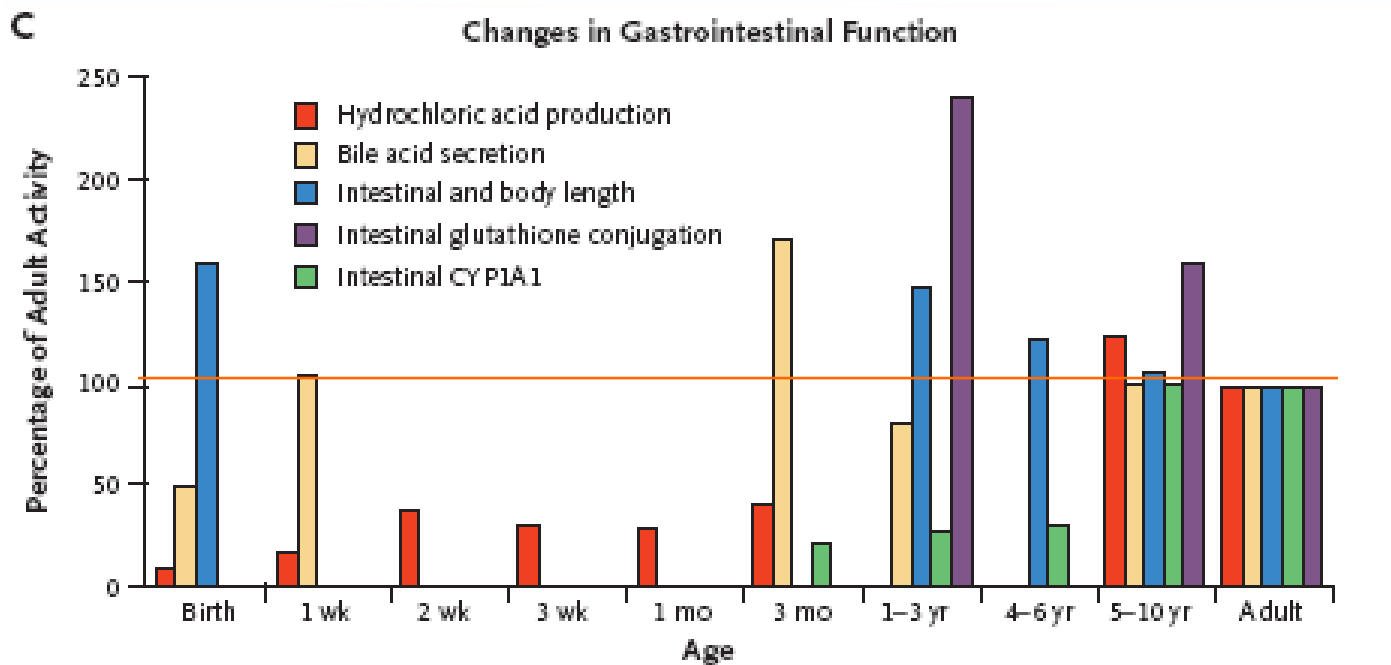


EXPOSITION
EFFET

DEVELOPPEMENT ET CROISSANCE ET PHARMACOCINETIQUE



ABSORPTION PERORALE



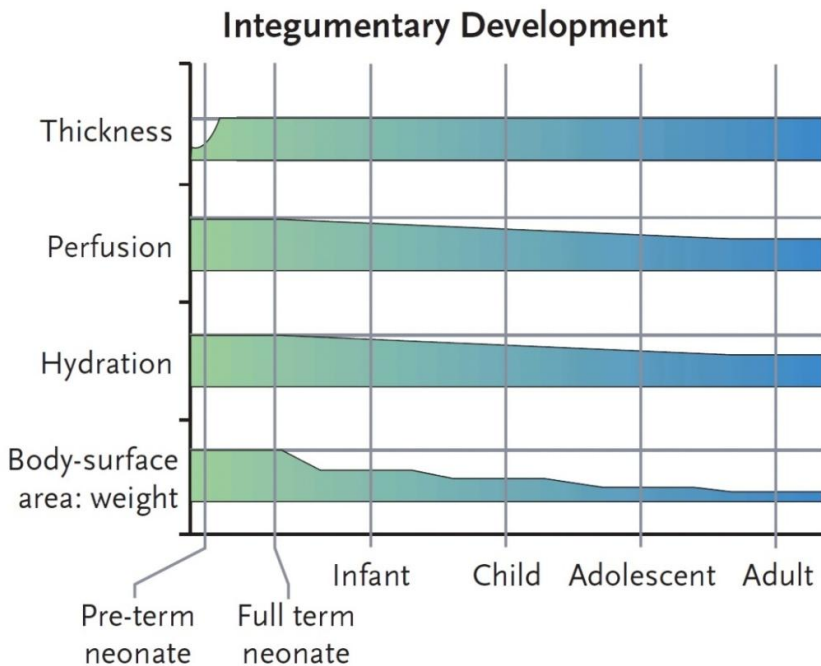
> adulte
 adulte
 < adulte

ABSORPTION PERORALE: RÉSUMÉ

	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 PgP	Immature Pas de données	Immature Pas de données	Valeurs adultes Pas de données

- ↓ biodisponibilité (en général) : acides faibles (phenobarbital, phénytoïne), médics lipophiles
- ↑ biodisponibilité: molécules instables en milieu acide (ex. benzylpenicilline, erythromycine), basiques, first-pass important

ABSORPTION CUTANÉE



Prématuré: perméabilité
>100-1000x
15j de vie: idem NN terme

< 2 ans

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

PRODUITS SOINS CORPORELS



Site web de la Pharmacie des HUG – <http://pharmacie.hug-ge.ch/>
Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation
Assistance Pharmaceutique: Bip 7 959 358



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-né ¹⁻³

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



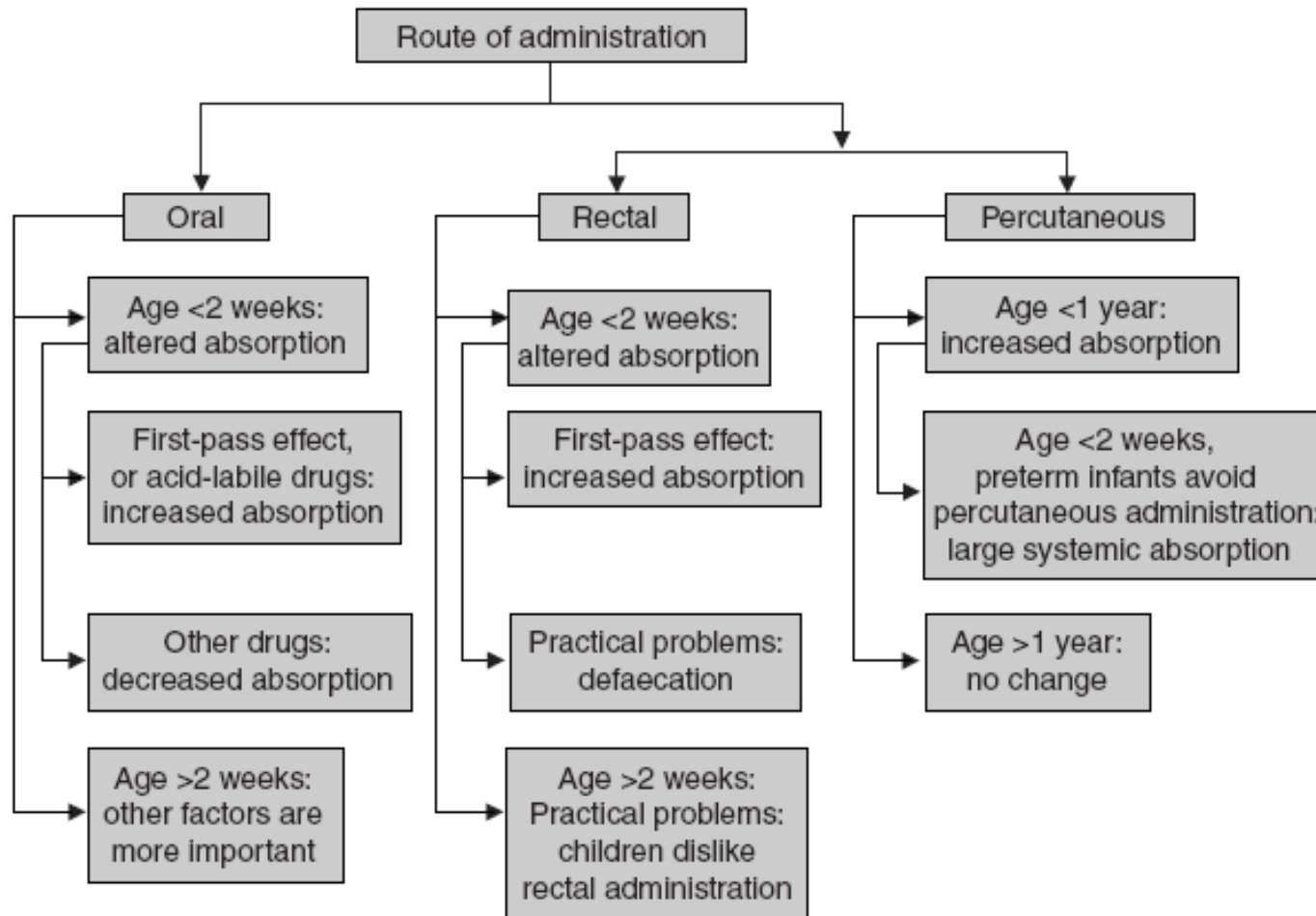
Choix des produits*:

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

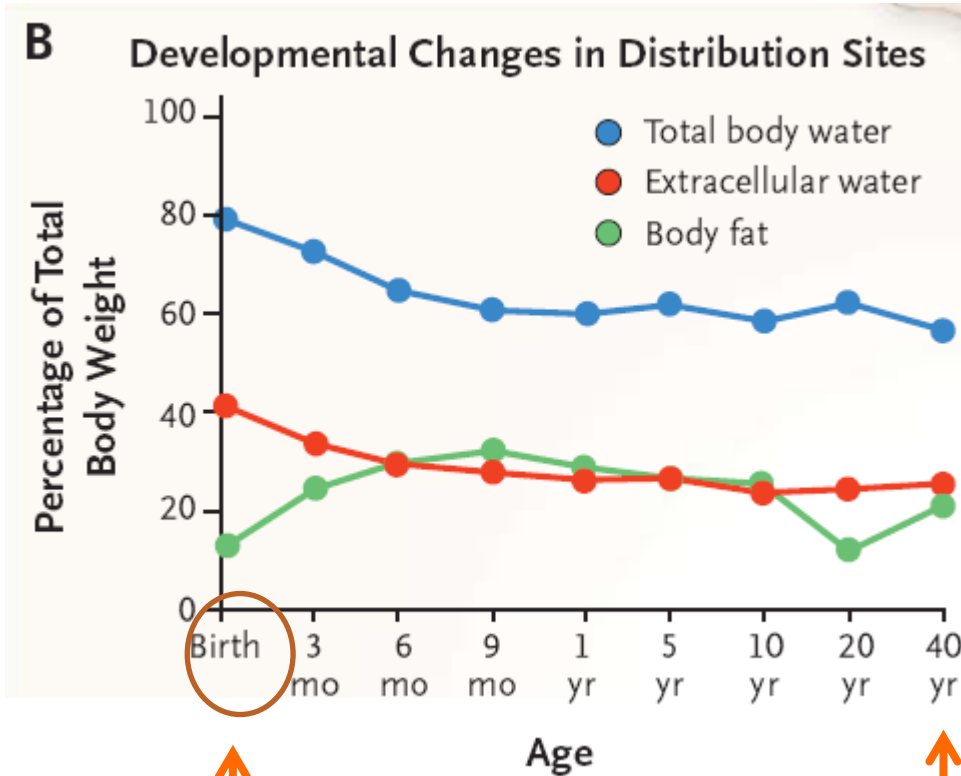
ABSORPTION RECTALE

- Pas de grande modification au cours de la maturation
- Contraction rectales de hautes amplitudes: risques d'expulsion augmentés
- Effet de premier passage: dépend de position dans le rectum
 - Médicament avec effet de premier passage (propranolol, morphine) → biodisponibilité augmentée
- Voie pour status epilepticus (Stesolid diazepam)
- Pas utilisable si patient immunosupprimé

ABSORPTION: GUIDELINES



DISTRIBUTION: COMPOSITION CORPORELLE



Hydrophile vs lipophile?
Liaison protéique?
BHE?

80% eau
20% graisse

60% eau
20% graisse

DISTRIBUTION: GENERALITES

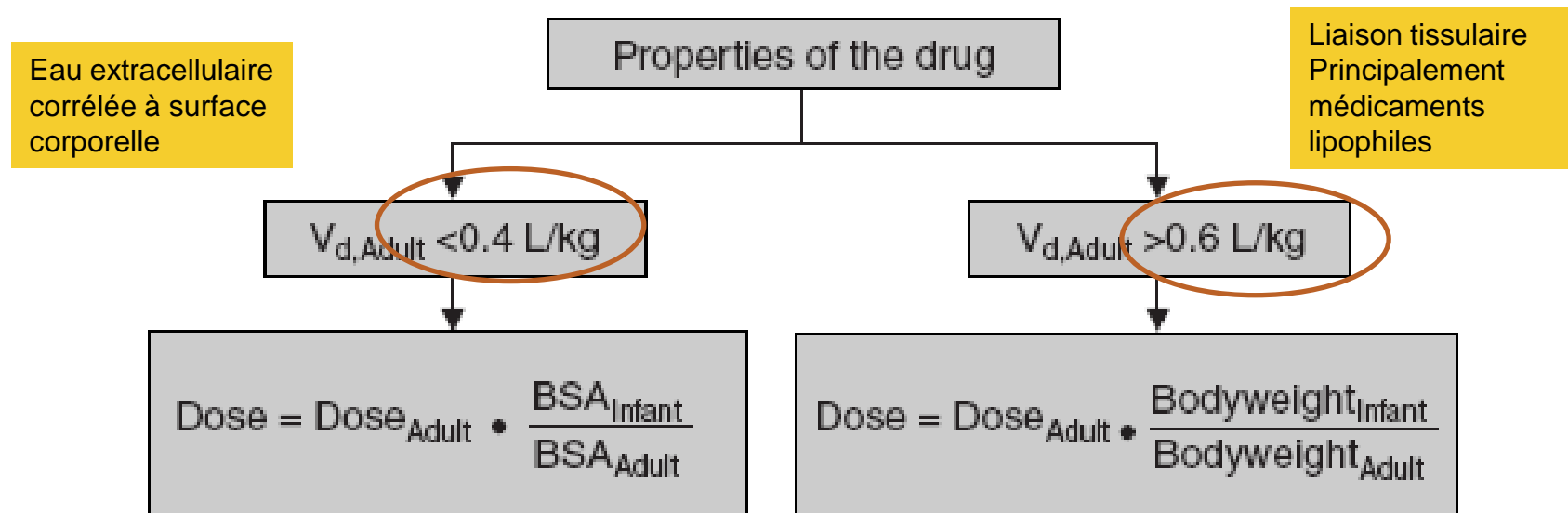
- Volume de distribution: $Vd = Dose / Cp$
 - Vd petit:
 - confiné au vol. plasmatique ($Vd 0.05 L/kg$)
 - eau extracellulaire ($Vd 0.2 L/kg$) (corrèle à surface corporelle chez enfant)
 - eau totale ($Vd 0.6 L/kg$)
 - Vd grand ($Vd 2-10 L/kg$): concentration dans 1 ou plusieurs tissus
- Fraction libre: $fu = Cu / Cp$
 - albumine (acides) et $\alpha 1$ -glycoprotéine acide (bases)
- Barrière hémato-encéphalique (BHE)
 - P-glycoprotéine

DISTRIBUTION: MODIFICATIONS CHEZ L'ENFANT

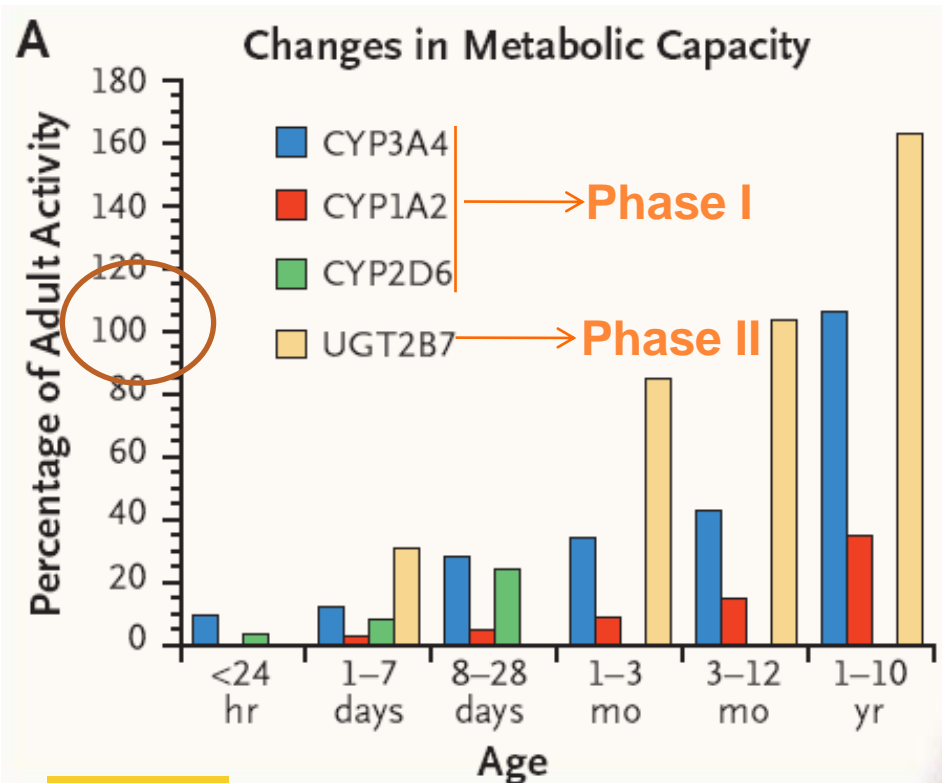


- hydrophile
 - ↑ **Vd chez NN**
 - A dose égale, Cp plus faible (aminosides, pénicilline)
 - ↑ dose de charge (dose/kg)
- lipophile
 - peu de changements
- ↓ albumine, nombreuses substances endogènes liées à albumine chez NN (ex. bilirubine):
 - ↓ liaison protéique (= ↑ **fu chez NN**), possiblement significatif pour médicaments à faible marge thérapeutique et fortement liés
 - Normalisation vers 1 à 3 ans
- BHE: ↓ expression Pgp chez NN, flux sanguin et densité des pores plus importante
 - ↑ perméabilité chez NN et enfant (effet et toxicité)

DISTRIBUTION: GUIDELINES



METABOLISME



100%
activité
adulte

Développement de chaque isoenzyme différente, systèmes matures vers 1 à 10 ans

○ **NN:**

Activité CYP < adulte

↓ CL (↑ t_{1/2})

↓ dose car risque accumulation ou intoxication

○ **Enfant:**

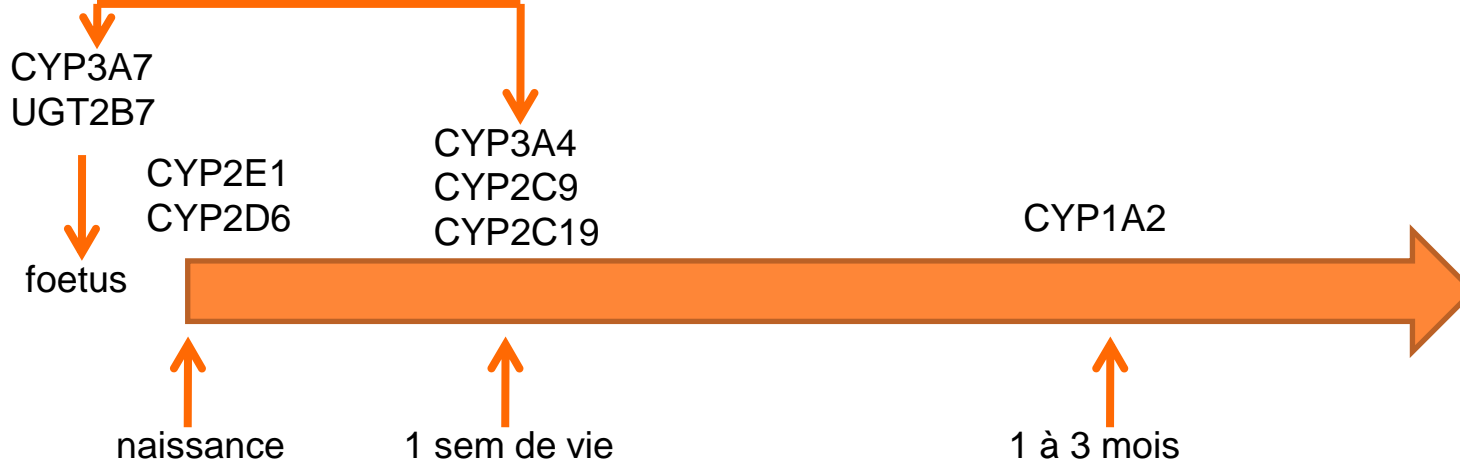
Activité CYP > adulte selon systèmes

↑ CL (↓ t_{1/2})

↑ dose selon les cas (risque sous-dosage)

ENZYMES: DÉVELOPPEMENT

Switch CYP3A7 – CYP3A4



	Dormicum (midazolam) CYP3A4	Phenhydan (phenytoine) CYP2C9, 2C19	Caféine CYP1A2	Morphine UGT2B7	Paracétamol UGT1A6,1A9
T1/2 NN	6-12h	Préma: 75h NN: 20h	NN: 72-96h	Préma: 10-20h NN: 8h	NN: 2-5h Sulfo- conjugaison
T1/2 enfant	1-1.5h	10-15h	5h (dès 9 mois)	1-2h	Sulfo- conjugaison
T1/2 adulte	1.5-3.5h	10-15h	3-5h	2-4h	1-3h Glucuro- conjugaison

CYP2D6: POLYMORPHISME

Case Report

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

Lancet 2006;368:704
 Motherisk Program,
 Hospital for Sick Children,
 555 University Avenue,
 Toronto, Ontario M5G 1X8,
 Canada (Prof G Koren FRCPC);
 Office of the Chief Coroner,
 Toronto, Ontario, Canada
 (J Cairns MD); Prenatal
 Diagnosis Program, Mount
 Sinai Hospital, Toronto,
 Ontario, Canada
 (Prof D Chitayat FRCPC); and
 Children's Mercy Hospital,
 Kansas City, MO 64108, USA
 (A Gaedigk PhD, SJ Leeder, PhD)
 Correspondence to:
 Dr Gideon Koren
 gkoren@sickkids.ca

In April, 2005, a full-term healthy male infant, delivered vaginally, showed intermittent periods of difficulty in breastfeeding and lethargy starting on day 7. During a well-baby paediatric visit on day 11, the paediatrician noted that the baby had regained his birthweight. On day 12, however, he had grey skin and his milk intake had fallen. He was found dead on day 13. Postmortem analysis showed no anatomical anomalies. Blood concentration of morphine (the active metabolite of codeine) was 70 ng/mL by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)—neonates breastfed by mothers receiving codeine typically have morphine serum concentrations of 0–2.2 ng/mL.¹ The mother had been prescribed a combination preparation of codeine 30 mg and paracetamol 500 mg after birth for episiotomy pain (initially two tablets every 12 h, reduced to half that dose from day 2 because of

by CYP2D6.² Neonates invariably have impaired capacity to metabolise and eliminate morphine. Codeine is a commonly used analgesic after labour for pain associated with episiotomy and caesarean section. The American Academy of Pediatrics lists codeine as compatible with breastfeeding, despite lack of sufficient published data to support this recommendation.⁴ This case shows that polymorphism of CYP2D6 can be life threatening for some breastfed babies. Given that the frequency of CYP2D6 ultra-rapid metaboliser genotypes ranges from 1% in Finland and Denmark to 10% in Greece and Portugal, and 29% in Ethiopia, this polymorphism is clinically important.⁵ Several strategies can be considered to prevent life-threatening neonatal toxicity (table). Careful follow-up of breastfeeding mothers using codeine, and their infants, may be a useful approach. Testing of



Motherisk Update
 Current Practice • Pratique courante

Koren G et al. Lancet 2006;368:
 Madadi P et al. Canadian Family Physician 2007; 53:33-35
 704

Safety of codeine during breastfeeding

Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine

Parvaz Madadi Gideon Koren, MD, FRCPC James Cairns, MD David Chitayat, MD Andrea Gaedigk, PhD
 J. Steven Leeder, PHARM.D, PHD Ronni Teitelbaum, MSc Tatyana Karaskov, MD Katarina Aleksa, PhD

CYP2D6 ET CODEINE

Bébé né à terme, sain

J7: difficulté à téter

J11: poids de naissance retrouvé

J12: peau grise, ne tète plus

J13: décès

Autopsie: Concentration sanguine en morphine (métabolite de la codéine):
70 ng/mL vs 0-2.2 ng/mL (typique)

Explication:

Mère traitée pour douleur sur épisiotomie par codeine 60 mg plus paracétamol

1000 mg 2x/jour pdt 2 sem

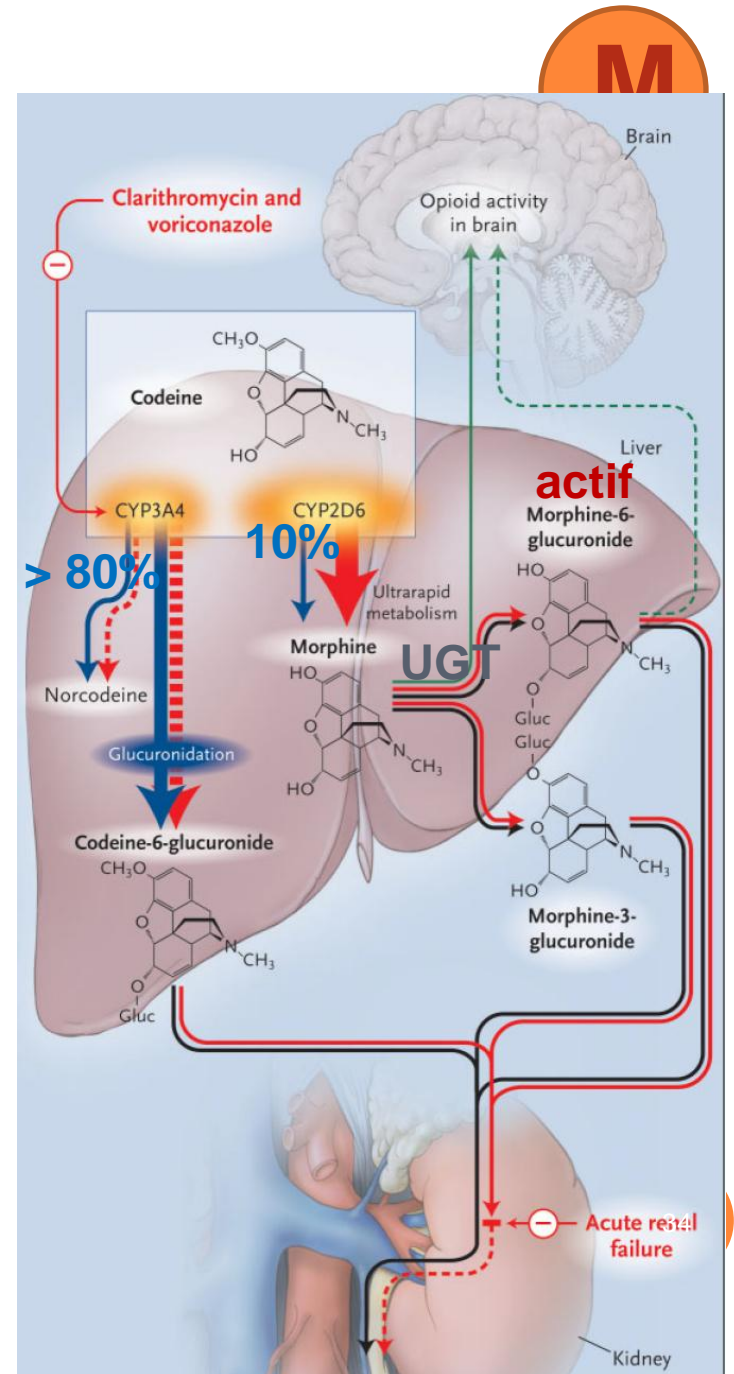
Concentration morphine ds lait: 87 ng/mL

Phénotype de la mère: *CYP2D6*2x2* gene duplication (**UM**) et *UGT*

*2B7*2* (-161TT, 802TT) (**↑ M6G**)

Koren G et al. Lancet 2006;368:704

Gasche Y et al. N Engl J Med 2004;351:2827-31



RECOMMENDATIONS:

Strategies to prevent neonatal morphine toxicity

1. Avoid prescribing codeine and use nonsteroidal anti-inflammatory drugs. This approach might not be possible in cases of severe pain.

Maman et bébé: somnolence , constipation

2.

3.

4.

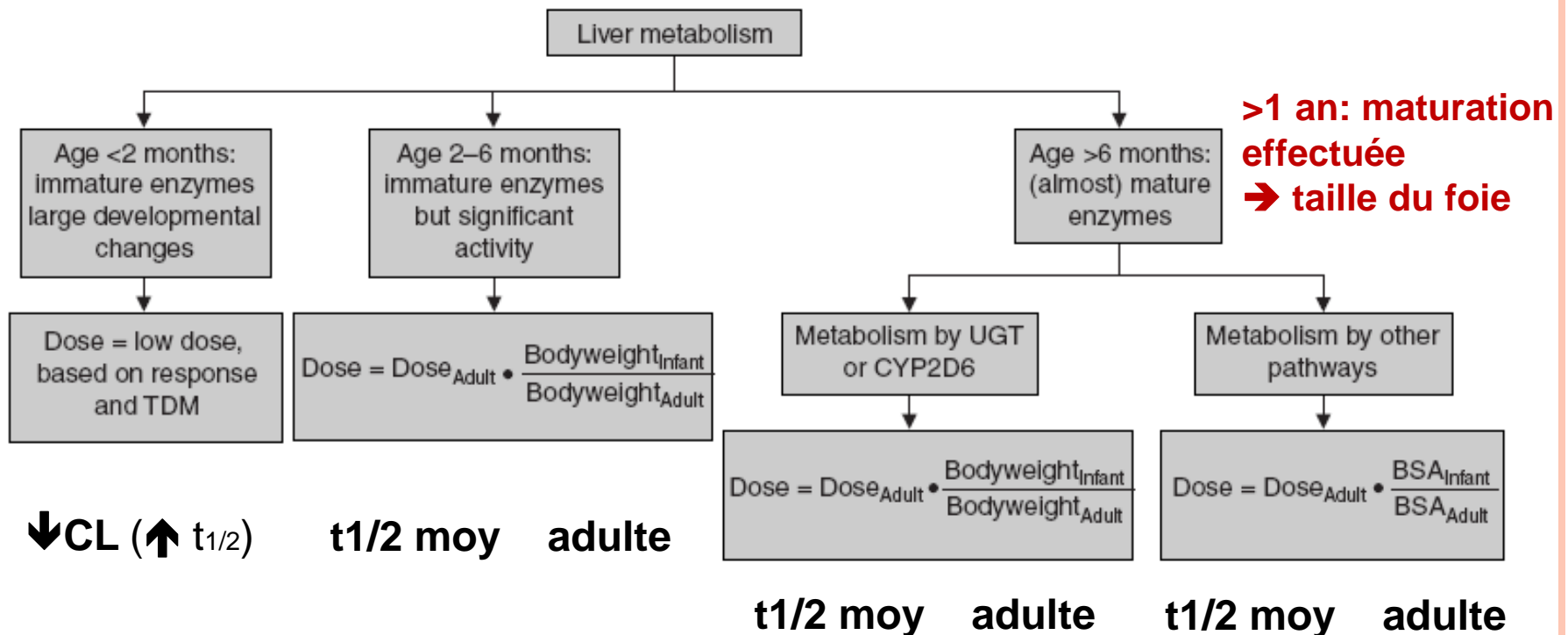
Action	Advantages	Disadvantages
Avoid codeine when breastfeeding; use paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avoids potential neonatal toxicity	Potential uncontrolled maternal pain
Avoid high-dose codeine (240 mg daily) for more than a few days	Minimises potential neonatal toxicity	Suboptimal maternal pain control Dose may still be too high a dose for ultra-rapid metabolisers
Avoid breastfeeding when taking codeine	Avoids potential neonatal toxicity	Loss of the benefits of breastfeeding
Inform and monitor mother and baby for signs of opioid toxicity	Ability to intervene early and prevent serious toxicity	Parental anxiety and false positive identification of toxicity
Genotype mother for CYP2D6	Predicts mothers at risk of producing excess of morphine	Expensive Not presently routine

Table: Clinical strategies to manage breastfeeding while on codeine

Both mother and child when mothers are experiencing opioid toxicity.

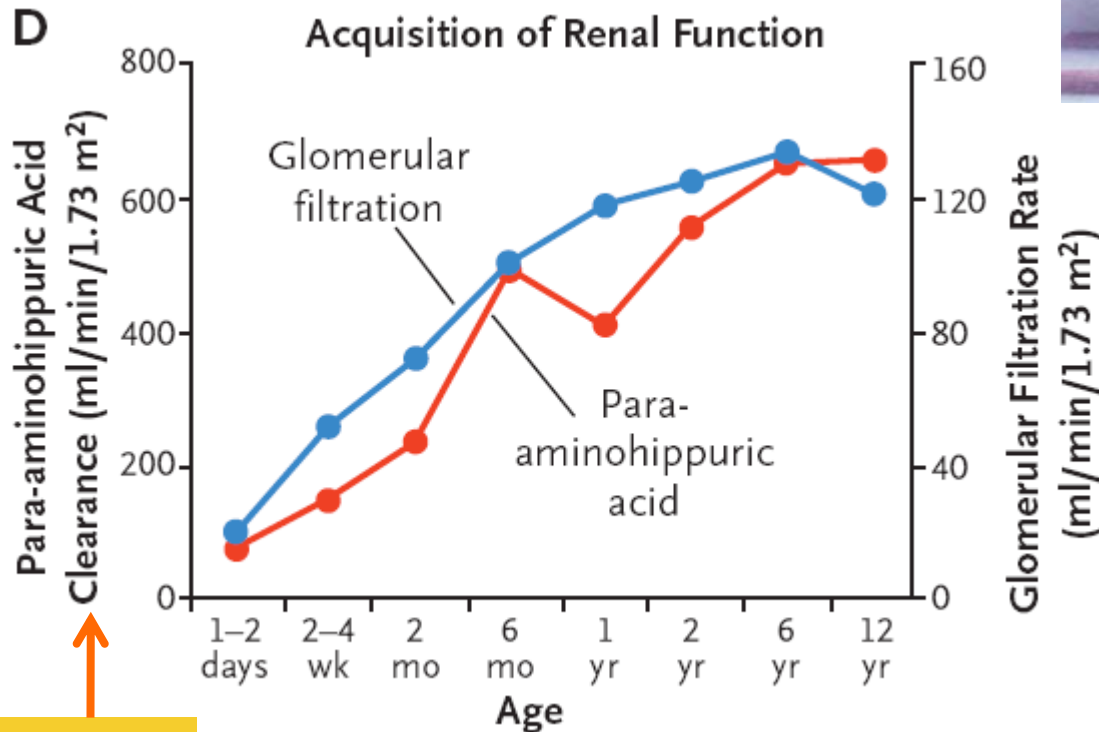
5. Closely follow up all breastfed infants of codeine-using mothers; test morphine levels whenever there are adverse events consistent with opioid toxicity. In any case where you suspect opioid toxicity, a naloxone test might reverse, and thus corroborate, that toxicity.

METABOLISME: GUIDELINES



PgP: très peu de données

EXCRETION



Valeurs adultes (100 – 120 ml/min) vers 1 an

Sécrétion tubulaire



EXCRETION: CONSÉQUENCES

- $T_{1/2} = (\ln 2 / CL) * V_d$

< 1 an:

- Médicaments avec excrétion rénale importante (filtration ou sécrétion: ↓ Cl rénale (↑ $T_{1/2}$)
 - risque de toxicité ↑
 - Aminoglycosides, pénicillines, céphalosporines
 - Métabolites actifs: morphine-6-glucuronide
- Médicaments concomittants altérant la fonction (ex. AINS indométacine, ibuprofène) ou la maturation rénale (ex. corticostéroïdes)

DOSAGE GENTAMICINE

- Posologie plus haute chez NN < 29 sem (Vd plus grand, dose plus grande)
 - But: Cmax (taux pic) efficace
- Intervalle 48h à 24h (Cl rénale très diminuée).
 - But: Cbasal (taux résiduel bas, limiter toxicité (néphrotoxicité))

Dosing Chart

PMA (weeks)	Postnatal (days)	Dose (mg/kg)	Interval (hours)
≤29*	0 to 7	5	48
	8 to 28	4	36
	≥29	4	24
30 to 34	0 to 7	4.5	36
	≥8	4	24
≥35	ALL	4	24

* or significant asphyxia, PDA, or treatment with indomethacin

CALCUL CREATININE

- Estimation du taux de filtration glomérulaire

- Formule de Schwartz:

$$Cl = k * \text{taille (cm)} / \text{créat (mg/dL)}$$

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

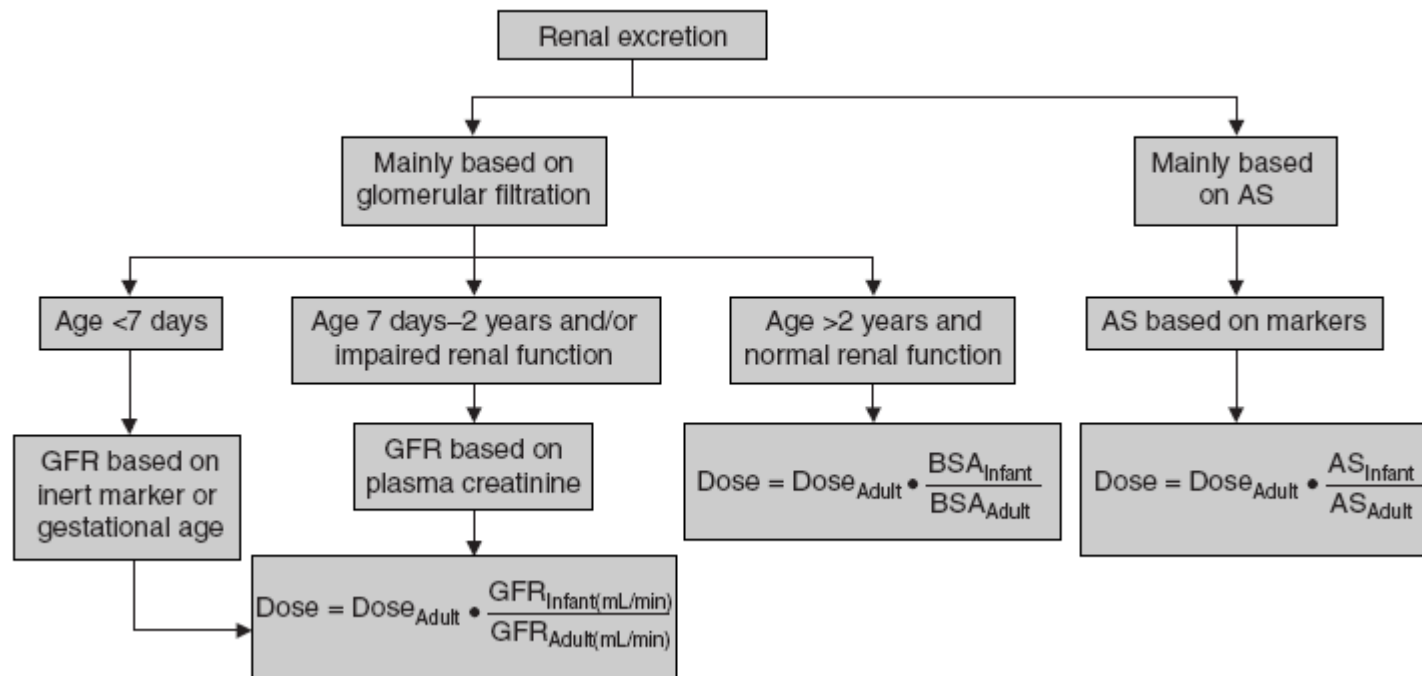
- Peu précis si < 6 mois ou dénutrition sévère

- Fonction rénale peut évoluer rapidement

- Nouvelle formule proposée:

$$Cl = 0.416 * \text{taille (cm)} / \text{créat (mg/dL)}$$

EXCRETION: GUIDELINES



FACTEURS INFLUENÇANT L'EXPOSITION AU MEDICAMENT

MALADIE

ONTOGENESE CROISSANCE
• Âge (GA, PNA)

ENVIRONNEMENT

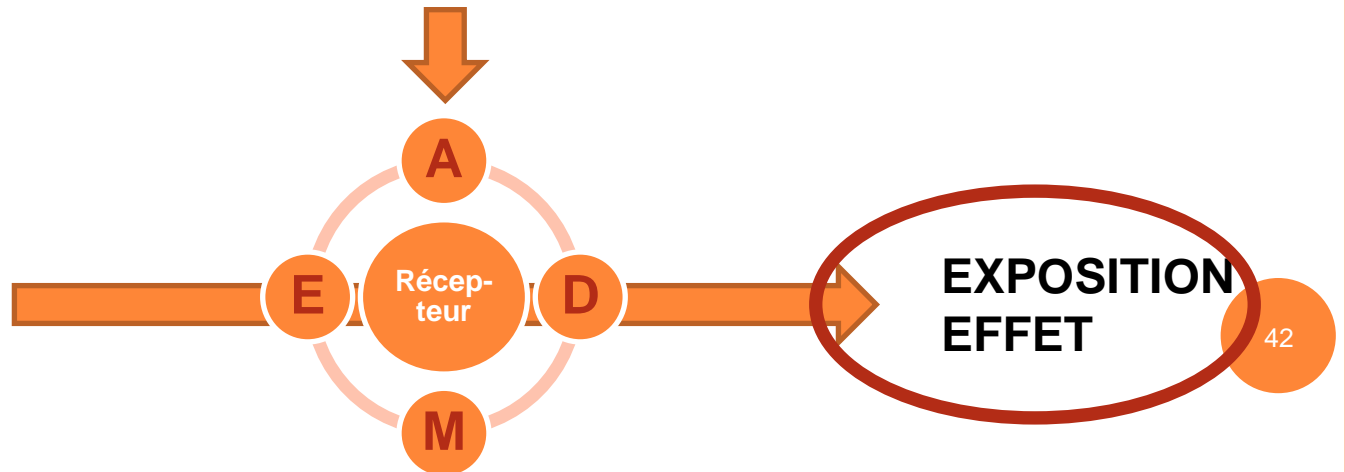
- tabac
- co-médications



PHARMACOGENETIQUE

- polymorphisme

MEDICAMENT

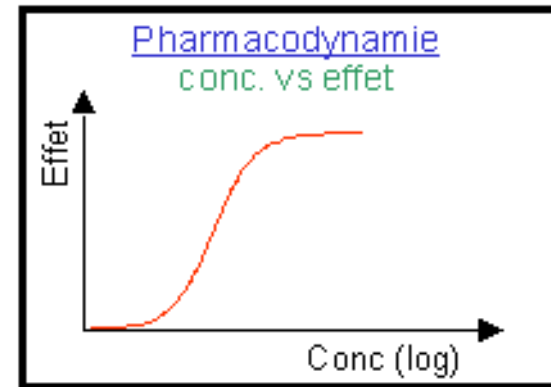
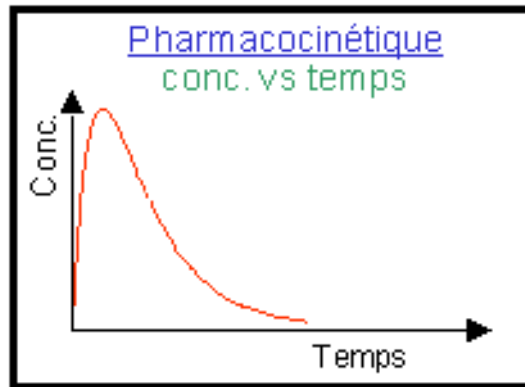


PK-PD: RAPPEL

ADME

Exposition

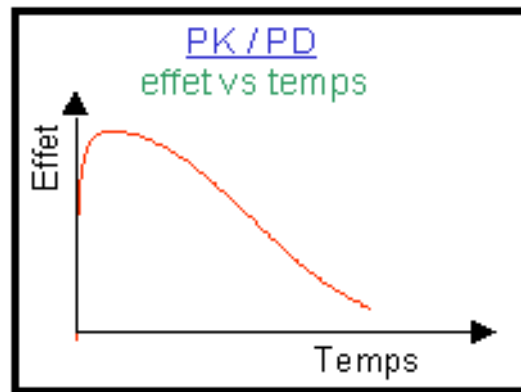
Dose



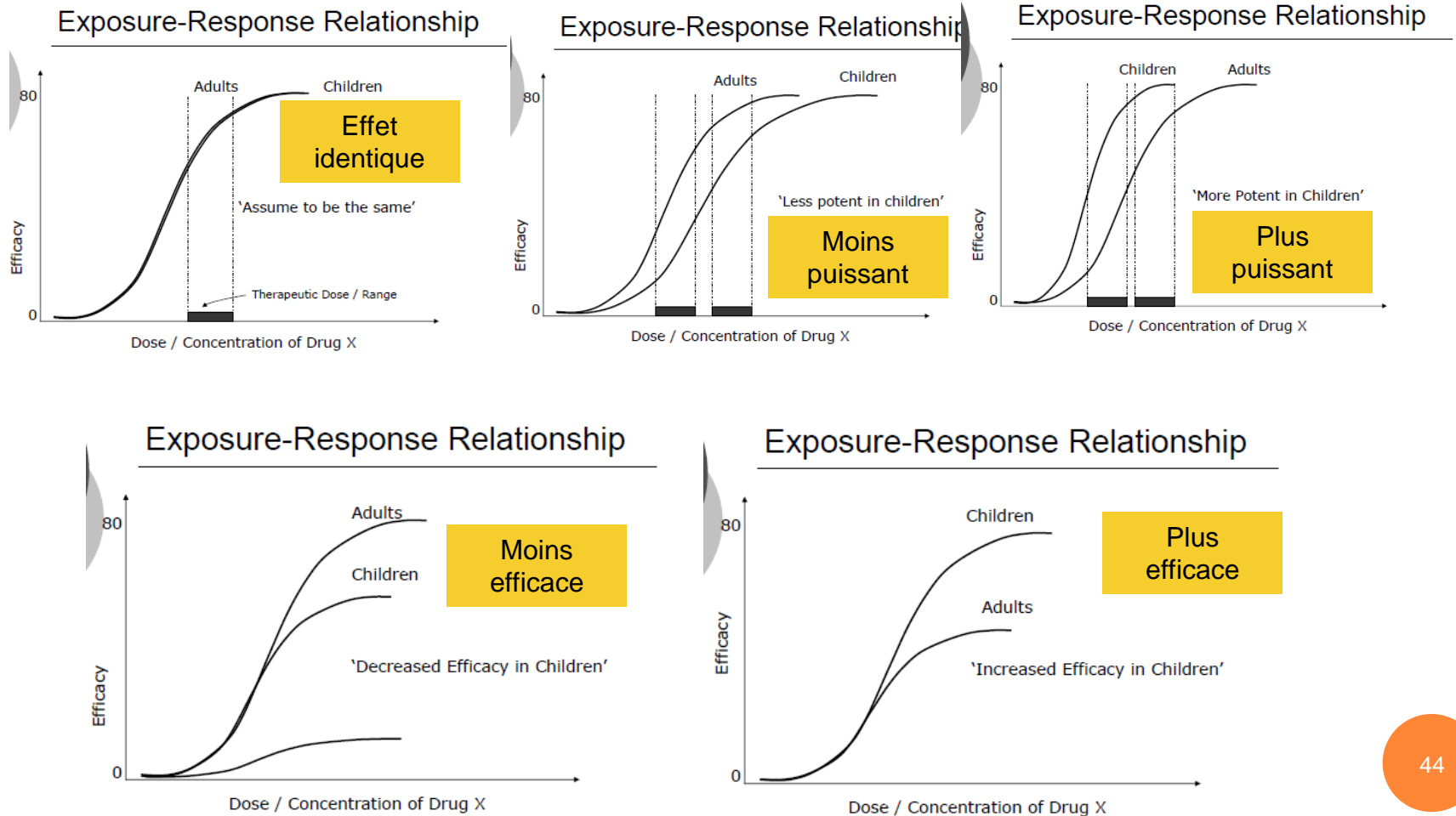
Exposition

Récepteurs

Effet



EFFET PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT: POSSIBILITES



MODIFICATIONS DE L'EFFET

Table I. Examples of altered pharmacodynamic response in children by therapeutic class

Therapeutic class	Effect in children	Developmental difference compared with older children/adults	Source of ontogeny data		References
			animals	humans	
Antidepressants	Lack of effect of tricyclics	Neurodevelopmental delay in norepinephrine system	✓	×	11,12
Antiepileptics	Paradoxical seizures	Excitatory GABA _A receptor and increased receptor density	✓	✓	8,10-15
Opioid analgesics	Increased sensitivity in neonates	Changes in opioid receptor expression	✓	×	16-19
Immunosuppressants	Increased sensitivity	Qualitative and quantitative differences in immune system	✓	✓	20-25
Cardiovascular drugs					
angiotensin receptor antagonists	?	AT ₂ receptor highly and transiently expressed in fetal tissues	✓	×	26,27
drugs prolonging QT interval	Increased propensity for QT interval prolongation	Maturation of myocardial potassium channels	✓	×	28
Oral anticoagulants	Increased sensitivity to effects of warfarin	Decreased plasma concentration of vitamin K-dependent factors	×	✓	29,30

AT₂ = angiotensin receptor, subtype 2; GABA_A = gamma aminobutyric acid receptor, subtype A. ✓ indicates yes, × indicates no, ? indicates not known.

EFFETS INDESIRABLES

AGE-DEPENDANTS

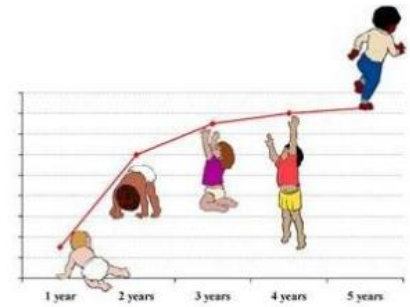
Médicament	Effet indésirable	Commentaire
Chloramphenicol	« Grey Baby Syndrome », insuffisance cardiaque et décès	Chez NN Déficit en glucuroconjugaison
Thalidomide	Phocomélie	Malformation membres (tératogène)
Corticostéroïdes	Retard de croissance	Traitement à long terme
Tétracyclines	Coloration dents, 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 Windows Internet Explorer browser window. The address bar contains the URL: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Letres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-le>. The page title is "L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur". The website is the "Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé" (afssaps). A red box highlights the year "2004" in the top left corner. The main content area features a large photograph of a child's torso with a prominent, dark, circular lesion, likely a complication of varicella. The browser's taskbar at the bottom shows the time as 18:45.

CALCUL DE DOSE

Pas de
proportionnalité
directe entre
doses



AVANT: Règles approximatives

- Young's rule (> 2 ans) $\text{dose} = \frac{\text{âge}}{\text{âge} + 12} * \text{dose adulte}$
- Fried's rule (< 2 ans) $\text{dose} = \frac{\text{âge}}{150} * \text{dose adulte}$

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)

Règles:

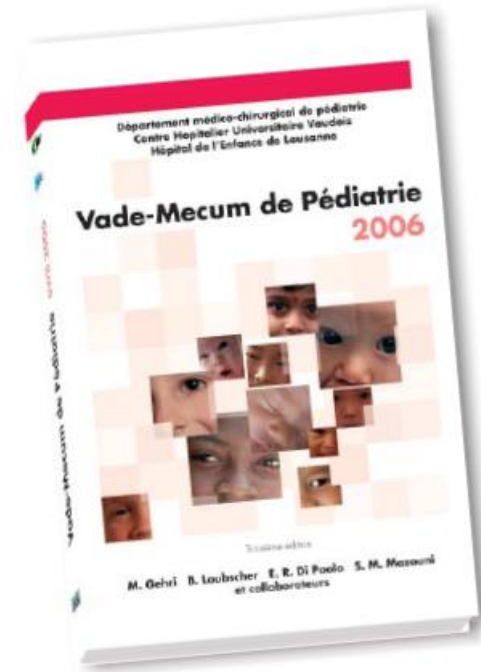
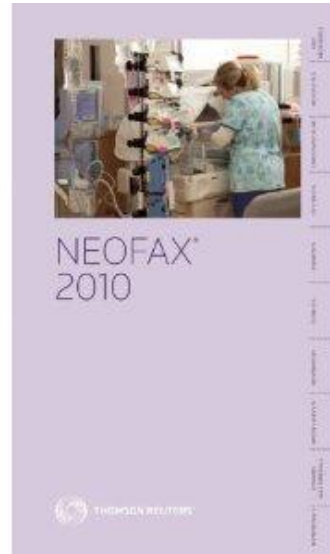
- Dose max = dose adulte
- Poids > 50 kg → dose adulte
- Tenir compte des classes d'âge et des paramètres pharmacocinétiques

POSOLOGIES: EXAMPLES

Table 1. Examples of Age-Specific Usual Doses of Drugs Commonly Used in Pediatric Medicine.*

Drug	Average Dose				Primary Determinants of Difference in Age-Related Doses
	Neonates	Infants	Children	Adults	
Gentamicin	2.5 mg/kg every 12 hr	2.5 mg/kg every 6–8 hr	2.5 mg/kg every 8 hr	1–2 mg/kg every 8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Ceftazidime	50 mg/kg every 12 hr	50 mg/kg every 8 hr	50 mg/kg every 8 hr	14–28 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Clindamycin	15 mg/kg every 8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	8–12 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Carbamazepine	Not established	3–10 mg/kg every 8 hr	3–10 mg/kg every 8 hr	5–8 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenytoin	2.5–4.0 mg/kg every 12 hr	2–3 mg/kg every 8 hr	2.3–2.6 mg/kg every 8 hr	2 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenobarbital	3–4 mg/kg every 24 hr	2.5–3.0 mg/kg every 12 hr	2–4 mg/kg every 12 hr	0.5–1.0 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance, followed by apparent volume of distribution
Theophylline	0.5 mg/kg/hr	0.6–0.7 mg/kg/hr	1.0–1.2 mg/kg/hr	0.5–0.7 mg/kg/hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
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	Pharmacokinetic (apparent renal clearance followed by apparent volume of distribution) and pharmacodynamic
Captopril†	0.01–0.05 mg/kg every 8–12 hr	0.15–0.3 mg/kg every 8–12 hr	0.2–0.4 mg/kg every 12–24 hr	0.2–0.4 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Ranitidine	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	1 mg/kg every 6–12 hr	0.7 mg/kg every 6–8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance, followed by apparent volume of distribution

SOURCES D'INFORMATION (1)



http://www.chuv.ch/pediatrie/dmcp_home/dmcp_vademecum.htm

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. acétylsalicylique	Aspégic pdre 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	8 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: < 6 mois; lésions de la muq. gastro-duod., IR, rétention hydrosaline, inhib. de l'effet natriurétique 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
	Mefenacid cpr				PO			cpr 500mg
	Mefenacid supp				RECT			supp 125 / 500 mg
	Ponstan caps				PO			caps 250mg
	Ponstan cpr				PO			cpr 500mg
	Ponstan supp				RECT			supp 125 / 500 mg
Ponstan susp								

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 Thérapeutique médicamenteuse» (2005) ainsi que dans le «Bernier 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)

SOURCES D'INFORMATION (3)



Pharmacokinetics.-	
Molecular Weight	299
T. Max (hours)	1
Milk Dose mg/K/d	0.07

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

MEDICAMENTS Recherche : **Codéine** - Résultat -> **Codéine**

Codéine

Mise à jour : 2 février 2011

CODEDRILL® - CODENFAN® - DICODIN® - NEO-CODION® - PADERYL®

La codéine est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale et un analgésique de palier 2 (opioïde léger). La codéine est métabolisée au niveau du foie pour partie en morphine (3%) par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). En raison du polymorphisme génétique de celui-ci certains sujets (métaboliseurs ultra-rapides) sont exposés à des concentrations élevées de morphine.

ETAT DES CONNAISSANCES

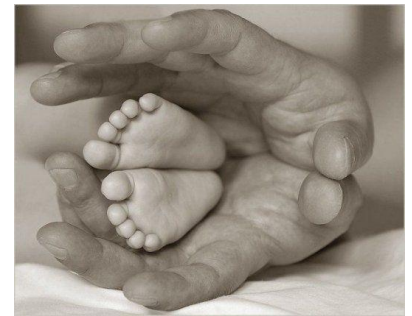
- **Aspect malformatif**
 - o Les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes. La possibilité d'une faible augmentation des malformations cardiaques a été soulevée par quelques études anciennes mais elle n'a pas été confirmée à ce jour.
- **Aspect néonatal**
 - o Les opioïdes légers utilisés jusqu'à l'accouchement à doses **suprathérapeutiques** peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il se manifeste notamment par une irritabilité, des tremulations, un cri aigu et une hypertension, survenant à distance de la naissance. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

EN PRATIQUE

<http://www.e-lactancia.org>

http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12

CONCLUSION



- L'enfant n'est pas un adulte en miniature
 - Utiliser les données disponibles pour l'enfant
- Les enfants sont différents les uns des autres
 - Variabilité inter- et intraindividuelle (pharmacogénétique, pathologie, co-médications...)
- Adapter la posologie en fonction de l'immaturation de l'organisme
 - Développement est un continuum
 - Les médicaments doivent être testés dans chaque classe d'âge afin de déterminer la dose appropriée, le profil de sécurité et d'efficacité