

# Le bon usage des médicaments en pédiatrie

E. Autret-Leca, service de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

La prescription raisonnée chez l'enfant est fondée, comme chez l'adulte, sur l'évaluation individuelle de la relation bénéfice-risque des médicaments, avec les deux impératifs supplémentaires que sont un choix plus restreint de médicaments dans une même indication et une plus grande variabilité d'effet dans la population pédiatrique compte tenu de la maturation permanente qui sépare un nouveau-né d'un adolescent.

## ON DISPOSE DE MOINS DE MÉDICAMENTS POUR LES ENFANTS QUE POUR LES ADULTES

Si le choix est large pour les médicaments visant des pathologies pédiatriques courantes (antibiotiques des infections ORL, antihistaminiques, vaccins), aucun inhibiteur de la pompe à protons n'est autorisé avant l'âge de un an et on ne dispose que d'un seul bêta-bloquant et d'aucun IC ou IEC pour traiter une hypertension artérielle. Entre ces deux situations extrêmes, la plupart des pathologies bénéficient de médicaments pédiatriques moins nombreux que ceux dotés d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'adulte dans la même indication. Ainsi, l'ibuprofène est le seul AINS autorisé à partir de trois mois et la codéine le seul antalgique de palier 2 autorisé à partir de un an. De même, très peu de psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques) sont indiqués chez le jeune enfant.

Les médicaments sont moins souvent développés chez l'enfant que chez l'adulte en raison des difficultés d'évaluation et d'un marché plus restreint, l'enfant étant en général en bonne santé. Les difficultés spécifiques des essais en pédiatrie, d'autant plus importantes que l'enfant est plus jeune, sont d'ordre technique, liées à l'invasivité des prélè-

vements (volume de sang, abord veineux), au peu d'outils d'évaluation, au recrutement difficile (rareté de certaines pathologies) et aux difficultés galéniques. La relation coût-rentabilité, souvent faible en pédiatrie eu égard au marché potentiel, justifie le recours fréquent mais limitant aux financements publics. Les difficultés éthiques sont probablement les difficultés les plus spécifiques à la pédiatrie, en particulier la demande de consentement, lequel doit être obtenu des deux parents (et de l'enfant à partir de sept à neuf ans). Les difficultés d'évaluation sont maximales en néonatalogie. En effet, l'extrapolation des données adultes est souvent impossible, la demande de consentement parental doit être faite avant la naissance pour accroître les chances de l'obtenir, et le traitement de référence, souvent non validé par une AMM ou un niveau de preuve suffisant pour être retenu dans un essai, rend difficile l'acceptation de cet essai par les investigateurs (corticoïdes dans la bronchodysplasie par exemple). Cette insuffisance d'évaluation prive l'enfant de certaines avancées thérapeutiques et l'expose à des prescriptions hors AMM ainsi qu'aux erreurs d'administration.

En pédiatrie, la prescription sans AMM (« unlicensed ») ou en dehors de l'AMM (« off label »), que ce soit pour l'indication, la dose, l'âge ou la voie d'administration, représentait en France il y a une dizaine d'années 90 % des prescriptions

en réanimation, 67 % à l'hôpital et 35 % en ambulatoire. En 2005, une revue de la littérature faisait état d'un pourcentage de prescriptions hors AMM de 16 à 62 % à l'hôpital et de 11 à 37 % en ambulatoire. Même si la fréquence de sa pertinence n'a pas été étudiée, la prescription hors AMM est souvent inévitable en pédiatrie, mais elle doit s'appuyer sur des référentiels actualisés et les parents doivent en être informés. Alors qu'il est plausible que la prescription hors AMM accroisse le risque iatrogène, une seule étude a montré une fréquence plus élevée d'effets indésirables si le médicament est utilisé hors AMM chez l'enfant en médecine ambulatoire : 2 % versus 1,4 % (tr : 3,44 [1,26-9,4]).

## LA MATURATION PERMANENTE AU COURS DE L'ENFANCE REND L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS INDISPENSABLE DANS LES DIFFÉRENTES CLASSES D'ÂGE

### PARTICULARITÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Chez le jeune enfant, la résorption des médicaments est diminuée par voie orale, peu modifiée par voie rectale, rédui-

te et aléatoire par voie intramusculaire, augmentée par voie percutanée (rapport surface/poids accru). Le volume de distribution est plus large chez le nourrisson et l'enfant, ce qui explique des doses unitaires rapportées au poids plus élevées que chez l'adulte. La liaison aux protéines plasmatiques est réduite et se normalise au cours de la première année de vie, pouvant rendre compte d'une sensibilité accrue à certains médicaments (ictère nucléaire des sulfamides) et incitant à la prudence en période néonatale vis-à-vis des médicaments fortement liés (sulfamides, ceftriaxone). L'immaturation des réactions de type I (CYP3A, 2C, 2D, 1A) et de phase II (glycuro-conjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation) réduit la clairance et la vitesse d'élimination de nombreux médicaments (caféine, paracétamol, diazépam, etc.). L'immaturation de la glycuro-conjugaison rend compte des manifestations graves qui ont été observées lors de l'utilisation du chloramphénicol chez le nouveau-né. En revanche, certaines voies (sulfo-conjugaison) sont matures dès la naissance. Ainsi, le paracétamol qui ne peut pas être glycuroconjugué est éliminé par sulfoconjugaison. Cette immaturité métabolique se traduit par une clairance réduite et une demi-vie allongée expliquant la nécessité d'espacer les doses unitaires de certains médicaments en période néonatale. La maturation du métabolisme est acquise à un âge variable selon les cytochromes : méthylation de la caféine vers le quatrième mois ; acétylation de la caféine au cours de la deuxième année et de l'isoniazide au cours de la quatrième année ; glycuro-conjugaison du paracétamol chez le grand enfant. Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. Ainsi, la clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte, d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale (caféine, diazépam, théophylline, carbamazé-

pine, ciclosporine, digoxine, midazolam, lamivudine, etc.). La filtration glomérulaire, réduite chez le nouveau-né à 30 % des capacités adultes, rejoint les valeurs adultes à la fin de la deuxième semaine de vie. L'immaturation rénale contribue à l'accroissement de la demi-vie et implique un espacement des doses pendant les premiers jours de vie pour les médicaments concernés (aminoglycosides, vancomycine).

### IMPORTANCE DE LA FORME GALÉNIQUE ET DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

Le déconditionnement de formes galéniques orales de l'adulte est souvent nécessaire pour administrer une dose pédiatrique de médicament sans AMM chez l'enfant, ce qui aboutit à une imprécision de la dose. La plupart des formes solides (comprimés, gélules, capsules molles) sont interdites avant six ans en raison du risque de fausse route, au profit des formes liquides (suspension, solution, gouttes) ou d'autres formes solides (poudre, microgranules). Les formes injectables destinées aux adultes exposent aux erreurs de dilution, tandis que les petits volumes s'accompagnent d'une perte de produit dans le volume mort des dispositifs de perfusion. Les médicaments à inhaler sont administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation, préférée à un aérosol doseur, qui n'est utilisable qu'après huit ans. La voie rectale est pratiquement abandonnée, sauf dans le traitement des convulsions hyperthermiques. En effet, le diazépam en solution est aussi vite absorbé par voie rectale que par voie intraveineuse, donc aussi vite actif. Enfin, la voie intramusculaire n'est qu'exceptionnellement utilisée, en particulier chez le nourrisson, car elle risque de blesser le nerf sciatique.

### PARTICULARITÉS D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ EN PÉDIATRIE

Les phénomènes de maturation pharmacodynamiques, moins faciles à étudier que la pharmacocinétique, concernent par exemple la Na/K ATPase (effet de la digoxine), les récepteurs bêta-

adrénergiques (effet des agonistes bêta), la plaque motrice (effet des curares) et certains mécanismes de perception de la douleur.

Les particularités sont également liées aux pathologies. Certaines maladies, dont l'ensemble de la néonatalogie, n'existent que chez les enfants, et les médicaments ne pourront être développés que dans ces classes d'âge : en néonatalogie (maladie des membranes hyalines et surfactant ; apnée du prématuré et caféine, fermeture du canal artériel et ibuprofène) ou chez l'enfant plus grand (troubles de l'attention/agitation et méthylphénidate, vaccins). D'autres maladies, comme l'HTA et l'insuffisance cardiaque, ont chez l'enfant une expression, des causes et des traitements différents de chez l'adulte. L'efficacité des médicaments visant ces pathologies devra être étudiée chez les enfants après les études adultes (extension d'indication). Enfin, des maladies ne justifient pas forcément une démonstration d'efficacité chez l'enfant si celle-ci est acquise chez l'adulte (douleur), et un dossier allégé (animal en développement, cinétique, acceptabilité, tolérance) peut être suffisant. Dans tous ces cas, la « facilitation » des essais sera recherchée par l'utilisation d'outils d'évaluation et d'analyse (méthode Bayésienne cinétique de population) adaptés.

### PARTICULARITÉS DE LA TOLÉRANCE DES MÉDICAMENTS EN PÉDIATRIE

Les particularités pharmacodynamiques sont parfois mises en évidence par un effet indésirable. Les phénomènes de croissance et de maturation expliquent la sensibilité particulière des enfants à certains médicaments : retard de croissance induit par les corticoïdes ; épaissement des os longs et ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones, les rétinoïdes et certains macrolides ; dyschromie dentaire associée aux cyclines ; hypertension intracrânienne de la vitamine A ; retentissement sur le développement psychomoteur des psychotropes et des antiépileptiques.

Une posologie inadaptée par non-prise en compte des processus de maturation cinétique ainsi que la fréquence de prescription expliquent la mise en évidence de malaises associés à la niaprazine, les syndromes atropiniques du chlorure d'oxybutynine, les syndromes extrapyramidaux et les méthémoglobinémies du métoprolol, les troubles du rythme cardiaque du cisapride ou du diphémanil, le collapsus cardiovasculaire du chloramphénicol.

La cible, exclusivement pédiatrique, explique la fièvre et la diarrhée observées avec la prostaglandine E2 et le purpura thrombopénique lié au ROR.

On explique encore mal certains effets indésirables plus spécifiques en pédiatrie (hépatotoxicité de l'acide valproïque, syndrome de Reye associé à l'aspirine, effets paradoxaux des benzodiazépines).

Les médicaments administrés à la mère en fin de grossesse ont parfois des effets graves chez le nouveau-né : troubles de succion, apnées des benzodiazépines ; hypotonie, hypoglycémie, bradycardie des bêtabloquants ; insuffisance rénale, oligurie des AINS.

L'enfant est également plus volontiers exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments pour diverses raisons. La nécessité d'une posologie calculée en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle favorise l'erreur de calcul toujours multiple de 10, d'autant plus grave que le médicament a une marge thérapeutique étroite (caféine, digoxine, théophylline) et est administré par voie intraveineuse. La rareté des formes galéniques adaptées à l'enfant oblige à déconditionner et reconditionner certains médicaments pour administrer la posologie adéquate et conduit à des erreurs de préparation là aussi le plus souvent d'un multiple de 10. Les petits volumes à perfuser, la présence d'un intermédiaire (parents) entre le prescripteur et le patient sont des facteurs supplémentaires de risque d'erreur.

En dehors des effets indésirables des médicaments liés à l'organisme en développement cités précédemment, la to-

lérance des médicaments est meilleure chez les enfants, qui ont moins de poly-pathologies et de coprescriptions que l'adulte. Dans dix-sept études prospectives réalisées entre 1973 et 2000, l'incidence des effets indésirables (EI) était en moyenne de 9,53 % des enfants hospitalisés (extrêmes : 6,8 et 12,6 %) et de 1,46 % (extrêmes : 0,7 et 3,3 %) de ceux soignés en ambulatoire ; la fréquence des hospitalisations pour EI était en moyenne de 2,1 % (extrêmes : 1,02 et 3,77 %). Dans huit études réalisées entre 2001 et 2007, ces incidences respectives étaient de 11 % (extrêmes : 4,8 et 17 %), 1 % (extrêmes : 0,3 et 1,7 %) et 1,8 % (extrêmes : 0,4 et 3,2 %). La fréquence des organes cibles (peau, digestif) et les médicaments en cause (antibiotiques, vaccins) ont peu changé entre ces deux périodes. Sur 28 alertes portant sur des médicaments utilisés en pédiatrie et émanant des autorités de santé européennes, dont 12 en 2006-2007, les médicaments les plus souvent en cause étaient les AINS, les immunostimulants, la desmopressine intranasale et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

**ÉVOLUTION FAVORABLE :  
UN RÈGLEMENT EUROPÉEN  
POUR FACILITER  
LE DÉVELOPPEMENT  
DES MÉDICAMENTS  
PÉDIATRIQUES**

Le retard dans l'évaluation des médicaments en pédiatrie et la nécessité d'y remédier ont conduit à un règlement européen qui vise à faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique (AMM, mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments sans AMM chez l'enfant). L'expertise scientifique des médicaments pédiatriques est réalisée par un comité pédiatrique au sein de l'Agence européenne du médicament. Au centre du dispositif se situent les Plans d'investigations pédiatriques

(PIP), qui doivent être soumis au Comité pédiatrique avant toute demande d'AMM pour un nouveau médicament, ainsi que pour les demandes d'autorisation de nouvelles formulations ou voies d'administration ou indications pour des médicaments encore couverts par un brevet. Le Comité pédiatrique, soit de sa propre initiative, soit à la demande d'un laboratoire, établit des dérogations. Ces dernières sont octroyées si le médicament n'est « probablement ni efficace, ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique », si la maladie n'existe pas chez les enfants ou si le médicament concerné « ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants ».

Pour les nouveaux médicaments, les firmes pharmaceutiques sont obligées (depuis juillet 2008) de procéder à des travaux de recherche pédiatrique pour chaque médicament élaboré pour les adultes et présentant une utilisation possible chez les enfants. Toute demande d'AMM doit être accompagnée des résultats du PIP. Pour les médicaments déjà autorisés et couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, les firmes doivent fournir (depuis janvier 2009) un PIP lors de toute demande d'autorisation de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques et/ou de nouvelles voies d'administration. Dans toutes ces situations, les laboratoires pharmaceutiques qui conduisent des essais sur la population infantile voient la durée du certificat complémentaire de protection augmentée de six mois.

Pour les médicaments tombés dans le domaine public qui ne sont plus protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, les laboratoires peuvent demander une AMM en vue d'un usage pédiatrique (PUMA pour paediatric-use marketing authorization), et une nouvelle autorisation de commercialisation est accordée avec une protection des données de dix ans. Pour les médicaments orphelins (20 % des maladies rares touchent l'enfant), une « récompense » de deux ans supplé-

mentaires d'exclusivité de marché est accordée si l'information est présente et le développement conforme au PIP.

Les résultats sont encourageants puisque, depuis 2007, date de sa mise en place, le Comité pédiatrique s'est prononcé sur plus de sept cents dossiers présentés à l'Agence européenne du médicament. Aux Etats-Unis, où des mesures analogues (en particulier les six mois d'exclusivité si étude pédiatrique) ont été prises plus qu'en Europe, les essais pédiatriques ont été multipliés par six en cinq ans.

## LA PRESCRIPTION EN PÉDIATRIE

Le médecin a le droit d'appliquer des méthodes nouvelles qu'il juge, en conscience, bénéfiques pour le malade, mais en s'entourant de toutes les précautions nécessaires, en particulier vis-à-vis de la situation « administrative » du médicament telle qu'elle apparaît dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le RCP doit être vérifié dans le *Dictionnaire Vidal* papier de l'année soit, mieux, dans sa version électronique mise à jour en permanence (*Vidal Pro* ou *Vidal Expert*), qui servirait probablement de référence en cas de contestation.

Les médicaments dotés d'une AMM pédiatrique, c'est-à-dire d'une indication, d'une posologie et d'une forme galénique clairement adaptées à l'usage en pédiatrie sont à prescrire en priorité. La question de la pertinence du choix de la prescription en termes de rapport bénéfice/risque, c'est-à-dire que le bénéfice attendu est réel et au moins égal aux alternatives thérapeutiques, doit cependant être posée. En effet, l'AMM signifie seulement que le médicament a un effet dans l'indication citée, mais ne précise pas la quantité de cet effet, ni en valeur absolue, ni par rapport aux alternatives thérapeutiques. Ces comparaisons, sont réalisées par la Commission de la transparence et disponibles sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr>). On y trouve en particulier des « synthèses

d'avis » qui résument en une page facile à lire « l'essentiel », « les données cliniques », « la place dans la stratégie thérapeutique », « le service médical rendu » (SMR) et son amélioration (ASMR). Le SMR correspond à l'intérêt du médicament établi en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. Il peut être important, modéré, faible ou insuffisant ; le SMR détermine le taux de prise en charge du médicament par la collectivité, soit respectivement 65 %, 35 %, 15 % et 0 %. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de 1, amélioration « majeure », à IV amélioration « mineure ». Une ASMR de niveau V signifie l'absence de progrès thérapeutique.

Les médicaments sans AMM pédiatrique sont dépourvus d'une indication, d'une posologie et d'une forme galénique adaptées aux enfants. Leur prescription se fera donc en dehors du cadre de l'AMM, ce que le médecin est libre de faire, en engageant sa responsabilité s'il ne respecte pas les usages thérapeutiques conformes aux données de la science. Le prescripteur doit informer les parents de la situation hors AMM de la prescription. On peut distinguer plusieurs situations :

un médicament est contre-indiqué chez l'enfant en raison d'un risque particulier chez l'enfant (formes solides avant six ans). Une telle contre-indication doit impérativement être respectée, car elle est plus « forte » qu'une contre-indication fondée sur l'absence d'étude pédiatrique (contre-indications avant un âge précis parce que les essais n'ont pas inclus de patients plus jeunes) ;

l'absence de posologie pédiatrique nécessite le « choix » d'une posologie (celle admise par la communauté scientifique pédiatrique) et une surveillance particulière de la tolérance. En l'absence de posologie pédiatrique, la dose initialement choisie est extrapolée de la dose adulte, rapportée au poids ou à la surface corporelle, modulée par le niveau de matu-

ration théorique hépatique et rénal prévisible pour l'âge et par les pathologies associées. Chez le nouveau-né (avant vingt-huit jours), les capacités d'élimination (hépatique et rénale) diminuées et le volume de distribution augmenté nécessitent une dose unitaire proche de celle de l'adulte mais un espacement plus large des doses. On évitera les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, qui exposent à l'ictère nucléaire. Chez le nourrisson (entre un mois et deux ans), le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand nécessitent une dose unitaire plus élevée associée à un intervalle de doses plus court que chez l'adulte ;

l'absence d'indication pédiatrique sous-entend a priori l'absence de démonstration d'efficacité chez l'enfant. Le prescripteur doit donc pouvoir justifier l'intérêt « attendu » du médicament sur des critères scientifiques et pas seulement sur une habitude de prescription ;

l'absence de forme galénique pédiatrique oblige les pharmaciens hospitaliers à sortir du cadre légal en déconditionnant des médicaments destinés à l'adulte afin de reconditionner des unités adaptées à l'enfant, ce qui est source d'erreurs de dose plus ou moins faciles à maîtriser. Les médicaments destinés à l'usage parentéral sont parfois utilisés par voie orale en raison d'une plus grande facilité de fractionnement par rapport aux formes solides. Cette attitude est très aléatoire en l'absence d'étude de biodisponibilité après administration par voie orale des formes injectables ou au minimum de connaissance de la stabilité de la solution en milieu acide (estomac).

Certains médicaments sont dépourvus de mention particulière chez l'enfant (indication, contre-indication, posologie, etc.) mais ont une indication pouvant correspondre à une pathologie pédiatrique. Si la posologie est exprimée en mg/kg, elle est adaptable à l'enfant, ce d'autant que la forme galénique est fractionnable (formes liquides). Si la posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement (sa-

chet de poudre, gélule, comprimé non sécable, etc.), le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant (au risque d'erreur de prescription s'ajoute un risque d'erreur matérielle de dosage).

L'ordonnance doit comprendre, outre le nom et le prénom, le poids et l'âge de l'enfant. La dose est exprimée en mg/kg et en son équivalent en ml s'il s'agit d'une forme liquide. La dose unitaire accompagnée de l'espacement des doses (10 mg toutes les 8 heures) est à privilégier car plus précise que la dose quotidienne accompagnée du nombre de prises (30 mg/24 h en 3 prises). Les abréviations qui portent à confusion seront évitées ( $\mu\text{g}$  plutôt que  $\text{mcg}$  qui peut être confondu avec  $\text{mg}$ ). A l'hôpital, un contrôle de qualité de la transmission et un compte rendu de l'exécution doivent être exigés. Lorsque la voie IV est choisie en néonatalogie, les modalités de dilution seront précisées, les tubulures (0,3 mm de diamètre) et les seringues seront adaptées aux volumes à injecter.

Les prescriptions doivent être formulées avec toute la clarté nécessaire. La rédaction lisible de l'ordonnance évite la confusion lors de la dispensation du médicament et permet à la famille d'exécuter le mieux possible la prescription. L'ordonnance étant un prolongement de la consultation, il faut l'expliquer à la famille du jeune patient, en s'adaptant à son niveau de compréhension et en veillant à sa compréhension. □

#### Pour en savoir plus

- > AUTRET-LECA E., BEAU-SALINAS F., CISSOKO H., JONVILLE-BÉRA A.P. : « Comment ajuster les médicaments aux enfants ? », *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 2003; 17 : 1315-8.
- > CHABROL B. : « Aspects particuliers de la recherche en pédiatrie à plaider auprès des Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) », *Arch Pédiatr.*, 2002; 9 suppl. 1 : 8s-12s.
- > CLAVENNA A., BONATI M. : « Adverse drug reactions in childhood : a review of prospective studies and safety alerts », *Arch. Dis. Child.*, 2009; 94 : 724-8.
- > « Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and request for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies », European Commission, janvier 2007.
- > HOREN B., MONTASTRUC J.L., LAPEYRE-MESTRE M. : « Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2002; 54 : 665-70.
- > IMPICCIATORE P., CHOONARA I., CLARKSON A., PROVASI D., PANDOLFINI C., BONATI M. : « Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients : a systematic review and meta-analysis of prospective studies », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001; 52 : 77-83.
- > « Règlement CE n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 », *Journal officiel de l'Union européenne*, 27 décembre 2006; L378/1-L378/19.
- > SAINT-RAYMOND A., BRASSEUR D., SEIGNEURET N. : « Médicaments chez l'enfant : il est temps d'agir », *Arch. Pédiatr.*, 2005; 12 : 1195-8.
- > WENDLER D.S. : « Assent in paediatric research : theoretical and practical considerations », *J. Med. Ethics*, 2006; 32 : 229-34.

Traitement d'appoint de troubles de la sécrétion bronchique

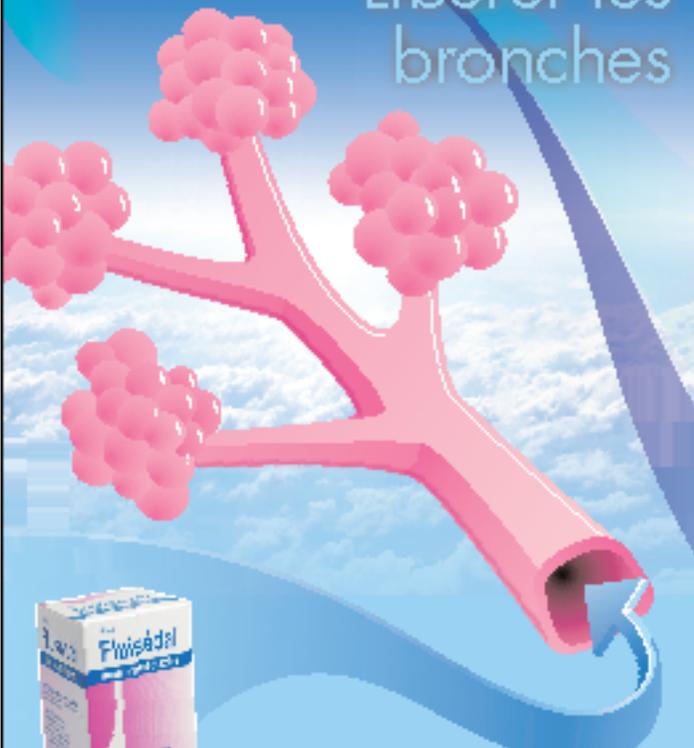
# Toux grasse

# Fluisodal

SANS PROXITHAZINE

Benzocaine de méglumine, Polyorbate 20

## Calmer la toux Libérer les bronches




**FLUISODAL SANS PROXITHAZINE** Sirop : Flacon de 125 ml et de 250 ml. **COMPOSITION** Benzocaine de méglumine anhydre : 2,600 g, Polyorbate 20 : 0,300 g pour 100 ml de sirop. Excipients : arôme caramel, colorant glycochrome E 150, saccharose (3,6 g/càc; 10,8 g/càc), eau purifiée. **INDICATION** Traitement d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Adulte et enfant à partir de 12 ans : 2 à 4 cuillères à soupe/jour. Enfant : 6 à 12 ans : 4 à 8 cuillères à café/jour. 30 mois à 6 ans : 3 à 4 cuillères à café/jour. Enfant de 24 à 30 mois : 1 à 3 cuillères à café/jour. **CONTRE-INDICATION** Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants. **Précaution** (moins de 2 ans) (cf. Mise en garde/Précaution d'emploi). Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse (cf. Grossesse/Allaitement). **MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, GROSSESSE ET ALLAITEMENT, EFFETS INDESIRABLES, PHARMACODYNAMIE, CONDITIONS DE CONSERVATION** : Se référer au site internet de l'Agence ANM 3400933208092 (198807, RCP 23042010) 125 ml ANM 3400933147792 (198807, RCP 23042010) 250 ml. Non remb. Sic. ecc. Laboratoire ELBERTÉ, 18-1-183, rue André Romain, 93300 Aubervilliers. Tél : 01 48 34 75 03.

LABORATOIRES  
ELBERTÉ

ENFANT DE PLUS DE 2 ANS, ADULTE