

Prescription médicamenteuse dans la population pédiatrique : données disponibles

Naoual Nchinech^{1,2}, Asmaa Alaoui Mdaghri³, Yamna Kriouile³, Yahia Cherrah², Samira Serragui^{2,4}

¹ Pôle pharmacie, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc
<n.nchinech@gmail.com>

² Équipe de recherche en pharmaco-économie et pharmaco-épidémiologie, laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc

³ Service pédiatrie 2, hôpital d'enfants, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

⁴ Équipe de recherche en anomalies congénitales, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc

En pédiatrie, la prescription médicamenteuse est une activité très fréquente et essentielle pour préserver la qualité de la santé infantile. La problématique essentielle de la prescription dans cette population réside dans le manque de présentations pharmaceutiques pédiatriques, induisant le recours aux prescriptions en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui représente toutefois une source potentielle de iatrogénie, souvent sous-évaluée. Cette mise au point a pour principal objectif de résumer la littérature existante concernant les particularités influençant la prescription médicamenteuse et orientant l'analyse pharmaceutique dans la population pédiatrique, et qu'il est donc nécessaire de connaître.

Mots clés : enfant, prescription, médicament, pharmacocinétique

En pédiatrie, la prescription médicamenteuse est une activité très fréquente et essentielle pour préserver la qualité de la santé infantile. Or, comme l'a énoncé Claparède, en 1937, « *L'enfant n'est pas un adulte en miniature* », et il est inconcevable de prédire le devenir d'un médicament chez l'enfant à partir des données chez l'adulte. Ceci est très juste tenant compte de son métabolisme approprié et évolutif dans le temps attribuant alors le caractère hétérogène à la population pédiatrique [1, 2]. La problématique essentielle de la prescription dans cette population réside dans le manque de présentations pharmaceutiques pédiatriques, ceci induisant un recours aux prescriptions en dehors des autorisations de mise sur le marché (AMM). En effet, une revue systématique de la littérature a recensé trente

études évaluant de 16 à 62 % le taux de prescriptions hors AMM, voire sans AMM, chez l'enfant hospitalisé [3]. D'autres études ont relevé que ces prescriptions représentent 46 % du total des prescriptions dans les services hospitaliers pédiatriques dans cinq pays européens, et concernent essentiellement les analgésiques/antipyrétiques, puis les antibiotiques [4, 5]. Ce recours à l'utilisation hors AMM peut générer des événements indésirables chez l'enfant, notamment des erreurs médicamenteuses à caractère « évitable », mettant en évidence la place primordiale du pharmacien dans leur prévention, et ce d'autant plus que ce dernier se trouve fréquemment dans l'obligation de préparer des formes adaptées, faute de présentations commerciales disponibles [6-8]. Dans une autre étude, menée

mt

Tirés à part : N. Nchinech

doi : 10.1684/met.2019.0810

dans les services de pédiatrie d'un hôpital anglais, 60 % des erreurs incriminaient des médicaments utilisés hors ou sans AMM. Toutefois, aucune complication sévère, ni a fortiori de décès, n'ont été recensés [9]. Le taux des effets indésirables (EI) chez les enfants hospitalisés liés à la prescription hors ou sans AMM varie de 23 à 60 % [10]. Au Maroc, peu d'EI sont notifiés au Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) : 4 544 EI en pédiatrie y ont été déclarés, depuis son ouverture, en 1988. Quelques études locales de prévalence des EI ont été réalisées en milieu hospitalier, parmi lesquelles une observation en milieu de réanimation au centre hospitalier universitaire de Rabat qui a montré, en 2007, une prévalence des EI de l'ordre de 11,5 %, dont 53,8 % étaient évitables. Le présent article a pour principal objectif de résumer la littérature existante concernant les particularités influençant la prescription médicamenteuse et orientant l'analyse pharmaceutique dans la population pédiatrique, et qu'il est donc nécessaire de connaître. Pour ce faire, nous avons effectué une recherche bibliographique sur Medline, Science Direct et Google, en utilisant les termes de recherche suivants : « enfant », « prescription », « médicament », « pédiatrie », « pharmacocinétique » (et leurs équivalents anglo-saxons : *prescribing, drug, child, pediatrics* et *pharmacokinetics*). Nous avons retenu les études publiées en anglais et en français entre 1968 et 2019, comportant des notions fondamentales et autres actualisées répondant au plan adopté dans cette revue inspirée de deux articles de références en la matière [1, 11].

Pharmacocinétique de l'enfant

Des particularités telles que : L'état d'imaturité rénale et hépatique, la composition corporelle différente et une liaison aux protéines plasmatiques altérée constituent les principaux facteurs influençant les propriétés pharmacocinétiques (PK) de la majorité des médicaments administrés chez l'enfant [12].

Absorption des médicaments

L'absorption orale des médicaments est altérée par une vidange gastrique différente de celle de l'adulte ; aussi est-elle moins fiable chez le nouveau-né [11]. L'importance du pH gastrique à la naissance fait que les médicaments sensibles à l'acidité, comme l'ampicilline et l'érythromycine, sont mieux absorbés chez les nouveau-nés que chez le nourrisson et l'adulte. L'imaturité intestinale, observée chez le nouveau-né et le nourrisson de 1 à 3 ans, diminue l'absorption des médicaments à libération prolongée [1]. Les fonctions biliaire et hépatique présentent une maturation progressive, à partir de la période gestationnelle, qui se prolonge jusqu'à plus de un an après la naissance,

conduisant à une absorption moindre, durant cette période, de l'ensemble des xénobiotiques lipophiles [13]. La voie dermique est elle aussi sujette à des changements, l'étendue de la perfusion et l'hydratation diminuant progressivement, de l'enfance à l'âge adulte, et imposant donc d'apporter une attention particulière au risque d'un passage systémique toxique lors de l'utilisation de principes actifs par voie topique durant les premiers jours de vie du nouveau-né, particulièrement des prématurés [1]. Cette résorption est peu modifiée par voie rectale, et réduite et aléatoire par voie intramusculaire [11, 13, 14].

Distribution des médicaments

L'importance du compartiment hydrique et la liaison réduite aux protéines plasmatiques conditionnent la distribution des médicaments. En effet, le volume de distribution de plusieurs xénobiotiques hydrophiles comme le phénobarbital, le valproate ou le propofol est souvent nettement supérieur chez le nouveau-né, justifiant le recours à une dose de charge plus importante chez ce dernier que chez l'adulte pour atteindre la concentration thérapeutique. Aussi, compte tenu de la liaison réduite aux protéines plasmatiques, il faut être vigilant quant à la coprescription de médicaments fortement liés comme la ceftriaxone, du fait du risque d'ictère nucléaire par déplacement de la bilirubine liée à l'albumine [13, 15].

Métabolisme

C'est au niveau du métabolisme hépatique que résident les principales différences entre l'enfant et l'adulte. Au sein des hépatocytes, les cytochromes P450 (CYP450) représentent les principales enzymes qui conditionnent la transformation d'un xénobiotique en un métabolite plus hydrophile ; or, la plupart de ces enzymes présentent, à la naissance, une immaturité. Il faut souligner que le profil de maturation de chaque CYP450 est différent, la clairance de chaque médicament évoluant donc différemment [13, 16]. Le CYP3A4 est le principal CYP450 chez l'homme, quand c'est plutôt le CYP3A7 qui est représenté chez le nouveau-né. Ce dernier ne présente pas les mêmes capacités métaboliques que le CYP3A4, ce qui explique que beaucoup de médicaments dont le substrat est le CYP3A4 ne sont pas bien métabolisés chez le nouveau-né [17]. Le *switch* entre le CYP3A7 et le CYP3A4 se fait au cours de la première année de vie [13]. L'expression faible du CYP2D6, impliqué notamment dans le métabolisme de la morphine et de la codéine dans la vie fœtale, augmente rapidement dès le septième jour après la naissance [18]. Ce CYP2D6 revêt une importance cruciale du fait des nombreux polymorphismes génétiques qu'il présente [13].

D'autres enzymes telles que les glutathion-S-transférases (GST) et les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), ont pour fonction de faciliter l'élimination urinaire des

métabolites formés par adjonction de groupement hydrophiles [11].

Élimination

L'excrétion d'un médicament ou de ses métabolites est très majoritairement réalisée par le foie ou les reins ; son efficacité varie en fonction de l'âge postnatal et d'une éventuelle prématurité. Chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 1 an, l'immaturation enzymatique entraîne des clairances moindres et un retard dans l'élimination des médicaments pour lesquels le métabolisme est un mécanisme important d'élimination. Par conséquent, le recours à l'espacement des intervalles des doses est de pratique courante dans la prescription de nombreux médicaments chez le nouveau-né. À partir d'une année de vie, la maturation de l'équipement enzymatique et la part plus importante du poids des organes d'élimination, relativement au poids du corps, par rapport à l'adulte conduit à une augmentation de la clairance et, par conséquent, à des concentrations plasmatiques plus faibles que chez l'adulte, rendant nécessaire d'augmenter proportionnellement la dose quotidienne de médicaments comme le diazépam, certains antibiotiques ou encore des anticancéreux [11, 13, 16, 19].

Notions de pharmacodynamique développementale

L'état d'immaturation est à la base de la variabilité pharmacodynamique conditionnant la réponse au médicament administré. La pharmacodynamique du développement étudie précisément le retentissement de cette maturation âge-dépendante des organes cibles sur les effets pharmacologiques et indésirables des médicaments. Malgré les progrès récents en pharmacologie du développement, aucune des approches utilisées pour déterminer la posologie optimale des médicaments chez les enfants n'est parfaitement efficace [20]. L'insuffisance des modèles animaux juvéniles appropriés et les exigences éthiques et pratiques quant aux études menées chez les enfants ont pour conséquence une carence en études de pharmacodynamique développementale [21]. Le nourrisson en développement est beaucoup plus vulnérable aux effets toxiques des médicaments, notamment ses systèmes nerveux, endocrinien, reproducteur, immunitaire et visuel [22]. Cela peut influencer l'étendue de la fenêtre thérapeutique de sorte que, pour une administration médicamenteuse donnée, un effet indésirable sera plus ou moins probable chez l'enfant que chez l'adulte. Ainsi, l'incidence de l'akathisie induite par les antipsychotiques est moindre chez les enfants, alors que les dyskinésies de sevrage antipsychotique sont au contraire plus fréquentes [23, 24]. D'autres exemples de réponses paradoxales

illustrent, de la même façon, les rôles différents assurés par les neurotransmetteurs et les hormones dans le bas âge et chez l'adulte [25]. Les études de pharmacogénétique explorent particulièrement la variabilité pharmacodynamique touchant les récepteurs impliqués dans les mécanismes d'action et de toxicité des médicaments [26]. Avant 2006, l'impact des polymorphismes génétiques sur le métabolisme du médicament chez les nouveau-nés était inconnu, avec pour conséquence la mise en jeu, régulière, du pronostic vital chez de nombreux nouveau-nés et nourrissons [27]. Actuellement, la pertinence du recours à la pharmacogénétique pour déterminer le devenir des médicaments présentant une variabilité de réponse est démontrée [28].

Aspects réglementaires et éthiques

Seule une très faible part des présentations adultes commercialisées ont subi une évaluation et une adaptation à la population pédiatrique quant à leur posologie, leur tolérance et leur efficacité [29, 30]. Les textes réglementaires imposent des contraintes à la participation de populations vulnérables aux essais cliniques – sauf exceptions [31]. La problématique des risques d'exposer l'enfant à des sous-dosages ou à des toxicités a été abordée il y a bien longtemps, en 1968, par Harry Shirkey dans un éditorial du *Journal of Pediatrics* [32]. Cela a conduit à la mise en place de nouveaux mandats réglementaires visant à promouvoir les investissements dans le développement des médicaments pédiatriques et à renforcer les exigences d'approbation, garantissant une utilisation sécurisée, aux États-Unis et en Europe, dans les règlements pédiatriques apparus dans les dernières années [31, 33, 34].

Depuis 2012, afin de garantir le développement de nouveaux médicaments pédiatriques, au niveau du *food and drug administration safety and innovation act* (FDASIA), deux procédures parallèles, le *pediatric research equity act* (PREA) et le *best pharmaceuticals for children act* (BPCA), sont devenues permanentes. Ces procédures proposent aussi une protection de brevet supplémentaire de six mois pour les anciens médicaments [35]. Le FDASIA porte une attention particulière aux maladies rares infantiles, et contient même un programme d'incitation (*advancing hope act*). Pourtant, compte tenu de l'importance la durée nécessaire pour le développement de tout médicament typique, le temps écoulé pour évaluer son efficacité est jugé insuffisant par un rapport de l'US Government Accountability Office datant de 2016 [36].

Entré en vigueur en 2007, en Europe, le règlement pédiatrique 1901/2006 rend obligatoire la soumission à l'Agence européenne du médicament (EMA) d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) pour toute nouvelle demande d'AMM ou modification d'une AMM existante, et même pour les demandes d'autorisation de nouvelles

formulations ou voies d'administration pour des médicaments encore couverts par un brevet [37].

Au Maroc, pour pallier les lacunes réglementaires, tout formulaire de dépôt d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique d'un médicament expérimental et des amendements auprès de la Direction du médicament et de la pharmacie doit être muni d'une copie de la décision de l'EMA relative à l'approbation du PIP et de l'avis du comité pédiatrique si l'essai s'inscrit dans un PIP.

Principes d'utilisation des médicaments en pédiatrie

Posologie en pédiatrie

La première question à traiter lors de la prescription ou de la dispensation d'un médicament pédiatrique concerne la dose à utiliser chez l'enfant. Généralement, la plupart des doses destinées aux enfants (exprimées en milligrammes par kilogramme) sont calculées avec l'hypothèse d'une proportionnalité entre adultes et enfants. Or, il a été montré que, à doses identiques (proportionnellement), les concentrations plasmatiques du médicament obtenues chez le jeune enfant étaient environ la moitié de celles observées chez l'adulte [38]. Ainsi, en 2006, Bartelink *et al.* décrivent une première formulation permettant dériver la posologie pédiatrique depuis celle utilisée chez l'adulte, selon les paramètres cinétiques du médicament, comme le volume de distribution et l'âge des patients [39]. Suivant les cas, cependant, cette formulation peut sous-estimer ou surestimer la posologie observée lors des essais cliniques, ce qui limite son utilisation. Ceci est illustré par l'exemple du voriconazole, dont la posologie chez l'adulte en entretien est de 4 mg/kg deux fois par jour après une dose de charge de 6 mg/kg, alors que les études pédiatriques ont conclu à une posologie de 7 mg/kg deux fois par jour en traitement d'entretien sans dose d'attaque [40].

Formes galéniques disponibles

En pédiatrie, il est impératif d'adapter la présentation du médicament pour faciliter son administration, cela étant la garantie d'une bonne observance. Le *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population* de l'EMA définit les formes galéniques optimales à développer par les industriels [31].

Intuitivement, la forme orale reste la plus adaptée pour un enfant ; son acceptabilité n'est pourtant pas toujours évidente pour de nombreuses raisons, telles qu'un goût amer ou le volume liquidien à avaler par prise [41, 42]. L'EMA souligne que les formes orales solides monodoses sont préférables à la forme orale liquide dès l'âge de 6 ans, voire dès 3 ans chez les enfants polymédiqués atteints de maladies chroniques [43, 44]. Les principaux facteurs

décrits dans la littérature, limitant l'utilisation de cette forme galénique, restent la dysphagie et le manque de flexibilité des formes orales solides quant aux dosages disponibles [45-47]. Lors de la prescription et de la dispensation d'une suspension buvable, il est important de préciser aux parents le volume d'eau nécessaire pour la première reconstitution – une erreur de volume de reconstitution entraînant ensuite des erreurs de doses à l'administration – et de souligner la non-interchangeabilité des seringues doseuses entre les présentations.

La mesure des faibles volumes de médicaments injectables, surtout chez le prématuré en réanimation et en néonatalogie, constitue le problème majeur rencontré avec la voie parentérale, et qui est susceptible de causer des erreurs d'administration [49]. La voie intramusculaire doit être gardée en dernier recours pour tout médicament autre que les vaccins.

En pratique, les soignants en tendance à penser que les formes injectables peuvent être administrées *per os*. Cela n'est pas toujours le cas, et dépend notamment de la biodisponibilité, du goût et des excipients présents dans la présentation [40]. Parmi les formes injectables usuellement administrées *per os* dans nos services pédiatriques marocains, citons la vitamine B6 et l'ergocalciférol.

La voie rectale est parfois envisagée, par exemple, dans le traitement à domicile des crises convulsives chez des enfants épileptiques. Là aussi, il faut bien expliquer aux parents les modalités d'administration du diazépam, dont l'efficacité est limitée par la rapidité du réflexe d'exonération de l'enfant et par une biodisponibilité variable [40].

L'application topique est influencée par le ratio surface corporelle/poids, qui est plus élevé chez le nouveau-né et l'enfant que chez l'adulte, entraînant une exposition relative plus importante des enfants aux médicaments. Les règles de base sont de recourir à la plus petite dose efficace sur de petites surfaces corporelles, de proscrire les pansements occlusifs, augmentant l'absorption du principe actif, et de ne pas répéter les applications, surtout en cas de peau lésée [31, 40].

Les formes inhalées, souvent limitées aux pathologies asthmatiques, sont peu décrites dans la littérature pédiatrique. La mauvaise manipulation des aérosols par la population pédiatrique constitue le principal inconvénient de cette voie, entravant son utilisation [48].

Iatrogénie médicamenteuse

Erreurs médicamenteuses

La réanimation néonatale est particulièrement touchée par le risque de survenue des erreurs médicamenteuses. En effet, les unités de soins intensifs néonataux connaissent une prévalence des erreurs trois fois plus importante que les unités d'adultes [50]. Les erreurs de calcul de posologie ne sont généralement diagnostiquées que pour les

médicaments présentant une forte toxicité, comme la vincristine [11]. Le pharmacien clinicien peut intervenir à tous les stades de la dispensation du médicament afin d'accentuer la vigilance quant à l'usage de ces produits et peut même participer au bon choix du dispositif d'administration qui génère le moins de réactogénicité lors de l'administration [51].

Effets indésirables et pharmacovigilance

L'incidence des EI en pédiatrie varie selon le pays, le cadre de l'étude (ambulatoire ou hospitalier) et la tranche d'âge des enfants. Elle est en outre très généralement sous-estimée, en partie du fait du caractère non systématique de la déclaration. Au Maroc, l'organisation de la pharmacovigilance repose sur le signalement spontané des EIM par les professionnels de santé et les industriels des EIM. Ces signalements font l'objet d'une notification évaluée, validée et enregistrée par le CAPM dans la base de données internationale de pharmacovigilance (Vigiflow) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon cette base de données, le CAPM a recensé, depuis sa création, en 1988, 4 544 notifications des EI dans la population pédiatrique, sur un total de 15 459 471 notifications, soit 0,029 %.

Conclusion

La pratique médicale en pédiatrie implique de constamment évaluer l'équilibre bénéfique/risque, en incluant dans la réflexion les preuves trouvées dans la littérature, les données pharmacologiques et galéniques. Tous les personnels – infirmiers, médecins, pharmaciens, aides-soignants et préparateurs –, de même que les patients, doivent être sensibilisés à cette spécificité [40]. Les pharmaciens jouent un rôle important dans la promotion de l'observance thérapeutique, à travers les conseils qu'ils dispensent aux parents pour la prise en charge médicamenteuse de leurs enfants.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1157-67.
2. Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JLEuropean Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – an application for paediatric dosage form selection. *Int J Pharm* 2012 ; 435(2):115-23.
3. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164(9):552-8.
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore Mohn A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000 ; 320(7227):79-82.
5. Porta A, Esposito S, Menson E, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 ; 66 (9):919-27.
6. Prot S, Fontan JE, Alberti C, et al. Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients. *Int J Qual Health Care* 2005 ; 17 : 381-9.
7. Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, et al. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. *Drug Saf* 2006 ; 29 : 1031-47.
8. Prot-Labarthe S, Bussièrès JF, Barret P, Bourdon O, Brion F. Lack of commercial oral drug formulations for children in two hospital group purchasing agreements in France and Canada. *Int J Pharm Compound* 2008 ; 12 : 365-7.
9. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011 ; 96(3):305-6.
10. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006 ; 5(5):703-18.
11. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 181-5.
12. BJ Anderson, J Lerman, CJ Coté. *Pharmacokinetics and pharmacology of drugs used in children. A practice of anesthesia for infants and children (sixth edition)*. 2019 : 100-176.e45.
13. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Schermann J-M, Declèves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicol Anal Clin* 2014 ; 26 : 156-64.
14. Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983 ; 102(3):419-25.
15. Van den Anker JN, Schwab M, Kearns GL. Developmental pharmacokinetics. *Handb Exp Pharmacol* 2011 ; 205 : 51-75.
16. Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. *Clin Perinatol* 1987 ; 14(4):911-30.
17. Blumenfeld YJ, Reynolds-May MF, Altman RB, El-Sayed YY. Maternal-fetal and neonatal pharmacogenomics: a review of current literature. *J Perinatol* 2010 ; 30(9):571-9.
18. Treluyer JM, Jacqz-aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 1991 ; 202(2):583-8.
19. Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol* 2000 ; 17(6):436-9.
20. Hansen TG. Developmental paediatric anaesthetic pharmacology. *Anaesth Intens Care Med* 2018 ; 19(8):437-43.
21. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics importance for drug development and clinical practice. *Pediatr Drugs* 2010 ; 12(4):223-33.
22. Bruckner JV. Differences in sensitivity of children and adults to chemical toxicity: the NAS Panel Report. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000 ; 31 : 280-5.

23. Keepers G, Clappison V, Casey D. Initial anticholinergic prophylaxis for acute neuroleptic induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40 : 1113-7.
24. Campbell M, Adams P, Perry R, et al. Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: a prospective study. *Psychopharmacol Bull* 1988 ; 24 : 251-5.
25. Tobin JR. Paradoxical effects of midazolam in the very young. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 6-7.
26. Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament : variabilités pharmacodynamiques. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/46-les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/variabilites-pharmacodynamiques>. Consulté le 27-09-2019.
27. Madadi P, Avard D, Koren G. Pharmacogenetics of opioids for the treatment of acute maternal pain during pregnancy and lactation. *Curr Drug Metab* 2012 ; 13 : 721-7.
28. Adam de Beaumais T, Baruchel A, Jacqz-Aigrain E. Approches méthodologiques en pharmacogénétique : le modèle des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2015 ; 3 : 215-20.
29. Committee on drugs. . Off-label use of drugs in children. From American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Policy Statement. *Pediatrics* 2014 ; 133(3):563-7.
30. Jong G, Stricker B, Choonar I, van den Anker J. Lack of effect of the European guidance on clinical investigation of medicines in children. *Acta Paediatr* 2002 ; 91 : 1233-8.
31. Brion F, Prot-Labarthe S, Perrier-Cornet E, Bourdon O. Bon usage des médicaments en pédiatrie. *Médicaments : aspects pharmaceutiques et prescriptions*. 2011. Doi: 10.1016/B978-2-294-71375-0.50032-5.
32. Shirkey H. Editorial commentary: therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968 ; 72 : 119-20.
33. U.S. Food and Drug Administration. . *FDA status report to congress: best pharmaceuticals for children act and pediatric research equity act*. Silver Spring, MD : U.S. Food and Drug Administration.
34. European Medicines Agency. . *10- year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (EMA/231225/2015)*. London, England : European Medicines Agency.
35. U.S. Congress. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act amending Sections 505A, 505B, and 510 of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act (Public Law 112-144). 2012. <https://www.congress.gov/112/plaws/publ144/PLAW-112publ144.pdf> (Accessed December 28, 2018).
36. U.S. Government Accountability Office. GAO Report to Congressional Committees. *Rare diseases: too early to gauge effectiveness of fda's pediatric voucher program (GAO-16-319)*. 2016. <https://www.gao.gov/assets/680/675544.pdf> (Accessed December 28, 2018).
37. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No. 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. 2006. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (Accessed December 28, 2018).
38. Holford N. A size standard for pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1996 ; 30(5):329-32.
39. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006 ; 45 : 1077-117.
40. Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. *Pharm Clin Therap* 2018 ; 5 : 1119-32.
41. Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brethes S, et al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm* 2009 ; 365 : 1-3.
42. Lajoinie A, Henin E, Kassai B. Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant. *Arch Pédiatr* 2015 ; 22(8):877-85.
43. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2013 [EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf
44. Wright L, Woodcock JM, Scott R. Conditioning children when refusal of oral medication is life threatening. *Pediatrics* 1969 ; 44 : 969-72.
45. Michele TM, Knorr B, Vadas EB, et al. Safety of chewable tablets for children. *J Asthma* 2002 ; 39 : 391-403.
46. World Health Organization. . *Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children*. Geneva, Switzerland : WHO Headquarters.
47. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005 ; 300 : 56-66.
48. Rehna C, Odouarda E, Poncet F, Cochat P, Breant V, Dode X. Facteurs influençant l'acceptabilité des formulations galéniques en pédiatrie – revue de la littérature. *Ann Pharm Fr* 2018 ; 76(3):163-71.
49. Casella SJ, Mongilio MK, Plotnick LP, Hesterberg MP, Long CA. Accuracy and precision of low-dose insulin administration. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 1155-7.
50. Gouyona J-B, Cransacc A, Sgrob C. Prévention des erreurs médicamenteuses en néonatalogie : de la prescription à l'administration. *Arch Pédiatr* 2012 ; 19 : 976-83.
51. Cherif A, Sayadi M, Ben Hmida M, Ben Ameer H, Mestiri KK. Évaluation des erreurs d'administration des médicaments injectables en néonatalogie. *Ann Pharm Fr* 2015 ; 73(6):461-70.