

Dosage en fonction du poids corporel et de la surface corporelle

Principes du dosage médicamenteux chez les enfants

Verena Gotta, PharmD, PhD; Dr méd. Tatjana Welzel; Prof. Dr méd. Marc Pfister;
Prof. Dr méd. John N. van den Anker

Pädiatrische Pharmakologie & Pharmakometrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Universität Basel, Basel

En pédiatrie, les médicaments sont le plus souvent dosés en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle. Les dosages selon le poids corporel ou la surface corporelle chez les enfants peuvent-ils ainsi simplement être extrapolés à partir des données chez l'adulte? Un dosage en fonction de la surface corporelle est-il plus précis qu'un dosage en fonction du poids corporel? Des particularités liées à l'âge doivent-elles en outre être prises en compte?

Introduction

En pédiatrie, de nombreux médicaments sont dosés en fonction du poids corporel (PC) en mg/kg ou en fonction de la surface corporelle (SC) en mg/m². Cela suggère qu'une prise en compte de la taille sous forme de PC ou de SC est suffisante pour extrapoler des dosages adaptés aux enfants à partir de données obtenues chez l'adulte. Dans la pratique clinique quotidienne, certains médicaments sont préférentiellement administrés en fonction de la SC, d'autres en fonction du PC et d'autres encore à des dosages fixes. Sur la base de données relatives à la croissance, nous savons que les approches de dosage en fonction de la SC ou du PC peuvent ne pas être équivalentes pour tous les groupes d'âge (fig. 1A). Afin d'éviter les surdosages et les sous-dosages chez les enfants, il est indispensable de connaître les particularités pharmacologiques durant l'enfance et de comprendre les principes de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique chez les enfants et les enfants en bas âge (pharmacologie du développement) [1].

Terminologie pharmacologique pertinente

La *pharmacocinétique* (fig. 1B) décrit les processus auxquels un médicament est soumis dans l'organisme après son administration et elle est le plus souvent mesurée en tant que concentration plasmatique en fonction du temps après l'administration de la dose. Parmi les processus pharmacocinétiques pertinents figurent à la fois l'absorption, mais également la distribution, la transformation et la dégradation (métabo-

lisme), ainsi que l'élimination (excrétion). La *clairance médicamenteuse* (capacité d'excrétion/d'élimination) regroupe le métabolisme et l'excrétion et elle est décisive pour la détermination d'une dose d'entretien (fig. 1B). Cela repose sur le fait que la clairance médicamenteuse est dans une large mesure responsable de l'*exposition médicamenteuse* du patient, pour autant que le niveau d'absorption (biodisponibilité) soit constant. L'exposition médicamenteuse est exprimée sous forme d'«area under the curve» (AUC = «aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps»). Dans l'hypothèse d'une biodisponibilité constante, la clairance médicamenteuse, et donc l'exposition, dépend avant tout de l'activité des enzymes hépatiques (activité du cytochrome P450, capacité de conjugaison), du débit sanguin hépatique et de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG]). La *pharmacodynamique* (fig. 1B) s'intéresse à l'action des médicaments dans l'organisme et elle se concentre sur des aspects tels que le profil d'action, les relations dose-effet, le mécanisme d'action et les interactions.

Pharmacologie du développement: particularités pharmacologiques en pédiatrie

En pédiatrie, il existe des processus de développement liés à l'âge et à la taille qui peuvent influencer de manière déterminante la pharmacocinétique et en partie aussi la pharmacodynamique d'un médicament. Ces processus doivent être pris en compte dans la pharmacothérapie [1, 2]. Parmi les processus de développement liés à la taille en pédiatrie figurent la croissance et la taille corporelle, mesurées sous forme de PC ou



Verena Gotta

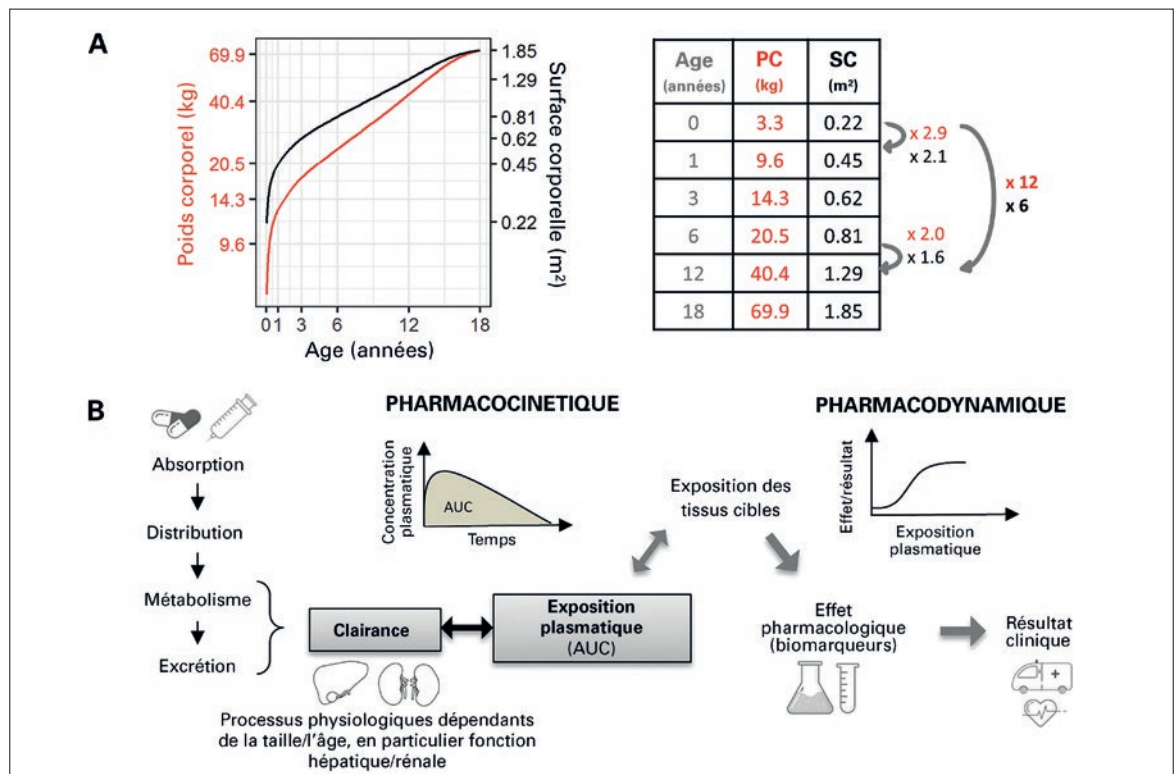


Figure 1: A) Le poids corporel (PC) augmente plus fortement que la surface corporelle (SC) durant l'enfance. Le PC indiqué ou la SC indiquée correspond au 50^e percentile pour les garçons d'après les courbes de croissance. B) La clairance médicamenteuse englobe le métabolisme et l'excrétion et, en tant que paramètre pharmacocinétique, elle détermine de façon décisive l'exposition médicamenteuse (souvent exprimée en tant qu'AUC = « area under the curve » = « aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps »), pour autant que le niveau d'absorption (biodisponibilité) soit constant. La clairance médicamenteuse est sous la dépendance de processus de développement liés à l'âge et à la taille, notamment de la fonction hépatique et rénale, qui devraient être pris en compte lors de la détermination de doses pédiatriques. A l'état d'équilibre, l'exposition plasmatique est proportionnelle à l'exposition des tissus cibles, qui détermine l'effet pharmacologique et donc le résultat clinique.

de SC. Les deux présentent une certaine corrélation par exemple avec la taille du foie/des reins, le débit cardiaque et l'irrigation sanguine des organes, ainsi qu'avec le volume sanguin. Toutefois, ces corrélations ne sont le plus souvent pas linéaires. S'y ajoutent des processus dépendants de l'âge (fig. 1B), tels que la maturation des reins (avant tout au cours des six premiers mois) et l'activité des transporteurs de médicaments [3] (par ex. transporteur d'efflux glycoprotéine P) et des enzymes hépatiques (par ex. enzymes du cytochrome P450 [CYP]). Certains représentants majeurs du CYP, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des médicaments, sont par exemple le CYP3A4 et le CYP2C9. La phénytoïne et les antagonistes de la vitamine K sont métabolisés via le CYP2C9, tandis que le CYP3A4 est responsable du métabolisme des substances principalement métabolisées par voie hépatique, comme, par exemple, la substance modèle midazolam. Une activité semblable à celle chez les adultes est déjà obtenue au cours du premier mois de vie pour le CYP2C9, mais seulement après environ deux ans pour le CYP3A4. Outre ces changements liés à

l'âge au niveau de la clairance médicamenteuse, il peut également y avoir des changements liés à l'âge au niveau de la distribution (rapport masse grasse/masse musculaire, masse hydrique, liaison aux protéines plasmatiques) et de l'absorption (changements du pH et de la motilité gastro-intestinale), mais ils sont moins pertinents pour le choix d'une dose d'entretien pour autant que le niveau d'absorption (biodisponibilité) soit constant. Contrairement à la cinétique, on en sait peu sur les différences pharmacodynamiques liées à l'âge; il est le plus souvent admis que la zone de concentrations thérapeutiques est similaire chez les enfants et chez les adultes [4].

Recommandations posologiques

Au vu de la complexité de la physiologie du développement décrite ci-dessus, on peut comprendre pourquoi il est permis de douter, d'un point de vue pharmacologique, que les dosages de médicaments en pédiatrie qui se basent uniquement sur le PC/la SC permettent d'obtenir des expositions médicamenteuses « bioéqui-

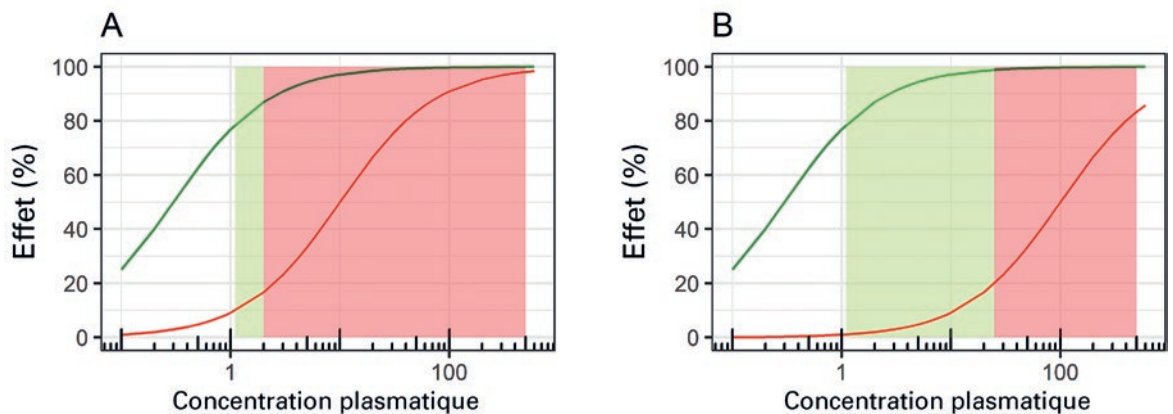


Figure 2: Exemple d'un principe actif (A) à marge thérapeutique étroite (par ex. phénytoïne) et (B) à marge thérapeutique large (par ex. amoxicilline). *Ligne verte:* probabilité de succès thérapeutique («efficacy»). *Ligne rouge:* probabilité d'effets indésirables («safety»). *Surface verte:* zone thérapeutique. *Surface rouge:* zone toxique. Pour l'amoxicilline (B), il est pertinent d'accepter une variabilité plutôt élevée des expositions plasmatiques et de maintenir un dosage le plus simple possible pour une tranche d'âge large. Pour la phénytoïne (A), il convient d'emblée de procéder à un dosage le plus précis possible; en outre, les doses d'entretien devraient être adaptées en fonction de la réponse clinique et du suivi thérapeutique pharmacologique.

valentes» adéquates pour des tranches d'âge larges (c.-à-d. 80–125% de l'exposition d'un adulte pesant en moyenne 70 kg). Toutefois, cela n'est pas nécessairement toujours pertinent dans la pratique clinique et dépend de la marge thérapeutique, de la relation concentration-effet et des possibilités de surveillance/titration (fig. 2).

En règle générale, les recommandations posologiques doivent toujours être aussi simples que possible pour la pratique afin d'éviter les erreurs dans le choix de la dose et le calcul de la dose. Il n'est dès lors pas étonnant que la plupart (environ 63%) des recommandations posologiques pédiatriques soient exprimées en mg/kg de PC et que seule une minorité (environ 2%) des recommandations posologiques soient exprimées en mg/m² de SC. Les recommandations restantes sont soit des dosages fixes, qui sont en majeure partie fonction des catégories d'âge ou de poids, soit des combinaisons exprimées en mg/kg de PC en fonction de la catégorie d'âge et/ou de poids [5]. L'objectif d'un dosage pharmacologique optimisé et praticable doit être de minimiser la variabilité pharmacocinétique interindividuelle et la variabilité pharmacodynamique. En fonction de la pharmacodynamique (relation concentration-effet), il se peut que la variabilité pharmacocinétique (relation dose-concentration) ait une influence plus ou moins grande sur le succès thérapeutique ou la sécurité thérapeutique (fig. 2).

Dosage en fonction du poids ou de la catégorie de poids

Un dosage en mg/kg de PC pour une tranche d'âge large est souvent à l'origine d'un sous-dosage chez les enfants les plus jeunes, en particulier entre l'âge de 1 et

3 ans. Cela est dû au fait que la clairance médicamenteuse n'augmente souvent pas de façon linéaire avec le poids. L'allométrie évalue les relations entre la taille (mesurée par le PC comme indicateur de substitution) et les processus biologiques et physiologiques. Il a pu être montré que de nombreux processus se déroulaient de façon plutôt linéaire sur une échelle logarithmique. Sur cette échelle logarithmique, les processus temporels présentent une pente plate (par ex. fréquence cardiaque, fréquence respiratoire: bonne corrélation avec le PC^{0,25}) et les processus influençant la clairance présentent une pente plus raide (par ex. métabolisme de base, débit cardiaque, DFG, volume des reins/du foie: bonne corrélation avec le PC^{0,75}). Représenté sur une échelle normale, cela se traduit par une relation non-linéaire entre le PC et la clairance (fig. 3).

Il est intéressant de noter que le DFG semble être mieux corrélé avec le PC^{0,75} qu'avec la SC pour une tranche d'âge large [2]. Les dosages en mg/kg de PC sont par exemple aussi privilégiés pour des raisons pratiques par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et par SwissPedDose (cf. section «Perspectives») pour de nombreux médicaments (par ex. antibiotiques, tels que l'amoxicilline, le sulfaméthoxazole-triméthoprime, la céfuroxime), bien que ces dosages médicamenteux ne soient pas «bioéquivalents» d'un point de vue pharmacologique pour une tranche d'âge large (fig. 3). Cela est partiellement compensé par la mention d'un dosage ou d'une gamme de doses autorisant un dosage en mg/kg de PC plus élevé chez les jeunes enfants par rapport aux adolescents et aux adultes. Ces dosages sont souvent valables (mais pas toujours [6]) jusqu'à l'âge de 12 ans ou jusqu'à environ 40 kg. Il

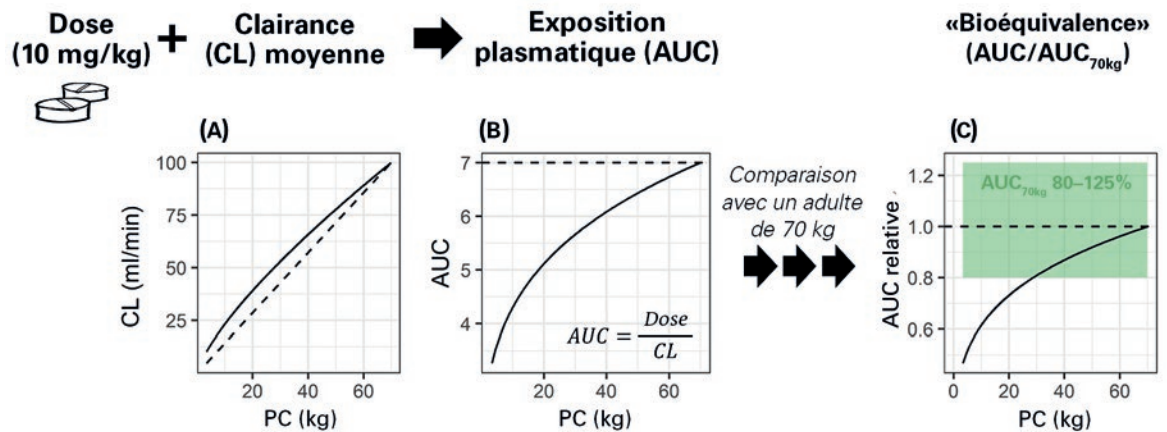


Figure 3: A) La clairance médicamenteuse (CL) évolue le plus souvent de façon non-linéaire (—), et non pas linéaire (- - -), avec le poids corporel (PC). A dosage identique en fonction du PC (10 mg/kg dans l'exemple), (B) l'exposition plasmatique («area under the curve» [AUC]) est en conséquence plus faible chez les jeunes enfants que chez les adultes. C) Selon les critères de la bioéquivalence (surface verte: 80–125% de l'exposition chez les adultes AUC_{70kg} = «équivalent»), un sous-dosage devrait fréquemment être escompté en cas de poids <30 kg (c.-à-d. chez les enfants de <10 ans). Cette extrapolation ne vaut le plus souvent pas pour les nouveau-nés et les nourrissons.

convient dès lors de veiller, notamment chez les enfants en surpoids et obèses, à ce que la dose adulte ne soit pas dépassée. La question de savoir si cela est pertinent d'un point de vue pharmacologique est toutefois sujette à caution [7] et doit toujours faire l'objet d'un examen critique au cas par cas. Malheureusement, les études ayant évalué la pharmacocinétique chez les enfants en surpoids sont rares à l'heure actuelle [8].

Dosage en fonction de la surface corporelle

Sous l'angle de la physiologie du développement, un dosage en mg/m^2 de SC est avant tout judicieux pour les substances dont la clairance dépend de processus linéairement corrélés avec la SC. C'est par exemple le cas pour les substances éliminées par voie rénale (par ex. amoxicilline, méthotrexate), mais aussi pour les médicaments qui sont principalement métabolisés via l'enzyme CYP2D6 (comme par ex. le tramadol et certains psychotropes) ou pour ceux qui sont métabolisés par glucurono-conjugaison (comme c'est le cas pour la morphine ou le lorazépam) [9]. Dans la pratique, cette approche de dosage, qui est certes pertinente d'un point de vue physiologique mais qui est complexe et associée à un risque d'erreurs, est uniquement utilisée pour les médicaments avec une marge thérapeutique étroite et une absence de possibilité de titration (par ex. méthotrexate). La SC augmente de façon non-linéaire avec le PC, mais il existe cependant une bonne corrélation avec le $PC^{0.66}$. Ainsi, un dosage en mg/m^2 de SC corrige/surcorrige en partie les sous-dosages relatifs chez les jeunes enfants qui résulteraient d'un dosage en mg/kg de PC (fig. 3). L'inconvénient est toutefois que les calculs de dose en fonction de la SC sont

plus complexes et donc aussi plus sujets aux erreurs, car la SC doit être calculée à partir du PC et de la taille. D'après la formule de Mosteller, la SC correspond à $[taille (cm) \times PC (kg)/3600]^{0.5}$, mais il existe néanmoins différentes formules de calcul. Historiquement, le dosage en fonction de la SC semble avant tout avoir été utilisé dans le domaine de l'oncologie. La validité générale de cette approche pour tous les agents chimiothérapeutiques est cependant critiquée, car c'est uniquement pour une partie des agents chimiothérapeutiques que la SC est pertinente pour la variabilité interindividuelle de la clairance médicamenteuse, qui à son tour est importante pour l'exposition médicamenteuse/AUC. Par contre, pour bon nombre d'agents chimiothérapeutiques, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la clairance et la SC [10]. Pour les médicaments biologiques également, il semble impossible d'émettre une recommandation posologique générale en fonction du PC ou de la SC. Dans les études pharmacocinétiques, certains médicaments biologiques ont présenté une bonne corrélation avec la SC, d'autres ont présenté une bonne corrélation avec le PC, et d'autres encore n'ont présenté une corrélation ni avec le PC ni avec la SC [11].

Dosage fixe en fonction de l'âge

Les relations décrites ci-dessus entre le PC/la SC et la clairance médicamenteuse ne s'appliquent généralement pas pour les nouveau-nés et elles s'appliquent uniquement de façon limitée pour les nourrissons (ce qui se reflète par exemple dans de plus faibles recommandations de dosage du paracétamol exprimées en mg/kg de PC chez les nouveau-nés). En fonction du

métabolisme et du mécanisme de la clairance médicamenteuse, les processus de maturation liés à l'âge jouent un rôle plus important que les processus de développement liés à la taille jusqu'à l'âge d'environ six mois ou même jusqu'à l'âge de deux ans [1, 2, 9]. Par conséquent, avant l'âge de deux ans, il est souvent difficile de prédire si un médicament devrait être administré à un dosage plus faible ou même plus élevé que chez les enfants plus âgés, et ce indépendamment du fait que l'on utilise un dosage en fonction de la SC ou du PC ou un dosage fixe. Les dosages fixes en mg pour les différentes catégories d'âge présentent l'avantage d'être associés à un risque d'erreur moindre, car ils ne nécessitent pas de calculs de dosage et d'arrondis. De même, il n'est pas nécessaire de connaître le poids actuel ou en plus la taille. Les dosages fixes en mg sont néanmoins le plus souvent associés à une variabilité pharmacocinétique plus élevée, si bien que des dosages identiques conduisent à des expositions médicamenteuses différentes.

Autres approches de dosage

Même une adaptation de la dose en fonction de l'âge, du poids ou de la SC ne permet pas de contrôler complètement la variabilité pharmacocinétique. Par conséquent, il est essentiel de procéder à des adaptations individuelles de la dose pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Ces adaptations de la dose peuvent se baser sur des observations de l'évolution clinique (par ex. absence de crises en cas d'épilepsie, absence de signes cliniques d'inflammation en cas de maladies inflammatoires chroniques), sur les résultats d'examens (électroencéphalogramme sans particularités, bonne mobilité articulaire, échographie normale), ou encore sur une surveillance de laboratoire (INR en cas d'anticoagulation, paramètres inflammatoires en cas d'infections ou de maladies inflammatoires chroniques), ou sur une combinaison de l'observation de l'évolution clinique, d'examens et d'analyses de laboratoire. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP, «therapeutic drug monitoring») représente une particularité de la surveillance de laboratoire. Le STP consiste à mesurer les concentrations de médicament sous forme de concentrations résiduelles et/ou maximales dans le plasma. Cette approche permet de comparer les concentrations de médicament obtenues avec le dosage actuel par rapport aux concentrations de référence visées et de procéder à une correction ultérieure de la variabilité pharmacocinétique/pharmacodynamique par un ajustement individuel du dosage. Pour de nombreux médicaments, en particulier pour ceux ayant une marge thérapeutique étroite et ceux pour lesquels les possibilités de mesure directe

précoce du succès thérapeutique ou du risque thérapeutique sont insuffisantes, le STP représente une approche établie dans la pratique clinique de routine. De plus en plus de «clinical decision support (CDS) tools» seront développés et utilisés pour l'adaptation des dosages sur la base des concentrations de médicament ou de biomarqueurs [12] (par ex. <http://tdmx.eu> ou www.ezechiel.ch). Leur utilisation permet de réaliser des calculs de dosage individuels complexes sur le plan pharmacologique via des modèles informatiques mathématiques-statistiques [13]. Ces outils peuvent par exemple aussi être utilisés face à des problématiques complexes, telles que le calcul de la dose de médicament chez les patients sous hémodialyse [14, 15]. Sur le plan pharmaceutique, il existe par ailleurs des «CDS tools» qui aident à calculer sans erreur les dosages individuels en fonction de l'âge et du poids (par ex. www.pededose.ch, autrefois [Kindersdosierungen.ch](http://www.Kindersdosierungen.ch)).

Perspectives

Émettre une recommandation posologique optimale qui soit efficace et sûre en pédiatrie est un exercice d'équilibriste, qui doit d'une part tenir compte des processus complexes de pharmacologie du développement et d'autre part être praticable et simple à appliquer dans la pratique clinique quotidienne. Tous les principes de dosage établis ont des avantages et des inconvénients. Il convient d'évaluer individuellement pour chaque médicament quelle stratégie de dosage pédiatrique est la plus pertinente sur le plan physiologique et pharmacocinétique, c.-à-d. réduit la variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Cet optimum théorique ne doit pas nécessairement se refléter dans les recommandations de dosage établies, pour lesquelles d'autres aspects, tels que la pharmacodynamique, la marge thérapeutique, la praticabilité, la propension aux erreurs et les possibilités de titration, sont pris en compte.

Pour de nombreux médicaments plus anciens, l'influence de l'âge et de la taille sur la pharmacocinétique n'a pas été évaluée de façon systématique pour les enfants, si bien que de nombreux médicaments étaient et sont toujours utilisés en «off-label» à différents dosages en pédiatrie. Pour les médicaments plus récents, les obligations réglementaires, comme par exemple la règle («FDA Pediatric Rule») émise en 1997/1998 par la «Food and Drug Administration» (FDA) américaine faisant office de pionnier à l'échelle internationale, et les incitations économiques devraient conduire à ce que la pharmacologie du développement soit mieux étudiée. Des bases juridiques et incitations correspondantes ont été établies en 2007 dans l'Union Européenne («Pedia-

tric regulation») et en 2013 en Suisse («plan d'investigation pédiatrique») obligatoire dans le projet de révision de la Loi sur les produits thérapeutiques qui est en vigueur depuis 2018, réduction des émoluments applicables aux nouvelles autorisations et aux modifications importantes pour les médicaments dont l'indication est exclusivement pédiatrique). L'objectif est que des dosages pédiatriques vérifiables puissent être listés dans l'autorisation officielle, même parfois longtemps après l'autorisation chez les adultes. Malgré ces mesures, de nombreux médicaments récents, en particulier pour les maladies rares, sont aujourd'hui encore utilisés en «off-label» en pédiatrie avec des connaissances pharmacocinétiques pédiatriques maigres voire nulles. Dans la mesure où la justification de dosages pédiatriques officiels est en partie confuse sur le plan scientifique, divers avis et propositions ont été émis à l'échelle internationale et nationale concernant les dosages pédiatriques. En Suisse, des experts de différentes spécialités ont uni leurs forces depuis 2013 afin d'harmoniser les recommandations posologiques pédiatriques à l'échelle nationale (association SwissPedDose: www.swisspeddose.ch) et de les mettre à disposition (banque de données: <https://db.swisspeddose.ch>). Le projet est mandaté et financé par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), sur la base de la Loi sur les produits thérapeutiques révisée (LPTh 2018, article 67a). Grâce aux connaissances acquises ces dernières années et décennies s'agissant des processus pharmaco-

cinétiques liés à l'âge [1], des «modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie» sont de plus en plus utilisés pour la prédiction de dose dans le développement des médicaments et la recherche [16, 17]. Par ailleurs, des modèles informatiques «pharmacométriques» semi-mécanistiques sont également utilisés pour l'optimisation des dosages pédiatriques [18]. Toutefois, on en sait encore peu sur le caractère dépendant de l'âge des processus pharmacodynamiques, car cet aspect est souvent difficile à évaluer (par ex. mesures dépendantes de l'âge de l'efficacité). De même, pour de nombreux médicaments, les données pédiatriques relatives à la pharmacocinétique dans les différents groupes d'âge sont encore rares voire inexistantes. Des évaluations systématiques des autorisations récentes de médicaments ont cependant montré que les adolescents peuvent souvent être bien traités au moyen des dosages pour les adultes [6] (comme c'est déjà par ex. courant pour les antalgiques tels que le paracétamol et l'ibuprofène) et qu'une extrapolation linéaire sur la base du PC n'est souvent pas judicieuse chez les enfants plus jeunes [19]. A l'avenir, il faut espérer qu'une pharmacothérapie personnalisée, sûre et praticable sera possible en pédiatrie grâce (a) à des efforts de recherche accrus et ciblés (par ex. en Suisse dans le cadre du SwissPedNet, www.swisspednet.ch, et de la sous-unité SwissPedPha, qui est dirigée par le département de pharmacologie clinique pédiatrique de Bâle), (b) à l'extension des connaissances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques et des modèles informatiques, (c) ainsi qu'à la propagation et au perfectionnement des «CDS tools» informatisés.

Correspondance:
Verena Gotta, PharmD, PhD
Pädiatrische Pharmakologie
und Pharmakometrie
Universitäts-Kinderspital
beider Basel,
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel
[verena.gotta\[at\]ukbb.ch](mailto:verena.gotta[at]ukbb.ch)

L'essentiel pour la pratique

- Il est nécessaire d'évaluer individuellement pour chaque médicament quelle stratégie de dosage pédiatrique est la meilleure (c.-à-d. réduit la variabilité pharmacocinétique interindividuelle).
- Le dosage en fonction de la surface corporelle présente des avantages en termes de précision de dosage par rapport au dosage en fonction du poids corporel uniquement pour quelques rares médicaments. Plus une recommandation posologique est simple, plus elle est praticable et moins elle est source d'erreurs.
- Les adolescents (12–18 ans) peuvent souvent être traités au moyen des doses pour adultes.
- Les enfants âgés de >2 ans (mais <10–12 ans) nécessitent souvent une dose en mg/kg plus élevée que les adultes et les adolescents pour atteindre une concentration efficace similaire.
- Chez les enfants en bas âge de <2 ans, et en particulier chez les nourrissons (c.-à-d. <1 an), une dose en mg/kg nettement plus élevée ou au contraire nettement plus faible que chez les adultes et les enfants plus âgés peut être nécessaire, dépendant du médicament; il convient généralement de procéder à un dosage très prudent chez les prématurés et chez les nouveau-nés (<4 semaines) en raison d'une fonction rénale/hépatique immature.

Remerciements

Nous remercions le Dr Martin Cremer pour la relecture critique du manuscrit en termes de pertinence clinique et de compréhensibilité.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références clés

- 1 van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58 Suppl 10:S10–S25.
- 2 Anderson BJ, Holford NHG. Understanding dosing: Children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child*. 2013;98(9):737–44.
- 4 Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1242–9.
- 16 Bouzom F, Walther B. Pharmacokinetic predictions in children by using the physiologically based pharmacokinetic modelling. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(6):579–87.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08771>.