

Annexe - Médicaments en pédiatrie

Généralités

- De nombreux médicaments prescrits en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation chez les enfants et ne sont pas toujours adaptés à l'administration dans cette classe d'âge. Cette absence d'évaluation concerne surtout des pathologies peu fréquentes chez l'enfant (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, etc.), alors que le choix entre médicaments évalués est large pour les pathologies fréquentes (antibiotiques des infections ORL, antihistaminiques, vaccins).
- De nombreuses spécialités sont par conséquent prescrites aux enfants soit sans autorisation de mise sur le marché (AMM), soit en dehors des conditions de leur AMM, c'est-à-dire dans une indication, une posologie, une forme galénique et/ou à un âge différents de ceux stipulés dans l'AMM.
- 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.

Épidémiologie

- En pédiatrie, la prescription hors AMM concerne environ 90 % des médicaments prescrits en soins intensifs, 16 à 62 % des médicaments prescrits à l'hôpital et 11 à 37 % des médicaments prescrits en ville. Ces fréquences devraient diminuer depuis le règlement européen (2007) qui oblige à un plan d'investigation pédiatrique pour chaque nouveau médicament destiné aux adultes présentant une utilisation possible chez les enfants. Aux États-Unis, des mesures analogues ont vu les essais pédiatriques multipliés par 6 en 5 ans.
- L'incidence des effets indésirables est en moyenne de 11 % [4,8-17] des enfants hospitalisés, de 1 % [0,3-1,7] en ambulatoire ; la fréquence des hospitalisations pour effets indésirables est de 1,8 % [0,4-3,2]. Les alertes émanant des autorités de santé européennes ont concerné essentiellement les AINS, les immunostimulants, la desmopressine intranasale, ISRS, et, plus récemment, les fluidifiants bronchiques, les antitussifs et les décongestionnants de la sphère ORL.

Particularités de la pharmacologie pédiatrique

- C'est pendant la période néonatale que les particularités du devenir des médicaments dans l'organisme sont les plus marquées. Elles se traduisent par un ralentissement de l'élimination de la plupart des médicaments, suivi par une accélération des processus d'élimination à la période nourrisson-jeune enfant. Ces particularités expliquent les schémas d'administration différents (dose unitaire rapportée au poids, espacement des prises, voie d'administration) entre les enfants et les adultes, mais aussi entre les différentes classes d'âge de l'enfance.
- Chez le nouveau-né (de la naissance à l'âge de 30 jours), les capacités d'élimination hépatique et rénale sont diminuées et le volume de distribution souvent augmenté. Ces particularités expliquent le choix de doses unitaires rapportées au poids proches de celles utilisées chez l'adulte, mais avec un plus grand espacement des doses. On évitera les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques qui exposent à l'ictère nucléaire.
- Chez le nourrisson (de 1 mois à 2 ans), le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand rendent compte de doses unitaires par rapport au poids plus élevées associées à un intervalle de dose plus court que chez l'adulte.

Le risque médicamenteux

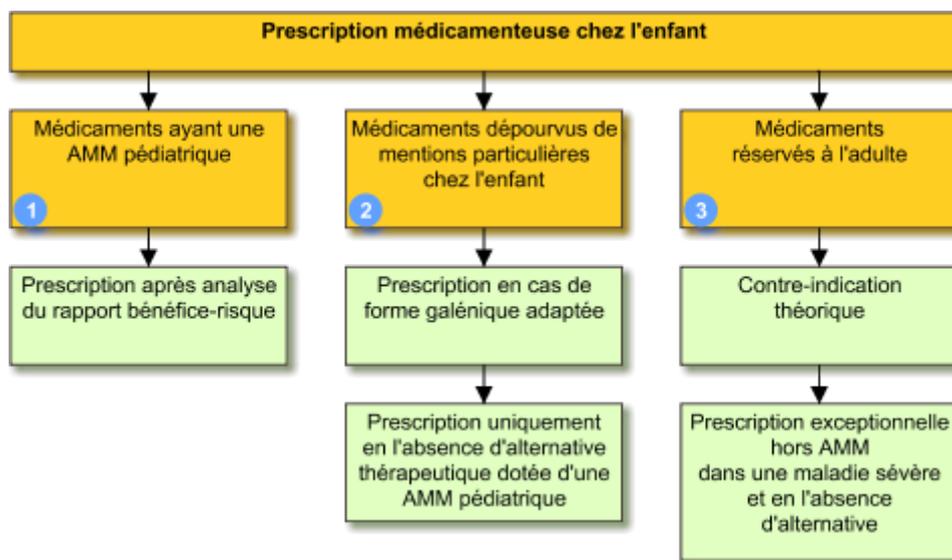
- D'une façon générale, la tolérance des médicaments est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte. Alors qu'il serait plausible que l'utilisation hors AMM augmente le risque d'effets indésirables, une seule étude a montré une fréquence plus élevée d'effets indésirables lorsque le médicament est utilisé hors AMM. Certains effets indésirables, en particulier ceux touchant la maturation osseuse, ne surviennent que chez l'enfant (par exemple le retard de croissance lié aux corticoïdes). De même, la plupart des médicaments administrés en fin de grossesse retentissent sur le nouveau-né : troubles de la succion, apnées ou hypotonie après exposition en fin de grossesse aux benzodiazépines ; hypoglycémie ou bradycardie après exposition aux bêtabloquants ; insuffisance rénale, oligurie après exposition aux AINS. On explique mal certains effets indésirables particuliers en pédiatrie (hépatotoxicité de l'acide valproïque, syndrome de Reye associé à l'aspirine).
- L'enfant est particulièrement exposé aux erreurs d'administration car la dose doit être calculée à partir du poids. Les erreurs de posologie d'un facteur de 10 à 100 ne sont pas exceptionnelles. Elles résultent d'un mauvais placement de virgule ou d'erreurs de calcul (1/3 des cas). L'essentiel de ces erreurs concerne la voie intraveineuse (48 %). Elles ne sont généralement diagnostiquées que si les médicaments ont une forte toxicité en surdosage (caféine, vincristine, etc.). Les erreurs de dose sont souvent liées au « reconditionnement » de médicaments dont la forme galénique n'est pas adaptée aux jeunes enfants, pour en administrer la posologie précise. Des conséquences cliniques sévères sont également rapportées après application cutanée (hypertension intracrânienne, ralentissement de la croissance, syndrome cushinoïde avec les glucocorticoïdes, hypothyroïdie avec les pansements iodés), favorisées par un mésusage (application d'une trop grande quantité sur une surface corporelle relativement importante, pansement occlusif, répétition des applications).
- L'enfant est également particulièrement exposé aux difficultés d'utilisation des médicaments. Ainsi l'administration par voie intraveineuse pose des problèmes d'ordre technique : difficulté d'abord (chez le nourrisson en raison de son panicule adipeux, chez le nouveau-né en raison du petit calibre des veines) ; très petits volumes à injecter (exposant aux erreurs de dilution) ; enfin, formes galéniques destinées à l'adulte (déconditionnement pour administrer une dose adaptée). Les formes solides sont interdites avant 6 ans (comprimés, gélules, capsules molles). Les médicaments à inhaler sont administrés à l'aide d'une chambre d'inhalation (et non par aérosol doseur utilisable à partir de 8 ans). La voie rectale est pratiquement abandonnée.

Dans tous les cas

- 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 équivalent en ml s'il s'agit d'une forme liquide. La dose unitaire accompagnée de l'espacement des doses (par ex. : 10 mg toutes les 8 heures) est à privilégier, car plus précise que la dose quotidienne accompagnée du nombre de prises (par ex. : 30 mg/24 h en 3 prises). Les abréviations qui portent à confusion seront évitées (μg plutôt que mcg qui peut être confondu avec mg).
- À 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.

Médicaments en pédiatrie



1 Médicaments ayant une AMM pédiatrique

Ils ont une indication, une posologie et une forme galénique adaptée. Ils doivent être choisis en priorité. La pertinence de leur choix en terme de bénéfice/risque doit être réelle par rapport aux alternatives. En effet, l'AMM signifie seulement que le médicament est efficace dans une indication précise, sans situer ce médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques. Cette comparaison est faite par la Commission dite de transparence, dont les avis sont publics (<http://www.has.fr/>) et devraient être exigés auprès des visiteurs médicaux. Ces avis évaluent l'amélioration du service médical rendu (ASMR) en 5 niveaux (de 1 : amélioration « majeure » à 5 : « aucune amélioration »).

2 Médicaments dépourvus de mentions chez l'enfant

- Si leur posologie est exprimée en mg/kg, celle-ci est adaptable à l'enfant, surtout si la forme galénique est fractionnable, ce qui est le cas pour les formes liquides (injectables le plus souvent).
- Si leur posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement (sachet de poudre, gélule, comprimé non sécable, etc.), le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant. L'absence de forme pédiatrique peut obliger les pharmaciens hospitaliers à reconditionner certains médicaments sous une forme adaptée.
- En l'absence de posologie pédiatrique, le prescripteur peut être amené à choisir lui-même une posologie admise par la communauté scientifique pédiatrique ou extrapolée à partir de la dose adulte (celle-ci est alors modulée en fonction du niveau de maturation hépatique et rénal prévisible selon l'âge et les pathologies associées).

3 Médicaments réservés à l'adulte

- Ces médicaments sont théoriquement contre-indiqués chez l'enfant, même si le motif de cette contre-indication n'est pas toujours clairement libellé dans l'AMM, et qu'il n'est pas toujours cohérent à l'intérieur d'une même classe pharmacologique. Le médecin doit informer les parents de la situation hors AMM de la prescription.
- Schématiquement, les contraintes pour le prescripteur diffèrent selon la force de la contre-indication. On distingue :
 - Une contre-indication fondée sur un risque réel chez l'enfant, qui est une contre-indication absolue et ne doit jamais être outrepassée.
 - Une absence d'indication pédiatrique qui conduit souvent à une contre-indication « relative » parce que le médicament n'a pas été évalué chez l'enfant. En cas d'effet indésirable ou d'inefficacité, le prescripteur devrait, en effet, justifier l'intérêt « attendu » du médicament à partir de critères scientifiques, et pas seulement d'habitudes de prescription.

Références

- *Pédiatrie en poche*, Bonnemaison E. *et al.*, Doin Editeurs, Wolters Kluwer France, 2011, 6^e édition, chapitre « Médicaments », Autret-Leca E., p. 93-108.
- « Adverse drug reactions in childhood : a review of prospective studies and safety alerts », Clavenna A., Bonati M., *Archives of Disease in Childhood*, 2009, vol. 94, n° 9, pp. 724-728.
- « Règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique », *Journal officiel de l'Union européenne*, 27 décembre 2006, article L378/1-L.378/19.
- « Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children », Keams G.L. *et al.*, *New England Journal of Medicine*, 2003, n° 349, pp. 1157-1167.

Mise à jour de la Reco : 24/06/2013