

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant

Rapport fait à la demande de l'Afssaps

Décembre 2006

Rapporteur :

C. Pulce (CAP Lyon) ; tél. 04 72 11 93 95 ; mél : corine.pulce@chu-lyon.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor), Michel Mallaret (CEIP de Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Fernand Widal).

Contribution

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le GT médicament
- validé par la cellule opérationnelle
- validé par le comité de coordination de toxicovigilance

Diffusion

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS.

Mise en ligne sur le site internet de l'association des centres antipoison et de toxicovigilance : <http://www.centres-antipoison.net/>

Sommaire

1. Introduction	4
2. Première approche : analyse critique de l'article américain ayant conduit à ces recommandations	4
Introduction	4
Interactions	4
Critère de choix du contenu en alcool des médicaments destinés à l'enfant	4
Éthanolémie.....	4
Volume acceptable	5
En résumé	5
3. Deuxième approche : réflexions concernant l'intoxication aiguë, à partir du calcul de l'alcoolémie théorique	5
A - Enfant hors groupe à risque.....	6
Pour les produits ayant un titre alcoolique à 5% (produit OTC).....	6
Pour les produits ne devant pas entraîner une alcoolémie > 0,25 g/L.....	7
B - Groupes à risque.....	8
C - Utilisation chronique	8
4. Troisième approche : expérience clinique.....	8
5. Recommandations	9
A - Propositions.....	9
B - Applicabilité de la mesure	9
Produit à prescription médicale facultative à 5% et alcoolémie maximum à 0,125 g/L....	9
Produit ayant un titre alcoolique de plus de 5%	10
6. Bibliographie.....	11
7. Annexe : saisine	12

1. Introduction

La cellule Homéopathie de l'AFSSAPS a sollicité le Groupe de travail « médicaments » de la cellule opérationnelle de toxicovigilance afin qu'une réflexion soit engagée sur la détermination de seuils de sécurité de l'éthanol, dont l'innocuité serait démontrée, pour les solutions buvables administrées à l'enfant. La saisine est jointe en annexe.

En effet, des dizaines de dossiers de demandes d'AMM en homéopathie sont bloqués depuis plus de 2 ans, en sursis à statuer, dans l'attente de l'évaluation de la toxicologie de l'éthanol dans les solutions buvables chez l'enfant.

Actuellement aucun guideline européen ne propose chez l'enfant de seuils d'éthanol qui soient justifiés au niveau toxicologique.

Seule la FDA a proposé une base de travail dans ce domaine, présentée par l'American Academy of pediatrics, en 1984 (1).

2. Première approche : analyse critique de l'article américain (1) ayant conduit à ces recommandations

Les points intéressants abordés dans cet article sont notés ; ils sont complétés par quelques autres points qu'il paraît utile de prendre en compte :

Introduction

- Le nombre de préparations sur le marché aux USA dépassaient en 1984, date de l'article, les 700 ; la situation en France est à éclaircir.

- Les concentrations s'étalent de 0,3 à 68%¹ aux USA ; en France, elles atteignent 90% (Stérogyl®).

- Le risque des ingestions aiguës, aussi bien que celui des expositions par le biais d'un traitement est à prendre en compte ; c'est ce qui est repris dans les recommandations 5) et 6) de l'article.

Interactions

Les éventuelles interactions avec d'autres médicaments ou des pathologies pré-existantes doivent être considérées :

- Prise en compte de l'utilisation de plusieurs médicaments contenant de l'alcool ;

- Modification de cinétique, avec comme conséquence possible : modification de la résorption, diminution du métabolisme d'autres médicaments, modification du métabolisme, diminution de l'élimination, accumulation de métabolite ;

- Modification dynamique avec possible sommation d'effets sur le système nerveux central, lors de l'utilisation concomitante de médicaments à activité psychotrope ;

- Risque d'effet antabuse en association avec certains médicaments (moxalactam, métronidazole, sulfonamides, chloramphénicol...);

- Interaction avec une pathologie préexistante ; cet aspect n'est pas évoqué dans l'article.

Critère de choix du contenu en alcool des médicaments destinés à l'enfant

Les données concernant l'intoxication aiguë de l'enfant sont éparpillées ; celles concernant l'intoxication chronique sont inexistantes. On peut noter que la clairance serait plus rapide chez l'enfant.

Éthanolémie

- Les concentrations sanguines d'éthanol pouvant induire des effets neurologiques et des décès sont controversées. PoisindexTM rapporte une dose létale à 3 g/kg chez l'enfant, mais des décès pourraient survenir à des doses moindres ;

- Les effets neurologiques (diminution du temps de réaction, incoordination motrice...) sont dits être observés usuellement pour des alcoolémies de l'ordre de 1 g/L², mais ont été rapportés pour des concentrations aussi basses que la dizaine de milligrammes par litre.

¹ Le titre alcoolique est exprimé dans ce document en pourcentage par volume ; il est noté « % »

² Toutes les unités de concentrations d'éthanol dans le sang ont été converties pour des raisons d'homogénéité en g/L.

En se basant sur ces données, un seuil d'éthanolémie de 0,25 g/L ne devant pas être dépassé à la suite de l'absorption d'une dose unique de médicament contenant de l'alcool a été établi arbitrairement. Puis un calcul théorique a permis aux auteurs de constituer un tableau estimant les volumes et concentrations susceptibles d'entraîner cette alcoolémie chez l'enfant de 12 kg et plus.

Volume acceptable

Partant de la dose létale du Poisindex™ de 3 g/kg, les auteurs ont calculé le volume qui pourrait induire ce risque, sans tenir compte des interactions, chez l'enfant de 12 kg et plus. Ils utilisent pour ces calculs un volume de distribution de 0,6 L/kg.

Partant de ces données, les recommandations proposées par la FDA sont les suivantes :

- L'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant ;
- Néanmoins si l'éthanol est indispensable pour solubiliser les principes actifs, les recommandations suivantes sont faites :
 - 1°) Les produits OTC³ en solution ne doivent pas contenir plus de 5% d'éthanol ;
 - 2°) Les enfants de moins de 6 ans sous traitement par produit OTC contenant de l'alcool doivent être suivis par un médecin ;
 - 3°) La quantité d'alcool dans tout médicament ne devrait pas produire une concentration sanguine en éthanol supérieure à 0,25 g/L après une administration unique ;
 - 4°) Un intervalle approprié entre 2 médications doit être respecté afin d'éviter l'accumulation ;
 - 5°) Le volume total en éthanol du médicament doit être le plus raisonnable possible pour prévenir une intoxication accidentelle à dose potentiellement létale ;
 - 6°) Des bouchons de sécurité seront recommandés pour des médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5%.

En résumé

Cet article mentionne des situations à risques :

- . Utilisation de plusieurs médicaments contenant de l'alcool ;
- . Somme d'effets ;
- . Effet antabuse.

Cet article mentionne le manque de données en terme :

- . D'intoxication chronique ;
- . Des concentrations sanguines d'éthanol induisant des effets neurologiques.

Cet article ne mentionne pas certains risques comme l'interaction avec une pathologie préexistante.

Les auteurs établissent arbitrairement 0,25 g/L comme étant le niveau de l'éthanolémie à ne pas dépasser en dose unique. Ils ne tiennent pas compte des utilisations répétées voire prolongées. Tous les calculs sont établis pour l'enfant à partir de 2 ans, 12 kg. L'âge de l'enfant auquel s'applique cette recommandation n'est pas précisé, de même que l'intervalle entre les prises, et la quantité totale « raisonnable » (par conditionnement).

3. Deuxième approche : réflexions concernant l'intoxication aiguë, à partir du calcul de l'alcoolémie théorique

L'alcoolémie théorique peut être calculée selon l'équation de pharmacocinétique classique qui lie la quantité absorbée, la concentration plasmatique et le volume de distribution. L'hypothèse forte qui est faite est une résorption totale et instantanée. On considère usuellement que ce mode de calcul de l'alcoolémie théorique est majorant par rapport à l'alcoolémie réelle.

$$\text{Alcoolémie théorique (AT)} = \frac{\text{mL ingérés} \times \text{degré} \times \text{densité}}{\text{Vd} \times 100 \times \text{poids (kg)}} = \frac{\text{mL ingérés} \times \text{degré} \times 0,8}{0,7 \times 100 \times \text{poids(kg)}}$$

Où : Vd = Volume de distribution ; degré = titre alcoolique en % ; densité = densité de l'alcool

³ Délivrables sans ordonnance

Si certains auteurs utilisent historiquement des volumes de distribution autour de 0,5 L/kg chez la femme et 0,6 L/kg chez l'homme, une publication récente détermine le volume de distribution chez les sujets non alcooliques à 0,64 L/kg chez la femme et de 0,72 L/kg chez l'homme (2). Les données chez l'enfant sont pauvres, le volume de distribution retenu dans une publication concernant une intoxication aiguë chez un enfant de 7 mois était de 0,75 L/kg (3).

A - Enfant hors groupe à risque

Pour les produits ayant un titre alcoolique à 5% (produit OTC)

- Calcul des quantités en millilitre entraînant respectivement une alcoolémie théorique (AT) à 0,125, 0,25, 0,50 et 1 g/L.

$$\text{mL ingérés} = \frac{\text{AT} \times 0,7 \times 100 \times \text{poids(kg)}}{\text{Degré} \times 0,8}$$

AT = 0,125 g/L	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Quantité (mL)	5,5	10,9	21,9	32,8	43,8	54,7
Masse alcool (g)	0,220	0,436	0,876	1,3	1,7	2,2

AT = 0,25 g/L	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Quantité (mL)	10,9	21,9	43,8	65,6	87,5	109,4
Masse alcool (g)	0,436	0,876	1,7	2,6	3,5	4,4

AT = 0,50 g/L	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Quantité (mL)	21,9	43,8	87,5	131,3	175,0	218,8
Masse alcool (g)	0,876	1,7	3,5	5,3	7	8,8

AT = 1,00 g/L	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Quantité (mL)	43,8	87,5	175,0	262,5	350,0	437,5
Masse alcool (g)	1,7	3,5	7	10,5	14	17,5

AT : alcoolémie théorique.

Pour des solutions à 5% :

- Seul l'enfant de petit poids (moins de 5 kg) est susceptible d'avoir une alcoolémie de l'ordre de 0,125 g/L pour une quantité ingérée faible (moins de 10 mL) ;
- Une quantité de moins de 30 mL pourrait induire une alcoolémie de 0,25 g/L chez un enfant de moins de 7 kg, et de 0,50 g/L chez un enfant de moins de 3,5 kg ;
- Une erreur thérapeutique avec un sirop titrant à 5% et dont la posologie serait de 10 mL chez l'enfant de 5 kg (alcoolémie théorique < 0,125 g/L) induirait une alcoolémie théorique de 0,342 g/L si l'erreur porte sur l'ingestion de 30 mL au lieu de 10 mL ;
- Seule l'ingestion accidentelle d'une quantité supérieure à 50 mL serait de nature à entraîner une alcoolémie supérieure à 0,5 g/L chez l'enfant de plus de 6 kg, et des quantités proches de 50 mL seraient nécessaires pour atteindre 1 g/L chez un nouveau né de petit poids. L'ingestion accidentelle autre que l'erreur thérapeutique est peu plausible aux âges correspondants usuellement à ces poids.

• **Comparaison avec le guideline excipients à effets notoires (European commission, notice to applicant, ENTR/F2/BL D(2003) July 2003 "excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use).**

name	route of administration	threshold	information for the package leaflet	comments
ethanol	oral and parenteral	less than 100 mg per dose	This medicinal product contains small amounts of ethanol (alcohol), less than 100 mg per <dose>	This statement is to provide reassurance to parents and children concerning the low levels of alcohol in the product
		100 mg – 3 g per dose	This medicinal product contains ... vol % ethanol (alcohol), i.e. up to ... mg per dose, equivalent to ... ml beer, ... ml wine per dose. Harmful for those suffering from alcoholism. To be taken into account in pregnant of breast-feeding women, children and high-risk groups such as patients with liver disease, or epilepsy.	The package leaflet should give the equivalent volume of beer and wine, nominally calculated assuming 5% vol and 12 % vol ethanol, respectively. Separate warning statements may be needed in different parts of the PL
		3 g per dose	This medicinal product contains ... vol % ethanol (alcohol), i.e. up to ... mg per dose, equivalent to ... ml beer, ... ml wine per dose. Harmful for those suffering from alcoholism. To be taken into account in pregnant of breast-feeding women, children and high-risk groups such as patients with liver disease, or epilepsy. The amount of alcohol in this medicinal product may alter the effects of other medicines The amount of alcohol in this medicinal product may impair your ability to drive or use machines	

mL ingérés X degré X 0,8*

Sur la base de la formule : Alcoolémie théorique (AT) = -----

0,7 X 100 X poids(kg)

* = 100 x quantité d'alcool en g

âge / poids (kg)	alcoolémie théorique pour une quantité d'alcool ingérée par dose de :	
	100 mg	3 g
naissance / 2,5	0,05 g/L	1,7 g/L
< 6 mois / 5	0,03 g/L	0,8 g/L
< 18 mois / 10	0,01 g/L	0,43 g/L
4 ans / 15	0,009 g/L	0,28 g/L
6 ans / 20	0,007 g/L	0,21 g/L
8 ans / 25	0,006 g/L	0,17 g/L

En rouge : supérieur à la limite de 0,25 g/L

Commentaires

La relation dose / exposition est cohérente avec les recommandations indiquées dans le guideline des excipients à effets notoires, malgré la différence de poids enfants / adultes (limites plutôt drastiques pour les adultes).

Pour les produits ne devant pas entraîner une alcoolémie > 0,25 g/L

Calcul du titre alcoolique entraînant une alcoolémie à 0,25 g/L, si la posologie par prise est respectivement de 1 mL (environ 30 gouttes), 5 mL, 10 mL et 15 mL.

Titre alcoolique = $\frac{AT \times 0,7 \times 100 \times \text{poids(kg)}}{\text{mL} \times 0,8}$

Poso = 1 mL (env 30 gouttes)	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	54,7	109,4	218,8	328,1	437,5	546,9

Poso = 5 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	10,9	21,9	43,8	65,6	87,5	109,4

Poso = 10 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	5,5	10,9	21,9	32,8	43,8	54,7

Poso = 15 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	3,6	7,3	14,6	21,9	29,2	36,5

- Pour des médicaments utilisés sous forme de gouttes, 1 mL, soit environ 30 gouttes, induira une alcoolémie à 0,25 g/L chez un enfant de petit poids, si elle est concentrée (au delà de 50%). Pour mémoire le Valium® solution titre à 38,6% (posologie de 0,5 mg/kg, soit 1,25 mg/2,5 kg, soit moins de 4 gouttes). Seule une erreur thérapeutique pourrait induire une telle alcoolémie, et le risque pour un tel surdosage serait celui de l'intoxication par benzodiazépines. Dès 5 kg, cette occurrence ne peut survenir (titre alcoolique supérieur 100%).

- Pour les produits dont la posologie est de 5 ou 10 mL, il faudra des produits titrant à 10 à 20% pour donner des alcoolémies théoriques à 0,25 g/L chez des enfants de moins de 10 kg.

- Si la posologie est de 15 mL, un médicament titrant à 7,5% sera susceptible d'entraîner cette alcoolémie théorique chez un enfant de 5 kg et à 15% pour un enfant de 10 kg.

- Une erreur thérapeutique avec un sirop titrant à 20% et dont la posologie serait de 5 mL chez l'enfant de 5 kg (alcoolémie théorique 0,25 g/L) induirait une alcoolémie théorique de 0,75 g/L si l'erreur était de 15 mL au lieu de 5 mL.

L'ingestion accidentelle de 100 mL d'un médicament titrant à 20% induirait une alcoolémie proche 2,50 g/L chez un enfant de 10 kg. Pour mémoire les produits sous forme de gouttes sont habituellement commercialisés sous de petits volumes. Certains sirops, eux, peuvent être commercialisés en flacons de plus de 100 ml, ces sirops sont usuellement sucrés pour faciliter l'ingestion dans le cadre de la thérapeutique. Le surdosage accidentel chez l'enfant reste plausible.

B - Groupes à risque

Les données chez l'enfant sont inexistantes. On pourrait considérer que les enfants épileptiques et les enfants dénutris constituent des groupes à risques.

C - Utilisation chronique

De même, il n'existe pas de données chez l'enfant quant au retentissement lié à l'utilisation au long court de médicaments contenant de l'éthanol. De façon intuitive, induire une alcoolémie à 0,25 g/L de façon répétée et prolongée, chez un enfant en bas âge, du fait d'un excipient, semble difficile à justifier.

4. Troisième approche : expérience clinique

Le CAP de Lyon n'a pas en mémoire de cas récent d'intoxication alcoolique, qu'il soit d'origine accidentelle ou liée à une erreur thérapeutique, dont la cause serait un excipient médicamenteux. Les intoxications alcooliques chez l'enfant de moins de 3 ans sont habituellement le fait d'alcools sucrés au goût agréable (punch par exemple). Une publication de 1978 (4) relate une intoxication éthylique grave chez un enfant de 18 mois, l'alcoolémie était à 1,02 g/L 6 heures après l'utilisation d'Hémineurine® en perfusion, qui avait amené une dose totale de 28 g d'éthanol.

Les recommandations s'appliquent à des produits existants, ainsi qu'aux futurs produits. Il faut donc prendre en compte la limite supérieure des recommandations, même si à l'heure actuelle les médicaments existants ne semblent pas atteindre cette limite.

De plus, il paraît difficile de s'abstraire du contexte actuel concernant l'alcool dans deux domaines, alcoolémie médicolégal chez le conducteur et alcoolisation zéro chez la femme enceinte.

Par ailleurs, chez l'adulte, des effets neurocomportementaux ont été rapportés à partir de 0,250 g/L.

Les pédiatres consultés n'ont pas de protocole pour l'intoxication éthylique chez le petit enfant, basé spécifiquement sur l'éthanolémie. Ils n'ont pas le sentiment d'avoir vu passer des discussions et ou consensus en pédiatrie.

5. Recommandations

Par principe, l'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant.

Si l'éthanol est indispensable pour solubiliser les principes actifs, on ne peut exclure qu'une exigence de suppression totale de cet excipient à effet notoire pourrait aboutir à son remplacement par un excipient dont la toxicité pourrait être moins connue, dont la moindre dangerosité ne serait peut être pas établie, et pour lequel on pourrait ne pas disposer d'un dosage aussi facilement disponible que la mesure de l'éthanolémie.

A - Propositions

Par principe, l'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant.

Néanmoins, si l'éthanol est indispensable pour solubiliser des principes actifs, les recommandations suivantes sont faites :

1. Les médicaments de prescription médicale facultative à visée pédiatrique doivent avoir une concentration d'éthanol limitée à 5% et / ou la quantité d'éthanol dans tous les médicaments ne devrait pas produire après une administration unique une concentration sanguine en éthanol supérieure à 0,125 g/L.

2. Le volume total en éthanol du médicament doit être adapté de façon à ce que lors d'une intoxication accidentelle chez l'enfant, impliquant ce conditionnement entier, une dose potentiellement létale (3 g/kg) ne puisse être atteinte. De façon opérationnelle on peut proposer une quantité maximale par conditionnement équivalente à 2 g/kg pour un enfant de 12-18 mois (10 kg environ), âge usuel de ces intoxications accidentelles. Ceci équivaut une quantité de 20 g au maximum par flacon, ce qui représente par exemple 100 mL d'une solution à 25°.

3. Un intervalle d'au moins 4 heures entre 2 prises de médicaments doit être respecté afin d'éviter l'accumulation. La durée de traitement doit être limitée à 4 – 5 jours afin d'éviter une imprégnation prolongée.

4. Un bouchon de sécurité est obligatoire pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5%.

5. Il est souhaitable que l'administration chez l'enfant de médicaments à prescription médicale facultative contenant de l'alcool puisse faire l'objet d'un avis médical préalable notamment pour vérifier l'absence d'éventuelle contre-indication / interaction ou que d'autres produits contenant de l'alcool ne soient pas utilisés de façon concomitante.

6. L'information sur le contenu en alcool doit figurer de façon apparente et explicite pour tous les médicaments incluant cet excipient. La notice doit en tenir compte dans les précautions d'emploi.

B - Applicabilité de la mesure

Produit à prescription médicale facultative à 5% et alcoolémie maximum à 0,125 g/L.

AT = 0,125 g/L	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Volume (mL)	5,5	10,9	21,9	32,8	43,8	54,7

AT : alcoolémie théorique ; Eq c. à soupe : équivalent cuillère à soupe.

Les volumes unitaires à ne pas dépasser sont supérieurs à 2 mL/kg, chez l'enfant de petit poids, ce qui ne devrait pas poser de problème.

Produit ayant un titre alcoolique de plus de 5%

Ce tableau estime le titre alcoolique entraînant une alcoolémie à 0,125 g/L, si la posologie par prise est respectivement de 1 mL (environ 30 à 50 gouttes), 5 mL, 10 mL et 15 mL.

Poso = 1 mL env 30 gouttes	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	27,3	54,7	109,4	164,1	218,8	273,4

Poso = 5 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	5,5	10,9	21,9	32,8	43,8	54,7

Poso = 10 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	2,7	5,5	10,9	16,4	21,9	27,3

Poso = 15 mL	Naissance	< 6 mois	< 18 mois	4 ans	6 ans	8 ans
Poids (kg)	2,5	5	10	15	20	25
Titre alcoolique (%)	1,8	3,6	7,3	10,9	14,6	18,2

1°) Médicament en gouttes buvables

- Un médicament pour lequel la posologie est de 30 gouttes, pour un enfant de petit poids (2,5 kg), soit 12 gouttes/kg ne devrait pas avoir un titrage alcoolique de plus de 27%.

- Pour mémoire le Valium® solution titre à 38,6% (posologie de 0,5 mg/kg, soit 1,25 mg/2,5 kg, soit moins de 4 gouttes).

- Stérogyl® solution buvable : 1 000 gouttes par flacon de 20 mL, soit 50 gouttes/mL, titre alcoolique 90%, soit 14 mg/goutte ; posologie nourrisson 2 à 5 gouttes soit 0,1 mL. L'alcoolémie théorique sera de 0,041 g/L

Les produits sous forme de gouttes, même fortement titrés, induisent des alcoolémies théoriques inférieures à 0,25 g/L.

2°) Médicaments de type sirop

- Certains sirops (à utilisation adulte) contiennent jusqu'à 30% d'alcool. S'ils étaient utilisés chez l'enfant, une posologie de 5 mL par prise ne devrait pas être utilisée chez l'enfant de moins de 15 kg pour que l'alcoolémie reste inférieure à 0,125 g/L. Des posologies supérieures ne devraient pas être utilisées chez l'enfant de moins de 25 kg.

- Certains sirops contiennent un titre alcoolique de l'ordre de 3% (exemple : Rhinathiol prométhazine®, titre alcoolique de l'ordre de 3,09 %, utilisable chez l'enfant dès 1 an, 3 à 4 cuillères mesures de 5 mL par jour). Une posologie unitaire de 5 mL n'induirait pas une alcoolémie supérieure à 0,125 g/L chez le nouveau-né de petit poids, pas plus qu'une posologie de 15 mL chez l'enfant de plus de 5 kg.

Des sirops fortement dosés devraient être contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 kg, utilisés qu'à posologie unitaire inférieur ou égal à 5 ml chez l'enfant de plus de 15 kg et à posologie inférieur ou égal à 15 mL chez l'enfant de plus de 25 kg.

Des sirops faiblement dosés resteraient utilisables chez l'enfant.

6. Bibliographie

1. American academy of pediatrics; Committee on Drugs. Ethanol in Liquid Preparations Intended for Children. *Pediatrics* 1984; 73: 405-407.
2. Mack Cowan J, Weathermon A, McCutcheon R, Oliver R. Determination of Volume de Distribution for Ethanol in Male and Female Subjects. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 287-290.
3. Chikwava K, Lower DR, Frangiskakis SH, Sepulveda JL, Virji MA, Rao KN. Acute Ethanol Intoxication in a 7-Month-old Infant. *Pediat Development Pathol* 2004; 7: 400-402.
4. Lavand J, Himon F, Laudignon N, Routon M-C, Cloup M. L'hémineurine, un danger toujours présent chez l'enfant. *Arch Franc Pédiat* 1979; 36: 56-58.

7. Annexe : saisine

DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES
*Département de la Surveillance du risque, du Bon usage et
De l'Information Scientifique*

Saint-Denis, le 15 juin 2006

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention du Secrétariat du Comité de
Coordination de toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de Coordination de Toxicovigilance

Objet : Saisine des Centres Anti-Poison (CAP) pour donner un avis sur un seuil d'éthanol pour les solutions buvables administrées chez l'enfant

Monsieur,

L'Afssaps sollicite l'avis des centres antipoison sur l'évaluation de la toxicité de l'éthanol dans les solutions buvables chez l'enfant.

Actuellement aucun guideline européen ne donne des seuils d'éthanol pour les solutions buvables chez l'enfant. Seul le guideline des excipients à effets notoires rappelle que l'éthanol est à prendre en compte chez l'enfant mais ne précise pas si le médicament peut être administré à l'enfant ni à partir de quel âge : nourrissons, jeune enfant ?

Seule la FDA a proposé une base de travail dans ce domaine, présentée par l'American Academy of pediatrics (document joint) :

- L'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés chez l'enfant
- Néanmoins si l'éthanol est indispensable pour solubiliser les principes actifs, les recommandations suivantes sont faites :
 - Les produits OTC en solution doivent être limités à 5 % d'éthanol
 - Les enfants sous traitement de produits OTC contenant de l'alcool doivent être suivis par un médecin.
 - La quantité d'alcool dans tout médicament ne devrait pas produire concentration sanguine en éthanol supérieure à 25 milligrammes par 100 ml après administration d'une seule dose.

Compte tenu de ces éléments, l'Afssaps souhaiterait l'avis des centres antipoisons sur les recommandations du texte de l'American Academy of Pediatrics et sur les possibilités d'administration d'éthanol chez le nourrisson et le très jeune enfant et les doses unitaires et totales acceptables.

Nous souhaiterions que ce sujet puisse être traité au prochain groupe médicament.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien apporter à ce dossier et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes meilleures salutations.