Spécificités liées aux âges extrêmes : **pédiatrie**

Présentation APHAL – 15 et 22 mai 2025

Dr Claire WALD, Pharmacien assistant spécialiste
CHRU de Strasbourg

Pour commencer…



https://app.wooclap.com/ZDQZNI?from=instruction-slide

Quelques éléments de contexte…

Contexte

- La pédiatrie, c’est quoi ?

« Branche de la médecine consacrée à l’enfant, à son développement, à ses maladies, de la naissance jusqu’à la fin de l’adolescence » *Académie française

« La pédiatrie est la spécialité qui traite de l'enfant, depuis la vie intra-utérine, en collaboration avec les obstétriciens (médecine anténatale), jusqu'à l'âge adulte (au terme souvent imprécis de l'adolescence) » *Larousse médical

Contexte

- Population pédiatrique que nous sommes amenés à rencontrer = enfants et les adolescents de leur naissance jusqu'à leurs 17 ans inclus

- Les particularités liées au développement :
  - Cognitif
  - Moteur
  - Psychoaffectif

  Ainsi que les **changements physiologiques** qui ont lieu tout le long de sa croissance expliquent que *selon l'âge, les nouveau-nés, enfants, adolescents ou jeunes adultes ne sont pas traités de la même manière.*

Contexte

- Classes d'âge standardisées par l'Agence Européenne du Médicament

  → Pour permettre d'ajuster les prescriptions et de développer des médicaments pour des âges spécifiques

Population pédiatrique	Classe d'âge
Nouveau-nés prématurés	< 37 semaines d'aménorrhée
Nouveau-nés à terme	0 à 27 jours de vie
Nourrissons et enfants en bas âge	de 28 jours à 23 mois de vie
Enfants	de 2 à 11 ans
Adolescents	de 12 à 17 ans

Contexte

- Un peu d'histoire…

En 1937, le neurologue Edouard Claparède émet l'hypothèse que « l'enfant n'est pas un adulte en miniature, sa mentalité n'étant pas seulement quantitativement, mais [également] qualitativement différente de celle de l'adulte, si bien que l'enfant n'est pas seulement plus petit, il est aussi différent ».

Et pour cause…

Contexte

- L'enfant possède des **spécificités pharmacologiques** inter- et intra-individuelles ayant d'importantes répercussions sur l'utilisation des médicaments.
- Problème : du fait de certaines contraintes éthiques et économiques, de nombreux médicaments sont **peu voire pas du tout** étudiés dans cette population !

A votre avis, quelles sont les raisons de ce "désintérêt" pour la population pédiatrique ?



Contraintes éthiques et économiques

- Marché peu ou pas rentable pour les industries
  - Petites cohortes
  - Maladies rares/orphelines
- Population très hétérogène
- Présentations galéniques inadaptées
- Difficultés techniques et éthiques
- Protection du sujet vulnérable participant à une recherche biomédicale (Loi Huriet-Sérusclat 20/12/88 modifiée en 2004)
- Prescription sans AMM pédiatrique « offlabel » : 7 à 90% selon les études (20% des prescriptions en ville ; 60% des prescriptions chez les enfants hospitalisés)

→ 75-95% en réanimation néonatale ; 50% en oncologie pédiatrique

Les conséquences ?

- Peu de médicaments disponibles et véritablement adaptés à l'usage pédiatrique
- Les pédiatres se privent de molécules potentiellement utiles, voire prescrivent hors AMM…
  - Responsabilité médico-légale partagée de la prescription, dispensation et administration
  - Choix arbitraire d'une posologie, extrapolation
  - Pas de preuves d'efficacité, toxicité inconnue, rapport B/R non évalué

Réglementation

- Depuis 2007, la réglementation européenne relative aux médicaments pédiatriques a pour objectif **d'inciter les laboratoires pharmaceutiques** à développer des médicaments adaptés aux patients pédiatriques, améliorer l'information disponible sur leur bon usage et encadrer la recherche.
- En vue d'une future mise sur le marché d'un médicament à usage pédiatrique, les entreprises pharmaceutiques doivent soumettre au comité pédiatrique européen de l'EMA un plan d'investigation pédiatrique (PIP).
  - Etudes précliniques
  - Etudes cliniques envisagées dans le développement de la molécule
  - Validation par la Commission Européenne avant toute demande d'AMM.

Et ces AMM alors ? Adaptées ?

- Il faut distinguer les spécialités :
  - Avec AMM pédiatrique
  - Avec AMM pédiatrique et restriction d'âge
  - Avec AMM pédiatrique mais seulement pour une forme galénique, indication ou posologie spécifiques
  - Avec AMM adulte et absence de données chez l'enfant → pas d'études cliniques pédiatriques
  - Avec AMM adulte et contre-indication chez l'enfant → toxicité connue ou **inadaptation**

L’inadaptation concerne :

- La forme galénique
  - Ex : comment administrer ½ cpr pelliculé ?
- La voie d’administration
  - Ex : comment utiliser un produit destine à la voie IM, chez le nouveau-né ?
- Le dosage
  - Comment injecter 10 microgrammes d’adrénaline à partir d’une ampoule à 0,25mg/mL (= 0,04 mL) ?
- La posologie
  - Comment administrer ¼ de suppositoire ?

En pratique dans les RCP…

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du bisoprolol chez les enfants, il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez cette population de patients.

Enfants de moins de 12 ans

La sécurité et l'efficacité de l'oxycodone chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies.

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

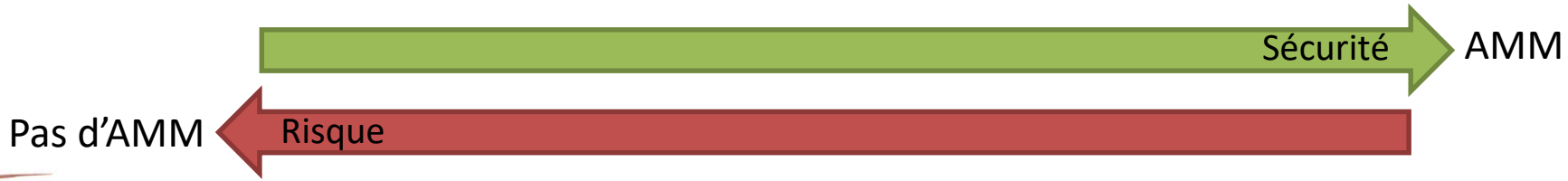
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants, en particulier la povidone. Il n'existe pas de réactions croisées avec les produits de contraste iodés. Les réactions d'intolérance (réactions anaphylactoïdes) aux produits de contraste iodés ou d'anaphylaxie aux fruits de mer ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de BETADINE ALCOOLIQUE 5 %.
- Enfant âgé de moins de 1 an.

Selon vous, quels sont nos recours pour traiter les patients pédiatriques malgré tout ?

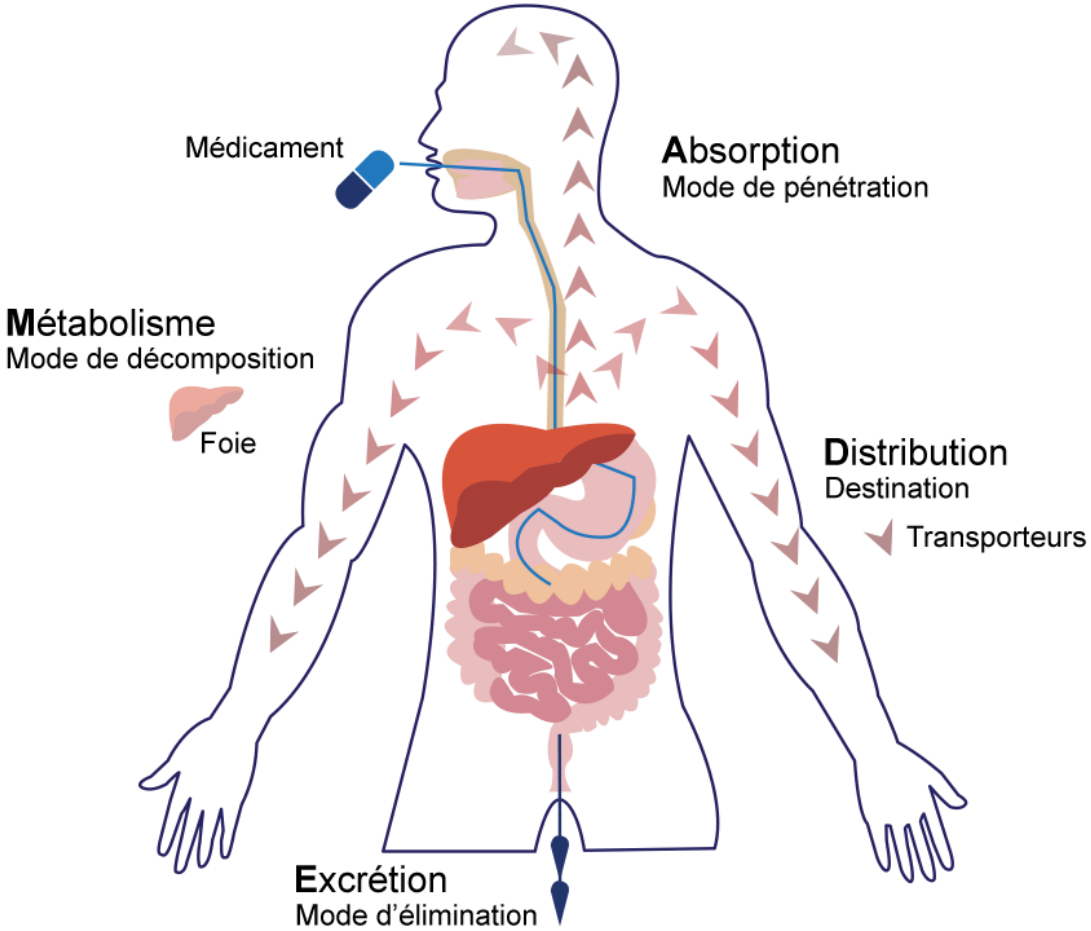


Nos recours

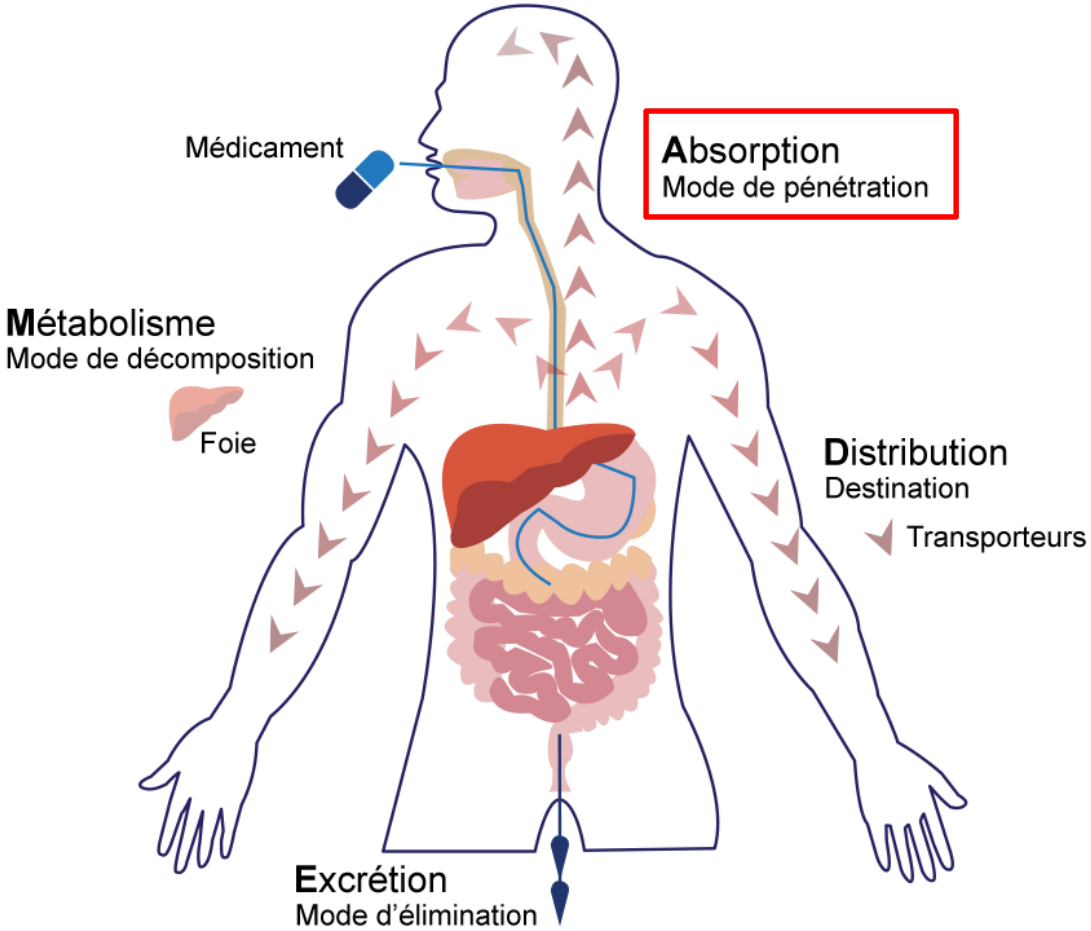
- Accès dérogatoires : AAC / AAP
- Préparations hospitalières ou magistrales
  - Galénique ?
  - Données de la littérature scientifique ?
  - Quelle matière première ?



Spécificités pharmacocinétiques ou « ADME »


Médicament
Absorption
Mode de pénétration
Métabolisme
Mode de décomposition
Foie
Distribution
Destination
Transporteurs
Excrétion
Mode d'élimination

- Les différents phénomènes de maturation de l'enfant affectent les étapes d'absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME) des médicaments.
- Chaque catégorie d'âge possède des **caractéristiques physiologiques propres** influençant la pharmacocinétique des médicaments.
- La croissance physiologique, c'est une évolution +/- rapide, mais surtout non linéaire entre taille et poids !


Médicament
Absorption
Mode de pénétration
Métabolisme
Mode de décomposition
Foie
Distribution
Destination
Transporteurs
Excrétion
Mode d'élimination

Absorption digestive

L'**absorption digestive/per os** est affectée par différents paramètres :

- Sécrétion acide gastrique
- Formation de sels biliaires
- Motilité intestinale
- Temps de vidange gastrique
- Flore microbienne
- Maladie
- Longueur du côlon et l'efficacité de la surface d'absorption

→ **Tous ces facteurs varient avec l'âge !**

Absorption cutanée/transcutanée

- L'**absorption** transcutanée peut être amplifiée chez le nouveau-né et le jeune nourrisson car la couche cornée est mince et parce que le rapport entre la surface corporelle et le poids est beaucoup plus marqué que chez l'enfant plus âgé et l'adulte.
- Les lésions cutanées (p. ex., excoriations, eczéma, brûlures) augmentent l'absorption chez l'enfant à tout âge.

Absorption rectale

- L'**administration** rectale de médicaments n'est généralement indiquée **que pour les urgences** lorsqu'une voie IV n'est pas disponible (p. ex., utilisation de diazépam par voie rectale dans l'état de mal épileptique).
- Le site de mise en place du médicament dans la cavité rectale peut influencer son absorption du fait de différences dans les systèmes de drainage veineux. Les jeunes enfants peuvent également expulser le médicament avant qu'une absorption significative ait eu lieu.

Absorption par voie inhalée

- L'absorption des **médicaments inhalées** par le poumon (p. ex., bêta-agonistes pour l'asthme, surfactant pulmonaire dans le syndrome de détresse respiratoire) peut varier moins du fait des paramètres physiologiques que de la fiabilité du dispositif d'administration et de la technique du patient ou du soignant.

Administration IM ou SC

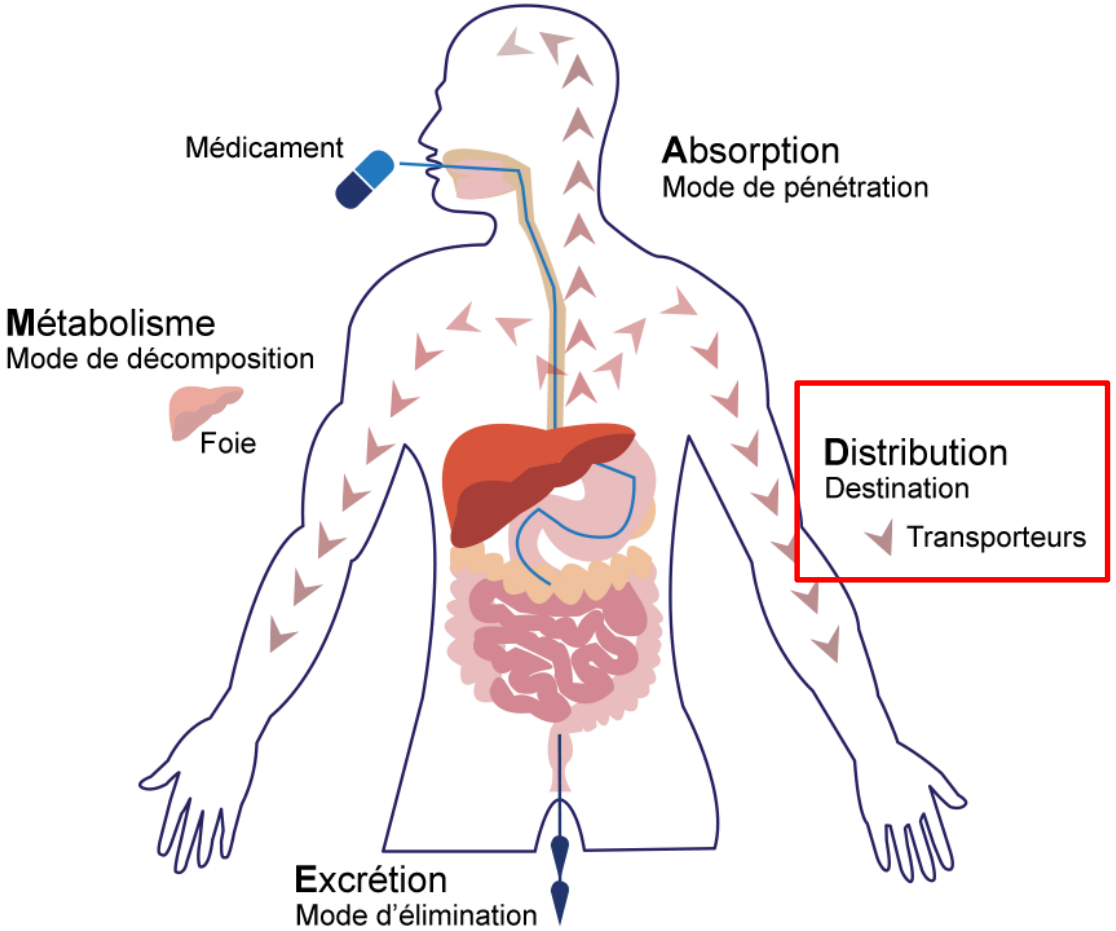
- Administration par voie IV ✓

- L'absorption par voie intramusculaire ou sous-cutanée est quant à elle souvent erratique !

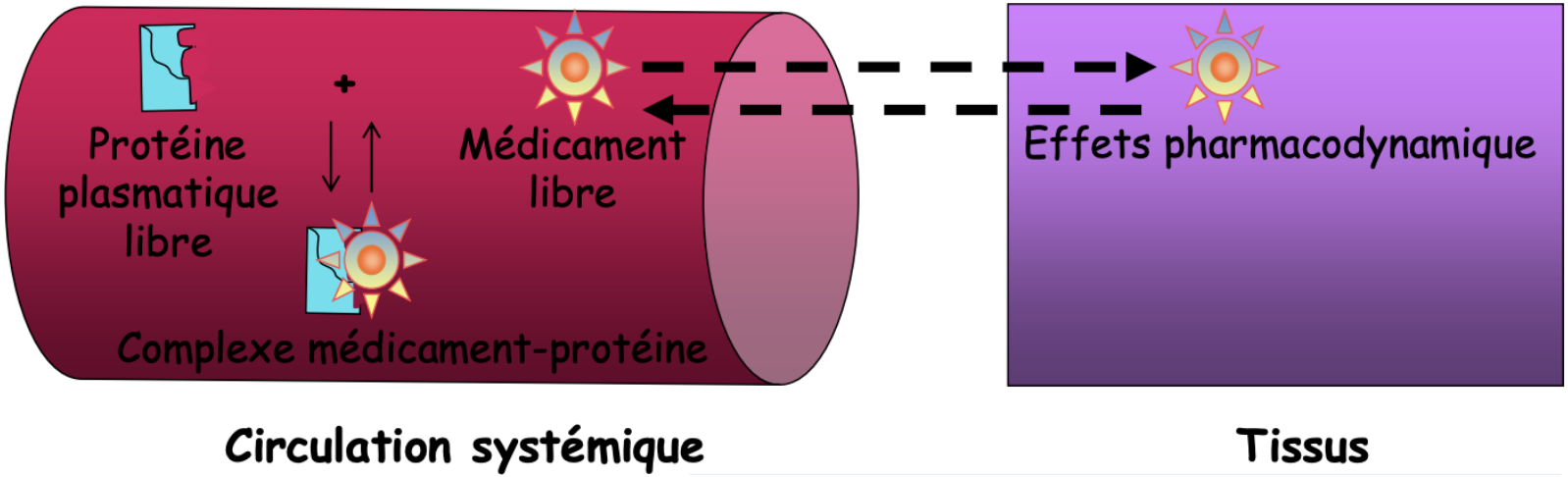


<u>En cause</u> :

- Des différences d'absorption en fonction du site d'injection (deltoïde,fessier, etc)
- La variabilité de la masse musculaire chez l'enfant
- La maladie (p. ex., état de la circulation compromise)
- La variabilité de la profondeur d'injection (trop profonde ou trop peu profonde)


Médicament
Absorption
Mode de pénétration
Métabolisme
Mode de décomposition
Foie
Distribution
Destination
Transporteurs
Excrétion
Mode d'élimination

Distribution



(Volume de) Distribution

- **Le volume de distribution <u>apparent</u>** est le volume théorique de liquide dans lequel la totalité du médicament administré devrait être diluée pour obtenir une concentration plasmatique donnée.
- Si on administre 1000 mg d'un médicament et que la concentration plasmatique en résultant est de 10 mg/L

→ les 1000 mg semblent se distribuer dans 100 L (dose/volume = concentration; 1000 mg/x L = 10 mg/L; donc, x= 1000 mg/10 mg/L = 100 L).

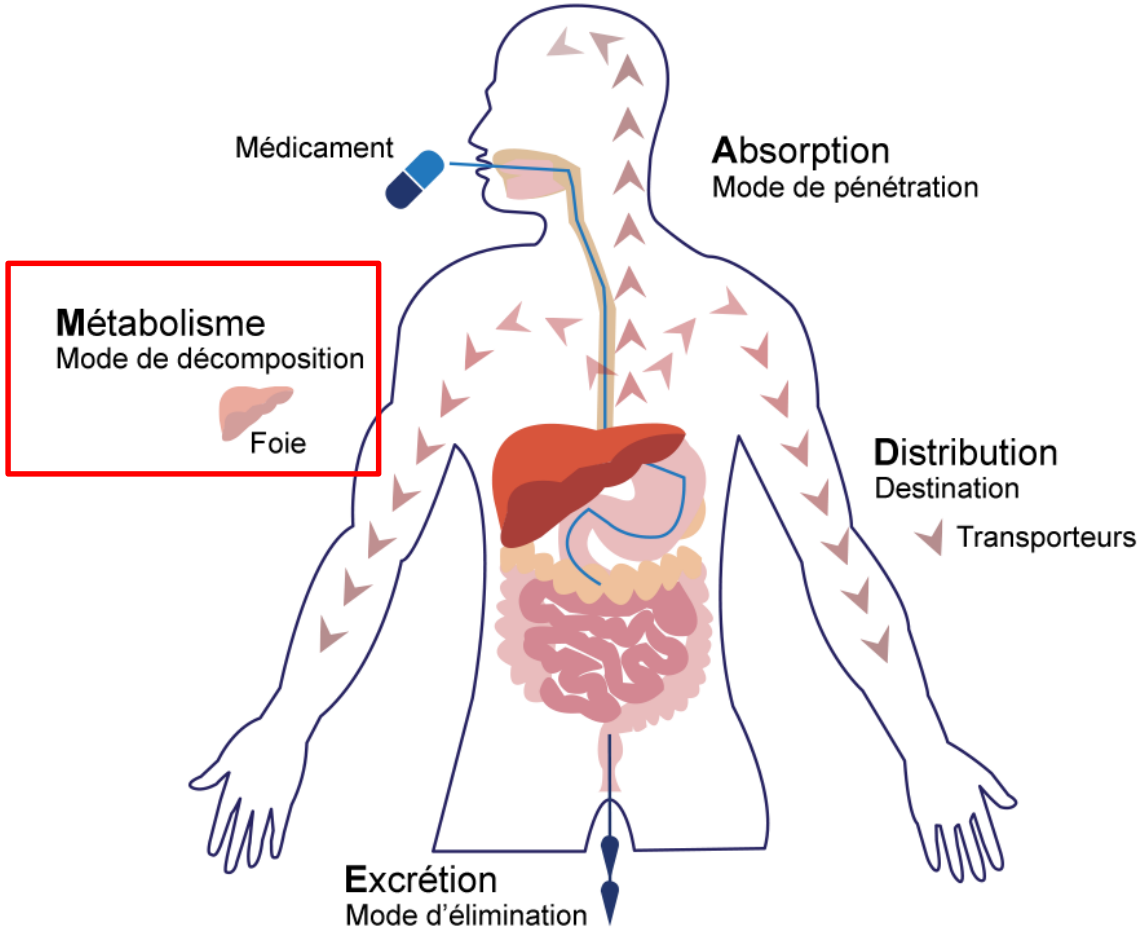
- **Le volume de distribution n'est pas assimilé au volume réel de l'organisme** ou à ses différents compartiments liquidiens, mais renseigne plutôt sur la capacité de distribution du médicament dans l'organisme.

Distribution

- **La distribution des graisses et de l'eau va influencer la solubilité des médicaments.**
- Ainsi, le **volume de distribution** va être augmenté pour les principes actifs hydrophiles chez le nouveau-né, et diminué pour les principes actifs lipophiles.
- Le pourcentage d'eau totale a la valeur la plus élevée à la naissance ; il représente 85% du volume total chez le prématuré (75% chez le NN).

→ Après un an de vie, il égale celui de l'adulte (60%).

- Le pourcentage de graisse corporelle varie aussi avec l'âge : représentant environ 15% du poids du NN, il atteint un pic à neuf mois de vie avant de diminuer progressivement pour atteindre 20% à dix ans puis 10-15% vers l'âge de vingt ans.


Médicament
Absorption
Mode de pénétration
Métabolisme
Mode de décomposition
Foie
Distribution
Destination
Transporteurs
Excrétion
Mode d'élimination

Métabolisme/Biotransformation

- De nombreux facteurs expliquent la variabilité du métabolisme des médicaments et l'âge en est un facteur majeur : l'immaturité métabolique des nouveau-nés évolue graduellement au cours de la croissance.
  - Imprévisible
  - Risque d'augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques des médicaments

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

Métabolisme/Biotransformation

On distingue deux types de biotransformations, classées en phase I et phase II :

- Réactions de fonctionnalisation, consistant à modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.
  - L'objectif c'est de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, via le cytochrome P450. Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par les cytochromes P450 (plus de 90%).



L'activité enzymatique des différents cytochromes peut elle-même être modifiée par les médicaments : certains augmentent l'activité des cytochromes et sont appelés inducteurs enzymatiques, d'autres diminuent l'activité et sont appelés inhibiteurs !

Métabolisme/Biotransformation

On distingue deux types de biotransformations, classées en phase I et phase II :

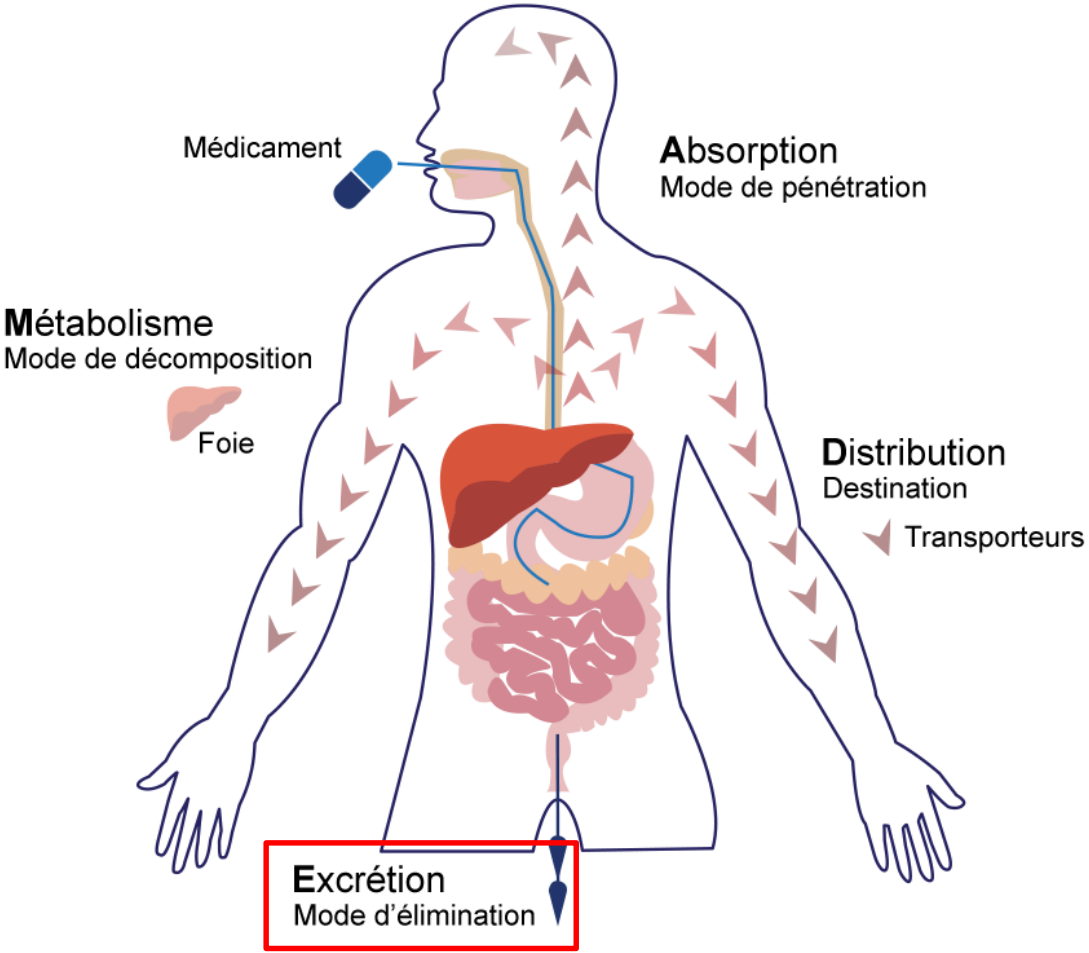
- Réactions de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.
  - Les réactions de conjugaison sont principalement dues à des enzymes cytosoliques, exprimées majoritairement dans le foie, mais aussi dans les poumons et le rein.
  - Les réactions de conjugaison résultent en un transfert de groupements polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl…).

Métabolisme/Biotransformation

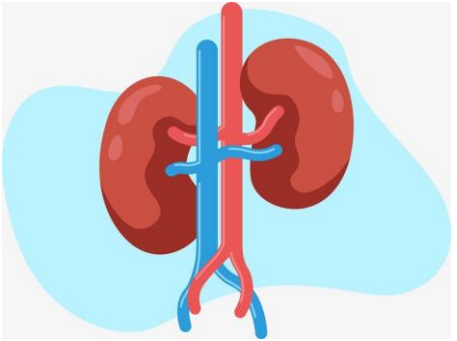
On distingue deux types de biotransformations, classées en phase I et phase II :

- Réactions de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.
  - Les réactions de conjugaison sont principalement dues à des enzymes cytosoliques, exprimées majoritairement dans le foie, mais aussi dans les poumons et le rein.
  - Les réactions de conjugaison résultent en un transfert de groupements polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl…).

Le métabolisme des médicaments peut varier d'un individu à l'autre ou chez un même individu au cours du temps. Différents facteurs peuvent être à l'origine de cette variabilité !

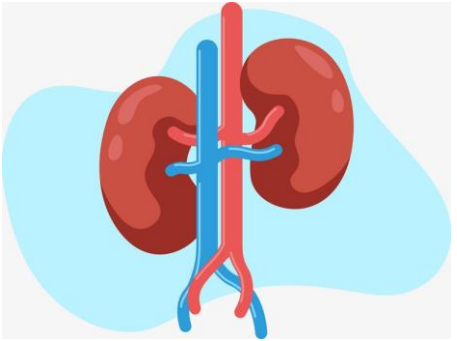

Médicament
Absorption
Mode de pénétration
Métabolisme
Mode de décomposition
Foie
Distribution
Destination
Transporteurs
Excrétion
Mode d'élimination

Elimination



- A la naissance, **rein immature**
  - Le flux plasmatique rénal est faible à la naissance, tout comme le taux de filtration glomérulaire qui atteint celui de l'adulte vers six mois de vie.
  - La sécrétion tubulaire, le taux de filtration glomérulaire, la liaison aux protéines plasmatiques et le débit sanguin rénal sont modifiés par rapport à ceux de l'adulte (jusqu'aux 2 ans de l'enfant)

Elimination



Immaturité de la fonction rénale à la naissance

+

Risque d'accumulation de certains médicaments par diminution de leur excrétion

=

Surveillance rapprochée : un espacement des intervalles entre les doses ou une dose plus faible peuvent être préconisés avant l'âge d'un an.

Elimination

- Paradoxalement, chez le nourrisson de plus d'un an, la maturation enzymatique et la part plus importante du poids des organes d'élimination conduisent à une augmentation de la clairance et risquent d'entraîner des concentrations plasmatiques plus faibles que chez l'adulte.

→ Il est alors nécessaire **d'augmenter la dose de certains médicaments !!**

Bref, une surveillance de chaque instant !



… Elimination différente des médicaments … … Risque d'accumulation de certaines molécules … Toxicité … Inefficacité ….

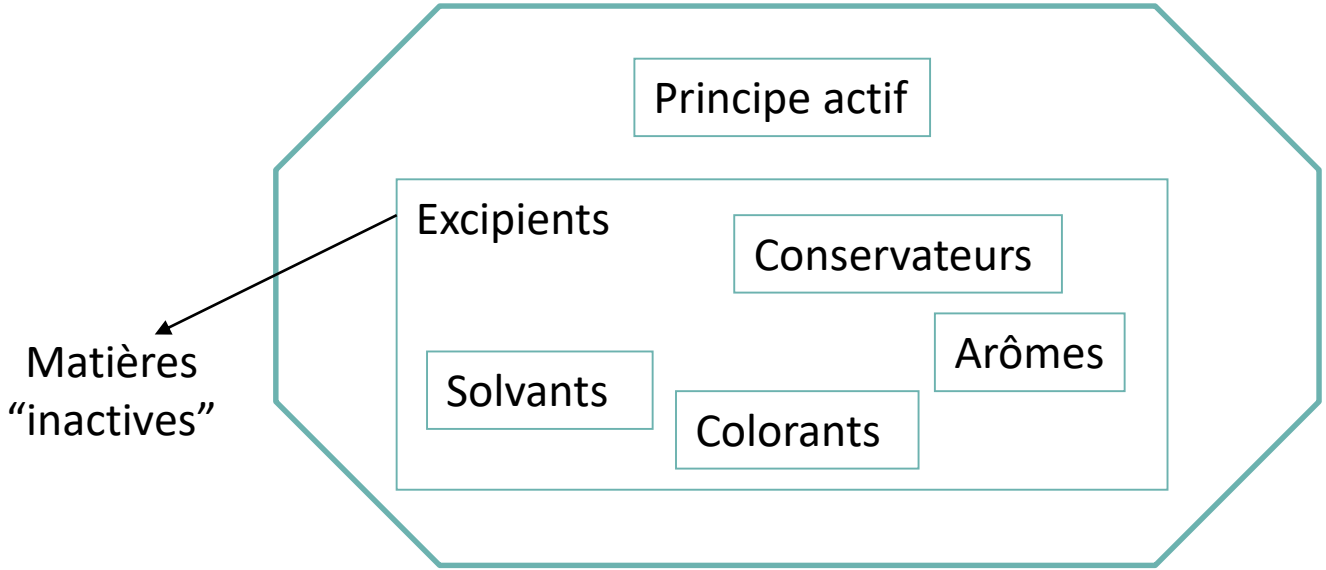
Selon vous, quelles voies d'administration peuvent présenter un risque en pédiatrie ?



Per os	Rectale	Intramusculaire
Nasale	Oculaire	Intraveineuse
Pulmonaire	Auriculaire	Sous-cutanée
Externe	Sublinguale	Toutes pardi !

Alors, comment choisir le bon médicament ?

En s'intéressant à sa composition !



Forme galénique

- **Forme sous laquelle sont mis le principe actif et les excipients pour constituer un médicament**
  - Aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient
  - En pédiatrie mais pas seulement : formulation adaptée à l'âge, au poids et à l'état physiologique du patient
  - Elle doit être capable de faciliter l'adaptation de posologie et de délivrer une dose précise.
- Dans certains cas et **en l'absence d'interaction avec l'alimentation**, le médicament peut être mélangé à de la nourriture ou à une boisson pour faciliter la prise.

Quelle galénique privilégier ?

- Formes sèches orales : cpr à croquer, pdres, gélules, sachets à ouvrir
- Formes liquides orales : sol, susp
- Formes parentérales : seringues pré-remplies, solutions injectables.
- Formes topiques : crèmes, pommades, gels

Les excipients

Colorants

Fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité → à éviter lorsqu'ils ne sont pas nécessaires* !

*Certains colorants d'origine naturelle sont utilisés lors de la **préparation de gélules** pour assurer l'homogénéité du mélange entre le principe actif et le(s) excipient(s) : c'est le cas de la riboflavine ou vitamine B2, très utilisée en pédiatrie car moins allergisante que le rouge carmin issu de la cochenille



La FDA interdit l'utilisation de l'érythrocine (rouge n° 3) : Nouvelle réglementation pour l'industrie alimentaire et pharmaceutique (E127)

février 3, 2025

« Suite à l'interdiction de l'érythrocine dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, les fabricants se tourneront vers des colorants naturels.
Parmi les alternatives reconnues comme sûres par la FDA, citons : le concentré de jus de betterave, l'extrait de carotte… En particulier, le passage à des colorants naturels obligera les fabricants à reconsidérer leurs processus d'étiquetage et de formulation. En outre, ces changements pourraient constituer une évolution importante en termes de préférences des consommateurs. Aujourd'hui, la demande de produits exempts d'additifs et contenant davantage d'ingrédients naturels est de plus en plus forte. »

Conservateurs

- Pratique ancestrale… 
- Les conservateurs sont utilisés pour inhiber le développement des micro-organismes.
- Quelle que soit leur nature, un numéro d'identification conventionnel E2XX est attribué aux conservateurs.
- Pour conserver les formes orales liquides, il est aussi possible de jouer sur l'« eau libre » disponible pour la croissance bactérienne par ajout d'agents osmotiques ou modification des substances nutritives, de la température de conservation et du pH.



Arômes

- L'utilisation d'arômes peut permettre **d'améliorer l'adhésion médicamenteuse** lors de l'administration d'un médicament au goût désagréable.
- Certains composés ont montré des propriétés masquantes d'amertume : vanilline, acide glycycrrhizique, sucralose (édulcorant E955, Pharmacopée Européenne), glutamate (additif E621, Pharmacopée Européenne).
- Plusieurs actions sont possibles pour travailler le goût :
  - en jouant sur la substance active
  - sur les récepteurs sensoriels
  - sur l'interprétation neurosensorielle



Solvants

- La quantité de solvant (éthanol, propylène-glycol…) doit être contrôlée
- La présence d'alcool est limitée par la FDA selon l'âge de l'enfant : < 0,5% pour les enfants de moins de six ans à cause du risque d'effets neurologiques, dépression respiratoire et convulsions plus prononcé chez cette population.



Beaucoup + d'éthanol dans certaines teintures-mères (cf homéopathie, phytothérapie)

- Dans l'idéal il faut vérifier la matière première selon la monographie de la Pharmacopée Européenne →
- La qualité est vérifiable avec les certificats d'analyse physicochimiques et microbiologiques qui renseignent sur la pureté de l'excipient.





MÉTHADONE (CHLORHYDRATE DE)

Methadoni hydrochloridum

$C_{21}H_{27}NO$ M_r 345,9
[1095-90-5]

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 233 °C à 236 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate de méthadone de la Ph. Eur.

D. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Principe de base : les « **6 B** »




Dosage
Médicament
Modalités d'administration
Moment
Patient
Voie d'administration
C'est bon je les ai tous ??

Adhésion thérapeutique

Adhésion / non-adhésion thérapeutique

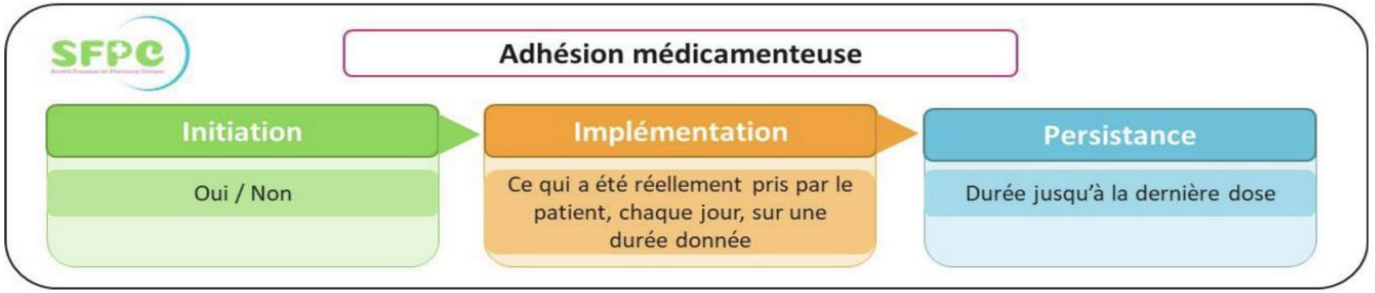


FIGURE 1
Le processus d'adhésion médicamenteuse.

*Concernant la description de la prise effective des médicaments, on retrouve dans la littérature historique les termes « observance », « compliance » qui correspondent à une vision binaire, normative et donc porteuse de jugement (bon ou mauvais patient), souvent injonctive (« il faut » prendre les médicaments) et non contextualisée de ce comportement de santé.

→ Définition opérationnelle normalisée de l'« adhésion médicamenteuse ».

Adhésion / non-adhésion thérapeutique

- La **non-adhésion thérapeutique** correspond à l'ensemble des écarts du patient, intentionnels ou non, à une ou plusieurs parts de son traitement, et peut résulter de l'absence d'initiation, de la non-prise correcte du traitement aussi souvent que prescrit, ou de non-persistance au long cours.

Coût ?
Administration douloureuse ou peu pratique ?
Besoin de doses fréquentes et/ou de schémas complexes ?
→ **De nombreux facteurs spécifiques contribuent à la non-adhésion chez l'enfant.**

Les enfants

Les adolescents

Les **parents/personnes en charge de jeunes enfants**

Quelques solutions à proposer

- Vérifier si le patient et les parents/soignants sont **en accord avec le diagnostic**, le perçoit comme grave et pense que le traitement sera efficace.
- **Dissiper les malentendus** et guider les patients et le soignant vers des sources d'informations fiables.
- Identifier les **facteurs de motivati**on de l'adhésion.
- Donner des **instructions écrites ainsi qu'orales** dans une langue que le patient et la personne qui procure les soins peut intégrer et comprendre.
- Faire des appels téléphoniques de suivi précoce aux familles pour répondre aux questions résiduelles.

Quelques solutions à proposer

- **Évaluer les progrès** et faire des rappels au patient et au soignant lors des consultations de suivi.
- Examiner les emballages de médicaments lors des consultations de suivi et compter les comprimés.
- **Éduquer le patient** et le soignant sur la façon de tenir un journal quotidien de ses symptômes ou de la prise de médicaments.
- Les adolescents en particulier ont besoin de sentir qu'ils surveillent leur maladie et leur traitement et doivent **être encouragés à communiquer librement et à prendre autant de responsabilités que possible dans leur propre traitement.**

Quelques solutions à proposer

- Simplification des protocoles, établissement de plan de prise (p. ex., en synchronisant plusieurs médicaments et réduisant le nombre de prises quotidiennes tout en maintenant l'efficacité) et adaptation aux emplois du temps du patient et des personnes à charge.
- Si des modifications du mode de vie (p. ex., alimentation ou sport) sont également nécessaires, elles doivent être **introduites progressivement** sur plusieurs consultations et **les objectifs recherchés doivent être réalistes** pour ne pas submerger le patient ou le soignant.
- La réalisation d'un objectif doit être renforcée par des félicitations et seulement alors l'objectif suivant pourra être abordé.

Merci à tous pour votre participation !

Dr Claire WALD
claire.wald@chru-strasbourg.fr

Votre avis nous est indispensable pour apprécier la qualité des formations.
Vos réponses nous permettent d'améliorer nos prestations afin de répondre au mieux à vos besoins.
Nous vous remercions de prendre 5 minutes de votre temps pour compléter la Fiche dématérialisée d'évaluation de la qualité de la formation

Connexion via smartphone QR code à scanner

Ou lien depuis un PC : https://enquetes.chru-strasbourg.fr/v4/s/yiyxvh/sphinxaspxid

THEMES A COCHER	☐ Agressivité et violences ☐ Autisme et troubles neuro développement ☐ Bureautique ☐ Gestion de dossier ☐ Hygiène ☐ Médicaments ☐ Nutrition et allaitement maternel ☐ Restauration ☐ Soins techniques ☐ Autres formations ☐ Autres formations internes
INTITULE DE LA FORMATION A RENSEIGNER	Intitulé exact de la formation A PRECISER

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

TAIRES DE STRASBOURG

Références bibliographiques

- Lexique de la pharmacie clinique 2025 – Société Française de Pharmacie Clinique https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772953224006075?via%3Dihub
- Données/définitions de l'OMS : https://www.who.int/fr
- Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248190/
- Réforme de l'accès dérogatoire aux medicaments : https://www.omedit-idf.fr/thematiques/ap_ac/
- The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German : https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14172
- Pharmacocinétique chez l'enfant - Pédiatrie - Édition professionnelle du Manuel MSD
- Marçon F. Cours de D.E.S Pharmacie Hospitalière et des Collectivités – Formulations pédiatriques. 2021
- Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. Expert Opin Drug Saf. juill 2011;10(4):499-502.
- Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 7 mai 2023]. p. 1119-1132.e1.