

LA PRESCRIPTION CHEZ L'ENFANT

Houda Filali, Farid Hakkou

En raison des difficultés techniques et éthiques de l'évaluation des médicaments chez les enfants, de nombreux médicaments sont administrés chez cette population en dehors des conditions de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) c'est-à-dire dans une indication, une posologie, une forme galénique ou un âge différent de ceux de l'AMM.

L'insuffisance d'évaluation chez l'enfant, ou des phénomènes de maturation expliquent certains effets indésirables plus spécifiques à la pédiatrie. L'enfant est d'autant plus exposé aux erreurs d'utilisation des médicaments qu'il est plus jeune. L'évaluation des médicaments en pédiatrie est pourtant indispensable en raison des particularités pharmacologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement et rendent illusoire l'extrapolation aux enfants des données acquises dans la population adulte.

Ainsi, la prescription doit obéir à un certain nombre de règles qui dépendent de la « situation administrative du médicament qu'il faut vérifier au cas par cas dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les médicaments dotés d'une AMM pédiatrique doivent être choisis en priorité, en sachant cependant que cette qualification signifie seulement que le médicament est actif dans les indications de cette AMM mais ne situe pas le médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques. La prescription hors AMM doit être guidée par un bénéfice réellement attendu qui devra être justifié en cas de survenue d'un effet indésirable grave.

I. Les particularités du nouveau-né

Le problème lié à l'apport de médicaments avant la naissance a été abordé dans le chapitre précédent. A la naissance, il existe un certain nombre de modifications physiologiques importantes par rapport à l'adulte.

- le foie est immature avec un métabolisme déficient ;
- au niveau rénal, les mécanismes de transport sont déficients (ex. : le transport d'acide organique n'existe pas à la naissance) et l'hémodynamique est particulière avec un débit sanguin rénal de 0,3 ml/g/min (adulte : 6-8 ml/g/min), ce qui correspond à une perfusion à basse pression du rein ;
- la barrière hémato-encéphalique n'existe pas.

II. Evolution des particularités cinétiques chez le nourrisson et l'enfant

L'évolution des caractéristiques physiologiques propres au nouveau-né ne se fait pas de manière identique pour tous les organes.

2.1. Résorption

Au niveau du tube digestif, la vidange gastrique est lente chez le nouveau-né, ce qui a pour conséquence de retarder le T_{max}. Elle augmente chez le nourrisson pour atteindre les valeurs adultes vers 6 à 8 mois. Par ailleurs le niveau de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac atteint celui de l'adulte vers l'âge de 3 ans.

La vitesse de résorption intestinale est faible chez le nouveau-né puis elle augmente jusqu'à 1 an. Par contre au niveau rectal, la résorption chez le nouveau-né est proche de celle de l'adulte.

La résorption transcutanée est très importante chez l'enfant. Pour une même posologie par kg de poids, elle permet d'obtenir des taux plasmatiques très supérieurs à ceux de l'adulte, en particulier en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus élevé chez l'enfant.

2.2. Distribution

La distribution est modifiée chez le nouveau-né et l'enfant en raison de variations importantes de la répartition des compartiments.

Exemple : l'eau extracellulaire représente 45% du poids chez le nouveau-né, 25% à un an et 10-20% à 14-15 ans. Par ailleurs, le pourcentage de graisse est réduit.

La liaison aux protéines plasmatiques est modifiée en raison d'un taux de protéines plasmatiques plus faible chez le nouveau-né et le nourrisson de moins d'un an, d'où un moins grand nombre de sites de fixation sur l'albumine plasmatique et une fraction libre de médicament plus élevée avec la possibilité d'une activité thérapeutique accrue pour une posologie analogue.

2.3. Métabolisme

Le foie est immature au cours des premières semaines de la vie. Il en résulte une augmentation considérable de la demi-vie plasmatique pour tous les médicaments métabolisés par le foie chez le prématuré et chez le nouveau-né.

Exemple : la demi-vie plasmatique du diazépam est de 75 heures chez le prématuré, de 31 heures chez le nouveau-né alors qu'elle est de 17 h chez l'enfant et l'adulte.

Autres exemples :

Médicaments	T _{1/2β} (heures)	
	Nouveau-né	Adulte
Amoxicilline	4	1
Amikacine	6	2
Salicylate	~ 10	~ 5
Paracétamol	22	8

La vitesse de maturation des voies métaboliques est variable. Certaines voies métaboliques ne sont pas efficaces. Ainsi on voit apparaître de la caféine lors du métabolisme de la théophylline chez le jeune enfant alors que ce métabolite n'existe pas chez l'adulte ; les métabolites du paracétamol sont sulfoconjugués chez l'enfant alors qu'ils sont glucuronocconjugués chez l'adulte.

Chez le nourrisson, la capacité métabolique est plus importante que chez l'adulte pour certains médicaments ce qui se traduit par une diminution de la demi-vie d'élimination chez le nourrisson et nécessite parfois un rapprochement des doses unitaires : se référer au Vidal.

2.4. Elimination

Le rein est immature à la naissance, le phénomène de modification de la clairance rénale a été décrit pour plusieurs médicaments : sulfonamides, diurétiques, phénobarbital. Néanmoins la maturation rénale se fait assez rapidement : la filtration glomérulaire à 2 semaines est comparable à celle de l'adulte ; cependant, il faut attendre environ 2 mois pour que les mécanismes de transport tubulaire soient efficaces.

La clairance de la créatinine endogène permet d'évaluer la fonction rénale. Chez le petit enfant, il est possible de calculer la clairance de la créatinine endogène à partir du taux plasmatique (formule de Cockcroft) selon :

Petit enfant (2-13 ans) :

$$\text{Cl créat (ml/min)} = \frac{0,55 \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (mg/dl)}}$$

ou selon la formule de Schwartz (pour une créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$) :

$$\text{Cl créat (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (\mu mol/l)}}$$

Les valeurs de k sont de :

- 29 chez le prématuré
- 40 chez le nourrisson
- 49 pour l'enfant de 2 à 12 ans
- 53 pour les filles de 13 à 21 ans
- 62 pour les garçons de 13 à 21 ans

III. Particularités pharmacodynamiques en pédiatrie

La variabilité pharmacodynamique chez l'enfant est liée à une immaturité de l'organe cible retentissant sur la réponse pharmacologique liée :

- soit à une variation du nombre de récepteurs. Ainsi les sites de liaison de la digoxine sont moins nombreux chez le nouveau né et implique une posologie proportionnellement plus élevée ;
- soit à une altération du couplage récepteur-effecteur. La réponse aux β adrénergiques est diminuée chez l'enfant en raison d'une diminution de production d'AMPc. Les phénomènes de maturation et de croissance impliquent également certains effets indésirables particuliers à l'enfant. Les enfants sont particulièrement sensibles au retard de croissance dû aux corticoïdes, à l'épaississement des os longs et à l'ossification des cartilages de conjugaison induit par les fluoroquinolones et rétinoïdes, à la dyschromie ou hypoplasie dentaire dû aux tétracyclines.

IV- Les règles de prescription chez l'enfant

Huit règles de prescription sont essentielles :

1-prescription d'un médicament utile

Un médicament qui a fait la preuve de son efficacité dans une pathologie pédiatrique donnée doit être utilisée préférentiellement, dans le respect de ses indications. Par extension, l'utilisation des données adultes peut être nécessaire à condition que la maladie traitée soit identique. L'utilisation de tels médicaments doit être prudente car elle expose aux accidents thérapeutiques.

2-choix d'un médicament ayant une AMM

En théorie, seuls les médicaments ayant une AMM pédiatrique doivent être utilisés, mais ceci n'est pas toujours possible. Il existe trois situations différentes en fonction de l'AMM :

a- Le médicament est doté d'une AMM pédiatrique :

La posologie et la forme galénique sont clairement adaptées l'usage en pédiatrie. Ces médicaments doivent être choisis en priorité, mais ne dispensent pas de s'assurer que, pour l'enfant à traiter, le bénéfice est supérieur au risque. En effet, l'AMM signifie seulement que

le médicament est efficace dans l'indication de cette AMM mais ne situe pas le médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques.

b- le médicament est réservé à l'adulte :

Ces médicaments peuvent être dépourvus d'indication, de posologie, de forme galénique pédiatrique, ou encore dotés d'une contre-indication pédiatrique.

Schématiquement les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication:

- Une contre-indication fondée sur un risque réel de l'enfant ne doit pas être outrepassée. Ex : contre-indication avant 6 ans des formes solides en raison du risque de fausse route particulier à l'enfant. Cette contre indication existe quel que soit le principe actif y compris ceux autorisés chez l'enfant dans une forme galénique adaptée

- L'absence de posologie pédiatrique oblige le prescripteur à " choisir " la posologie communément admise par la communauté scientifique pédiatrique et exige une surveillance particulière de la tolérance. En l'absence de dose validée par l'AMM, la dose initialement choisie est extrapolée de la dose adulte (rapportée au kg de poids ou à la surface corporelle), modulée par le niveau de maturation théorique, hépatique et rénal en fonction de l'âge de l'enfant. Cette posologie prendra également en compte les pathologies associées, en particulier l'insuffisance hépatique ou rénale qui impose de réduire encore les doses et de les adapter parfois aux mesures des concentrations plasmatiques.

- L'absence d'indication pédiatrique sous-entend l'absence de preuve d'efficacité du médicament chez l'enfant. Le prescripteur doit donc pouvoir justifier l'intérêt clinique "attendu" du médicament à partir de critères scientifiques (et non seulement d'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'erreur plus ou moins facile 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 injectable ou au minimum de la connaissance de la stabilité de la solution en milieu acide (estomac).

c-Le médicament est dépourvu de mention particulière chez l'enfant (indication, contre-indication, posologie...)

Ces médicaments ont une indication pouvant correspondre à une pathologie pédiatrique. Si la posologie est exprimée en mg/kg elle est potentiellement adaptable à l'enfant, ce d'autant que la forme galénique est fractionnable, ce qui est le cas des formes liquides (injectables le plus souvent). Si la posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement (sachet de poudre, gélule, comprimé non sécable...), le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

3- Utilisation des formes galéniques adaptées

Il convient de toujours privilégier la présentation correspondant à la posologie unitaire souhaitée. Ceci permet par exemple de couper des comprimés.

Les présentations pour administration intraveineuse ne doivent pas être utilisées par voie orale, sauf évaluation spécifique de leur absorption.

Il faut aussi éviter d'utiliser des formes solides, comprimés ou gélules chez l'enfant de moins de 6 ans, exposant aux fausses routes. La mise à disposition de formes sirop ou soluté buvable est encore mais des produits largement prescrits (paracétamol par exemple sont disponibles en solutions de concentrations variables ce qui permet de limiter les accidents et les erreurs d'administration.

4- Prescription de la dose adaptée à l'âge de l'enfant, habituellement basée sur son poids

Les médicaments les plus couramment utilisés en pédiatrie (antipyrétique, antibiotiques) et présentés en solution sont vendus accompagnés d'un dispositif permettant l'adaptation de la posologie unitaire au poids de l'enfant. Il s'agit le plus souvent de pipettes graduées sur lesquelles est inscrit le nom du médicament correspondant. Il est important de souligner que ces pipettes ou cuillères mesures ne sont pas interchangeables.

5- Respect des modalités d'administration

Lorsqu'elle est possible, la voie d'administration orale est préférable à toute autre. On peut utiliser éventuellement la voie rectale en cas d'intolérance digestive haute, tout en sachant que la résorption des médicaments par cette voie est irrégulière.

La voie intraveineuse est utile en cas d'administration urgente. Dans ces cas, il faut respecter les recommandations de dilution et la durée d'administration (perfusion IVD ou IVL) et se méfier des incompatibilités physicochimiques se produisant in vitro (pénicilline G et glucosé isotonique, héparine et aminoside)

6- Limiter les associations des médicaments

Les polyopathologies augmentent les risques d'effets secondaires des médicaments chez le malade. Ceux ci peuvent être de différents types : effet excessif par addition ou potentialisation, effet réduit, effets toxiques

7- Rédaction de l'ordonnance

L'ordonnance doit être écrite lisiblement et indiquer clairement :

- le bénéficiaire de l'ordonnance « enfant » en indiquant son nom, son prénom, son âge et son poids
- le médicament prescrit
- la dose administrée par prise prescrite en mg et en mg /kg en précisant le nombre de cuillères ou de comprimés
- le nombre de prises journalières
- l'intervalle entre deux prises
- la dose journalière totale prescrite en mg et en mg /kg
- la dose journalière à ne pas dépasser
- la durée totale de traitement
- le nom et l'adresse du médecin prescripteur, la date et la signature.

8- Explication de l'ordonnance

Un traitement bien compris est le plus souvent bien suivi. L'explication de l'ordonnance est aussi l'occasion d'expliquer l'évolution habituelle de la maladie et les effets secondaires possibles. Elle est aussi l'occasion d'expliquer aux parents qu'il est important de respecter la durée du traitement, de ne pas associer le médicament prescrit à d'autres médicaments pris dans la pharmacie familiale (automédication) ne pas utiliser pour un enfant le traitement prescrit pour un autre, même si la maladie paraît similaire

De plus, les risques du traitement doivent être expliqués, de même que l'attitude pratique si une complication survenait.

Conclusion

La prescription chez l'enfant trouve des contraintes particulières, vue qu'on ne peut pas extrapoler la prescription de l'adulte chez l'enfant et vue que l'essai clinique randomisé en double aveugle reste difficile à faire à cause de la lourdeur administratif et les contraintes éthiques, rendant la prescription de beaucoup de médicaments hors AMM.

Dans ce cas, la pharmaco-épidémiologie dans l'évaluation des médicaments chez l'enfant peut être d'un grand secours pour palier à cette problématique.