

Médicaments et pédiatrie

Françoise Brion, Sonia Prot-Labarthe, Anne Rouault, Olivier Bourdon

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	1119	Critères de choix thérapeutique	1124
Physiologie : qu'est-ce qu'un enfant ?		Prévention de l'iatro-pathologie	1127
Les clés pour débiter	1120	Conseils au patient	
Comment choisir un médicament		et/ou éducation thérapeutique	1128
en pédiatrie ?	1122		

POINTS CLÉS

L'enfant n'est pas un adulte en miniature.
 La pratique médicale en pédiatrie implique de constamment peser la balance bénéfique/risque en incluant dans la réflexion les preuves trouvées dans la littérature, les données cinétiques, pharmacologiques et galéniques. Tous les personnels infirmiers, médecins, pharmaciens, aides-soignants, préparateurs et les patients doivent être sensibilisés à cette spécificité.
 La variabilité inter et intra-individuelle existe chez l'enfant, notamment du fait du développement en continu, de la pharmacogénétique, des pathologies associées et des coadministrations médicamenteuses.
 L'immaturation organique et métabolique fait que les données cinétiques de l'adulte ne sont pas toujours superposables à l'enfant selon son âge.
 Les médicaments doivent être testés dans chaque classe d'âge pour déterminer la dose appropriée.
 La posologie rapportée au poids peut être soit supérieure à celle de l'adulte, soit inférieure en raison des modifications de volume de distribution, du métabolisme et de la clairance. Une posologie pédiatrique est soit connue, soit vérifiée. L'erreur la plus classique en pédiatrie est le « facteur 10 ». Il ne faut pas réaliser de préparation magistrale ou hospitalière s'il existe une spécialité pharmaceutique adaptée à l'enfant.
 La vérification de la compréhension des parents ou des personnes désignées est indispensable, notamment sur l'utilisation des appareils de mesure de volume des médicaments.
 Il ne faut pas comparer le prix des médicaments pédiatriques et adultes. Le plus important actuellement est la mise à disposition de médicaments adaptés (forme galénique, palatabilité, posologies validées). Leurs coûts élevés amèneront sur ce marché plus d'acteurs et la concurrence

jouera à l'avenir. L'urgence sécuritaire est de disposer de médicaments étudiés pour 20 % de la population (celle de moins de 18 ans).

Tout ce qui injectable n'est pas buvable.

Des bases de données pédiatriques avec des données validées AMM, mais aussi hors AMM, sont indispensables pour sécuriser les étapes de prescription, dispensation et administration.

Il ne faut pas demander aux infirmières d'administrer à des enfants des spécialités pharmaceutiques marquées « adulte » car sinon, avec le temps, le bon sens critique sera perdu !

Lorsque l'administration d'un médicament se fait en perfusion, si l'état de l'enfant se dégrade, il faut penser à une erreur d'administration, ce qui revient à débrancher la perfusion.

Il faut déclarer et favoriser la déclaration de toutes les erreurs médicamenteuses en pédiatrie pour permettre à l'avenir de les éviter.

Quel que soit l'âge de l'enfant, il faut toujours se poser la question de la prise d'un autre médicament pour gérer les interactions médicamenteuses s'il y a lieu.

Généralités

La pratique pédiatrique est très spécifique, mais concerne une part importante de la population française : 25 % de la population est âgée de moins de 20 ans (16 millions au 1^{er} janvier 2012 en France et 100 millions en Europe) avec plus de 800 000 naissances en France en 2011 (données Insee). L'enfant n'est pas un adulte en miniature : son métabolisme lui est propre et évolue au fil des ans [1]. De manière générale, l'enfant a un métabolisme énergétique plus important que celui de l'adulte rapporté à son poids. Ceci est en lien avec son développement fonctionnel et structural. Il consomme ainsi, de manière relative, plus d'oxygène et de calories qu'un adulte.

En pédiatrie, une grande partie des médicaments (11 à 80 % selon les études) sont prescrits en dehors du cadre de l'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 précisés dans l'AMM, en extrapolant des données disponibles chez l'adulte, et sans que des essais cliniques spécifiques chez l'enfant aient été conduits.

Cette situation prive non seulement l'enfant d'éventuelles avancées thérapeutiques mais l'expose par ailleurs à des risques accrus (inefficacité du médicament, erreurs d'administration, effets indésirables, etc.).

Les **erreurs** d'administration en pédiatrie sont nombreuses et les pharmaciens peuvent participer à leur prévention [2, 3]. Le faible nombre d'essais cliniques chez les enfants induit l'absence d'indication mais surtout de posologies pédiatriques validées. Le manque de présentations disponibles commercialement oblige le pharmacien à préparer des formes adaptées prêtes à l'emploi et les infirmières à transférer les formes adultes pour un usage chez les enfants [4].

Parmi les raisons évoquées pour expliquer le manque d'essais cliniques en pédiatrie, sont cités l'aspect éthique, la difficulté logistique d'obtenir le consentement des deux parents, l'anxiété des parents à vouloir engager leur enfant dans un essai clinique, la peur d'effets indésirables ou d'un possible effet sur la croissance staturo-pondérale, le coût pour le laboratoire pharmaceutique [5]. L'utilisation en pédiatrie d'un médicament insuffisamment étudié n'est pas éthique et peut présenter un risque potentiel d'inefficacité ou de toxicité. Il n'est cependant pas non plus éthique de priver les enfants d'un accès aux innovations thérapeutiques.

La réflexion concernant la réalisation d'un essai clinique chez l'enfant doit considérer les aspects suivants : la prévalence et la sévérité de la pathologie chez les enfants, l'absence de disponibilité de traitements alternatifs (y compris leur efficacité et leur profil d'effets indésirables), l'appartenance du principe actif à une classe médicamenteuse connue ou non, l'utilisation du principe actif uniquement chez l'enfant, les différentes tranches d'âges d'enfants pouvant être traités, la sécurité sur le développement de l'enfant, le besoin d'une formulation pédiatrique spécifique. La raison décisive reste la volonté de traiter une maladie mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant et pour laquelle le principe actif représente une vraie avancée thérapeutique [6].

La prescription en pédiatrie se fait parfois hors AMM à défaut d'études cliniques dans ce domaine, ce qui n'est pas sans risque [7]. Le patient et sa famille doivent être informés du caractère hors AMM de la prescription et l'équipe médicale doit le tracer dans le dossier du patient. Un médicament prescrit hors ou sans AMM n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Le médecin doit donc préciser sur l'ordonnance « non remboursable ou NR ». S'il choisit d'omettre cette mention, il s'expose à des poursuites devant la section des assurances sociales du Conseil national de l'Ordre des médecins (la sanction serait de rembourser le médicament).

L'objectif des règlements pédiatriques mis en place ces dernières années est de faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments pour les enfants, d'assurer que ces médicaments sont de qualité et appropriés, et de fournir de l'information sur les médicaments en pédiatrie. Le système mis en place est un compromis d'obligations/incitations.

Au niveau de la *Food and Drug Administration* (FDA), deux procédures parallèles ont été initiées avec le *Pediatric research equity act* (*Pediatric rule* auparavant) et le *Best pharmaceuticals for children act* pour réaliser un développement pédiatrique pour les nouveaux médicaments et proposer une protection de brevet supplémentaire de 6 mois pour les anciens médicaments [5].

Au niveau européen, c'est sous la présidence française de l'Europe en 2000 qu'a été signée une résolution demandant à la commission européenne un texte législatif pour remédier à la situation. Ce règlement n'a été en application qu'en 2007. Il oblige tout laboratoire de déposer un plan d'investigation pédiatrique (PIP) en vue de toute nouvelle demande d'AMM, pour toute modification d'une AMM existante mais aussi pour toutes les demandes d'autorisation de nouvelles formulations ou voies d'administration pour des médicaments encore couverts par un brevet.

Le comité pédiatrique au sein de l'*European Medicines Agency* (EMA) a étudié de 2007 à 2010 plus de 700 dossiers de PIP ou de dispense de déposer un PIP dans certaines indications ou certaines tranches d'âge [8].

Les industriels ou institution qui déposent un PIP sur des produits existants jusque-là uniquement sous forme destinée à l'adulte peuvent obtenir le statut de *Paediatric Use Marketing Authorisation* ou PUMA créé en 2007. Ceci permet d'obtenir 8 à 10 années d'exclusivité de commercialisation en Europe dans l'indication pédiatrique.

Physiologie : qu'est-ce qu'un enfant ? Les clés pour débiter

Le personnel médical qui travaille en pédiatrie est confronté à une très grande diversité de patients : l'âge des patients varie de 1 jour à 18 ans, l'âge gestationnel des nouveau-nés de 24 à 42 semaines, les poids de 500 g à plus de 100 kg, la clairance à la créatinine de 10 à 200 mL/min. Les posologies sont très souvent calculées en mg/kg ou en mg/m² chez l'enfant. Le calcul de la surface corporelle de l'enfant implique de le mesurer. Si le poids doit toujours être précisé sur la prescription, il est très rare d'y trouver la taille. L'encadré 62.1 présente les différentes méthodes pour calculer la surface corporelle et le tableau 62.1 permet d'avoir des repères en fonction de l'âge [9].

L'*International Conference on Harmonisation* a défini en 2000 des classes d'âges d'enfants : les prématurés, les

Encadré 62.1 Différentes méthodes de calcul de la surface corporelle chez l'enfant

$$SC = 0,024265 \times T^{0,3964} \times P^{0,5378}$$

$$SC = 4,688 \times P^{(0,8168 - 0,0154 \times \log P)}$$

$$SC = \sqrt{(P \times T/3600)}$$

P : poids en kg ; SC : surface corporelle en m² ; T : taille en cm.

Comme la taille n'est pas toujours accessible, la formule $SC = (4P + 7) / (P + 90)$ est utilisée dans la pratique quotidienne [10].

D'après [9].

Tableau 62.1 Repères de poids, taille et surface corporelle.

	Fille			Garçon		
	P (kg)	T (cm)	SC (m ²)	P (kg)	T (cm)	SC (m ²)
Naissance	4	53	0,24	4,3	54	0,25
6 mois	7,3	66	0,37	8	68	0,39
1 an	9,3	74	0,44	10	76	0,46
4 ans	16	103	0,68	16	104	0,68
10 ans	32	140	1,12	32	140	1,12
15 ans	52	162	1,53	56	170	1,63

P : poids en kg ; T : taille en cm ; SC : surface corporelle en m².
 D'après les médianes des courbes de croissance de l'enfant (carnet de santé) et d'après la formule $SC = \sqrt{(P \times T/3600)}$.

nouveau-nés à terme (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à 23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 16-18 ans selon les régions) [6].

Attention aux faux amis en anglais, « infant » signifie « nourrisson » et non « enfant ».

Cependant, lorsqu'on consulte une posologie de médicament dans une référence bibliographique, il est important d'aller rechercher la définition de classe d'âge de l'ouvrage, car celle-ci peut varier d'un ouvrage à l'autre.

La 1^{re} année de vie est associée à des changements majeurs dans les processus affectant l'absorption, la distribution, l'élimination ainsi que le transport (pompes d'influx ou d'efflux) et le métabolisme : ADE-TM [11].

L'absorption des médicaments par voie orale est affectée par réduction de la vidange gastrique, ce qui fait que cette voie n'est pas fiable chez le nouveau-né. La voie intramusculaire est également peu fiable, l'absorption transdermique est souvent plus grande, avec des risques de toxicité.

Le volume de distribution de plusieurs médicaments est souvent nettement augmenté chez le nouveau-né, en partie parce que la liaison aux protéines plasmatiques est réduite (à la fois à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide), mais aussi en raison d'une augmentation du volume hydrique. Le nouveau-né est caractérisé à la naissance par un compartiment hydrique important, correspondant à 75 à 80 % de son poids corporel total (le compartiment extracellulaire constitue 40 %). Ce compartiment hydrique rejoindra rapidement les valeurs adultes dès sa 1^{re} année (60 % poids total).

Les processus métaboliques sont souvent immatures à la naissance et il en résulte des clairances diminuées et allongement de la demi-vie d'élimination des médicaments pour lesquels le métabolisme est un mécanisme important pour l'élimination. Les cytochromes P450 ne sont pas tous présents à la naissance. Le CYP3A7 diminue après la naissance, le CYP2D6 augmente rapidement après la naissance, les CYP3A4, 2C9 et 2C19 apparaissent dans le 1^{er} mois de vie, l'activité du CYP1A2 arrive entre 1 et 3 mois. Les CYP1A2, 2C9 et 3A4 dépassent la capacité de celles des adultes entre 6 à 12 mois de vie pour diminuer aux valeurs de l'adulte après la puberté. Pour les réactions de phase II, la sulfocon-

Tableau 62.2 Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'âge.

Âge	DFG (mL/min/1,73 m ²)
0-1,2 mois	52,0 ± 9,0 ^a
1,2-3,6 mois	61,7 ± 14,3 ^a
3,6-7,9 mois	71,7 ± 13,9 ^a
7,9-12 mois	82,6 ± 17,3 ^a
12-18 mois	91,5 ± 17,8 ^a
18 mois - 2 ans	94,5 ± 18,1 ^a
2-3 ans	104,4 ± 19,9 ^a
3-4 ans	111,2 ± 18,5 ^b
5-6 ans	114,1 ± 18,6 ^b
7-8 ans	111,3 ± 18,3 ^b
9-10 ans	110,0 ± 21,6 ^b
11-12 ans	116,4 ± 18,9 ^b
13-15 ans	117,2 ± 16,1 ^b

a. Débit de filtration glomérulaire déterminée par clairance à l'inuline.
 b. Clairance de la créatinine marquée.
 D'après [12].

jugaison se développe *in utero* alors que la glucuroconjugaison est à 10 % des valeurs adultes à la naissance.

L'élimination rénale du nouveau-né est réduite, même si la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire augmentent relativement rapidement pendant l'enfance [1].

Les différences métaboliques sont multiples, nous les abordons par des exemples tout au long de ce chapitre.

La prise en charge d'un patient en insuffisance rénale est abordée avec une logique semblable à celle des adultes. Il est cependant nécessaire de toujours se rappeler des apports liquidiens normaux d'un enfant. Le calcul de la clairance de la créatinine diffère de celui de l'adulte, et utilise la formule de Schwartz :

$$Clcr = 36,5 \times \frac{T}{Cr}$$

Avec : Clcr : clairance de la créatinine en mL/min/1,73 m² ; Cr : créatininémie en µmol/L ; T : taille en cm.

Cette formule surestime dans tous les cas le DFG du fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine, en particulier chez les sujets insuffisants rénaux.

Les valeurs normales de débit de filtration glomérulaire selon l'âge sont présentées dans le tableau 62.2.

La filtration glomérulaire du nouveau-né de 11 mL/min/1,73 m² est très inférieure à celle de l'adulte jeune. Elle augmente fortement les 3 premières semaines, puis plus lentement jusqu'à 12 à 24 mois. Cet accroissement rapide dans les premiers jours de vie est lié à l'augmentation de la pression artérielle moyenne, à la baisse des résistances vasculaires rénales et à l'augmentation de la surface de filtration glomérulaire. L'immaturité rénale impose une adaptation étroite des médicaments éliminés par le rein chez le nouveau-né.

Comment choisir un médicament en pédiatrie ?

Démarche générale

Considérant une prescription d'un principe actif chez un patient donné, le professionnel de santé peut se poser les questions suivantes.

1. Quelle est la place du principe actif considéré dans l'arsenal thérapeutique (selon le RCP ou résumé des caractéristiques du produit, les recommandations ou la bibliographie) ?
2. Quel est le recul d'utilisation de ce principe actif pour la tranche d'âge à laquelle le patient appartient ? Quelles sont ses capacités de métabolisation par rapport à son âge et au médicament ?
3. Quelle est la forme disponible dans mon pays ? Ailleurs dans le monde ?
4. Quels sont l'âge du patient et le contexte (pathologie et caractéristiques) ?
5. Quelle est la posologie ? (en mg/kg ; mg/m² ; mg)
6. Quelle est la posologie chez l'adulte ? (et, selon le poids ou la surface corporelle de l'enfant, l'ai-je déjà dépassée ?)
7. La dose prescrite est-elle compatible avec la forme galénique disponible ?
8. Quel est le volume d'administration par prise par jour ?
9. Pour toute administration intraveineuse, quelle est la vitesse d'administration conseillée chez l'enfant ? Le débit peut-il avoir des conséquences/effets indésirables que je dois connaître ?
10. Une préparation spécifique est-elle nécessaire ? Quelles sont les conditions/délais de réalisation de cette préparation ? Est-ce compatible avec un traitement ambulatoire au long cours (si applicable) ?
11. La fréquence d'administration prescrite est-elle compatible avec les habitudes de vie du patient et de sa famille, du mode de garde, de l'école ?
12. Le patient ou la famille du patient est-elle capable de lire, comprendre la prescription et réaliser l'administration ? Une formation et un conseil spécifiques sont-ils nécessaires ? Une éducation thérapeutique est-elle nécessaire (nutrition parentérale à domicile, école de l'asthme, diabète de type 1, drépanocytose, etc.) ?
13. La notice est-elle précise et compréhensible ?
14. Existe-t-il une alternative thérapeutique pertinente et dont les modalités de prescription/administration seraient plus aisées pour le patient, moins risquées et plus sécuritaires ?
15. Le patient a-t-il déjà reçu le traitement précédemment ? Un autre traitement similaire ? Quelle a été sa tolérance ?
16. Le goût est-il adapté à l'enfant selon ses préférences et aversions ?
17. Y a-t-il une contre-indication liée aux excipients ?
18. Y a-t-il un risque de confusion avec les médicaments de la fratrie (dispositif doseur, dose) ?
19. La forme galénique est-elle munie d'un bouchon sécurisé/sécuritaire pour éviter les ingestions massives accidentelles ?

20. L'administration de ce médicament par un tiers peut-elle causer un dommage à ce tiers (anticancéreux, immunosuppresseur, tératogène, mutagène) ?

Une fois la dose idéale calculée en mg/kg ou en mg/m² selon le RCP, les recommandations ou la bibliographie, le prescripteur doit s'adapter à la forme galénique disponible. Pour cela, il doit avoir utilisé/visualisé le médicament avant sa prescription pour se rendre compte des difficultés que pourraient rencontrer le patient ou sa famille. La prescription peut en elle-même induire les patients en erreur (prescription à la fois en mL, en mg et en dose-kg causant une inversion entre les unités), peut ne pas être compatible avec le dispositif doseur (prescription d'une dose-2,5 kg alors que la plus petite graduation du dispositif doseur est de 4 kg) ou encore une trop grande précision peut entraîner des erreurs d'administration. Il n'est pas nécessaire d'être d'une grande précision pour la dose en mg/kg si elle n'est pas compatible avec la forme galénique disponible. Il est possible de standardiser les doses en fonction de tranches de poids pour simplifier l'administration sans que les patients reçoivent une dose significativement trop élevée ou trop basse. De même, pour une cure de 2 jours d'immunoglobulines intraveineuses à 1 g/kg/j pour un enfant de 21 kg, il est possible de choisir d'administrer 20 g le 1^{er} jour et 22,5 g le 2^e jour si le plus petit dosage disponible est de 2,5 g. L'économie engendrée est compatible avec l'efficacité du traitement et la simplification de l'administration par l'infirmière.

Extrapolation à partir de la posologie adulte

Lorsqu'absolument aucune posologie n'est disponible et que la balance bénéfique/risque semble tout de même en faveur d'une utilisation chez l'enfant, il est possible d'extrapoler la dose pédiatrique à partir de la dose adulte. Il faut tenir compte des paramètres cinétiques du principe actif comme le précise le tableau 62.3. Bartelink et al. décrivent notamment le logigramme de choix d'une extrapolation de la posologie pédiatrique en fonction de la posologie adulte selon l'âge des patients, le métabolisme du médicament et son volume de distribution [11].

Tableau 62.3 Extrapolation d'une dose pédiatrique à partir d'une dose adulte, en l'absence de données bibliographiques de posologie, et dans le cas d'une balance bénéfique/risque en faveur de l'administration chez l'enfant.

Volume de distribution du principe actif chez l'enfant/nourrisson		Posologie suggérée chez l'enfant
D'après Kearns et al. [1]	D'après Bartelink et al. [11]	
< 0,3 L/kg	< 0,4 L/kg	Dose adulte × (Surface corporelle de l'enfant m ² /1,73 m ²)
≥ 0,3 L/kg	> 0,6 L/kg	Dose adulte × (Poids de l'enfant kg/70 kg)

Il ne s'agit là que d'une première approximation. Les exemples ci-dessous concernant les antifongiques par voie systémique montrent que cette approximation nous éloigne des résultats finalement trouvés lors des essais cliniques en pédiatrie :

- la caspofungine a un volume de distribution d'une dizaine de litres chez l'adulte et la posologie suite à des études pédiatriques est actuellement de 70 mg/m² pour des posologies adultes de 70 et 50 mg ;
- le voriconazole a un volume de distribution de 4,6 L/kg, la posologie chez l'adulte en entretien est de 4 mg/kg 2 fois/j après une dose de charge de 6 mg/kg tandis que les études pédiatriques ont conclu à une posologie plus élevée de 9 mg/kg 2 fois/j en dose de charge et 8 mg/kg 2 fois/j en traitement d'entretien pour la voie intraveineuse ;
- la micafungine a un volume de distribution de 18 L chez l'adulte, soit approximativement 0,26 L/kg chez un adulte de 70 kg. La posologie recommandée chez l'enfant ne s'exprime pas en fonction de la surface corporelle, mais est de 2

à 4 mg/kg/j. Pour un patient de 7,3 kg et 0,4 m², l'approximation par surface corporelle de la posologie adulte conseillerait une posologie journalière de 23 mg alors que la posologie recommandée par les essais cliniques est de 15 mg/j.

Selon le cas, l'approximation sous-estime ou surestime la posologie finalement validée par les essais cliniques. Cette approximation est à n'utiliser que lorsqu'aucune donnée n'est disponible et le recours à un dosage des concentrations sanguines ou plasmatiques doit être envisagé (collaboration avec le laboratoire commercialisant le médicament, techniques locales de dosage de médicament).

Excipients

Certains excipients garantissant la conservation, l'aromatation ou la coloration peuvent être dommageables aux enfants. Leur possible toxicité varie selon l'âge et peut différer entre l'enfant et l'adulte (tableau 62.4).

Tableau 62.4 Excipients et toxicité chez l'enfant.

Excipient	Toxicité	Exemples
Acide benzoïque (benzoate, alcool benzylique)	<ul style="list-style-type: none"> – Prématurés et nouveau-nés de moins de 8 semaines : risque d'accumulation et d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire – Gasping syndrome décrit chez les nouveau-nés – Réactions toxiques et réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans [13] – Balance bénéfique/risque à peser avec le clinicien 	Acide ursodéoxycholique (Ursofalk®) Amoxicilline (Clamoxyl®)
Alcool	<ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables au niveau du système nerveux central – Dose maximale tolérée inconnue, ainsi que les effets d'une prise répétée sur la fonction hépatique et rénale – Quantité en % de vol d'éthanol à calculer, en mg par dose, pour obtenir l'équivalence en mL de bière, de vin – Balance bénéfique/risque à peser avec le clinicien 	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)
Aspartam	<ul style="list-style-type: none"> – Dipeptide composé de deux acides aminés dont la phénylalanine – Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie 	Cefpodoxime proxétil (Orelox®) Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®)
Lactose	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrhée, déshydratation et acidose métabolique – Métabolisation en galactose et glucose – Interaction avec les amines primaires comme l'amlodipine – Choix d'un excipient inerte comme la cellulose 	Losartan (Cozaar®) Cefpodoxime proxétil (Orelox®)
Propylène glycol	<ul style="list-style-type: none"> – Alcool déshydrogénase pas totalement mature chez les patients de moins de 4 ans – Utilisation déconseillée par la dépression du système nerveux central qui peut survenir 	Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®)
Saccharose	<ul style="list-style-type: none"> – Contre-indiqué chez les patients qui ont une intolérance héréditaire au fructose (se métabolise en glucose et fructose) – Attention en cas de diète céto-gène pour une épilepsie réfractaire : recalculer les apports en saccharose pour ne pas risquer de déséquilibrer le régime instauré – Présence de saccharose ou d'édulcorant de synthèse pouvant varier entre les médicaments princeps et génériques : composition réelle du médicament administré à vérifier – Possibilité de substituer par un édulcorant de synthèse surtout si traitement chronique chez un patient diabétique 	Paracétamol (Dafalgan®)
Sorbitol	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrhées osmotiques – Métabolisation en fructose et donc contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose 	Ibuprofène (Advilmed®) Desloratadine (Aerius®)
Terpènes (eucalyptol, camphre, menthol)	<ul style="list-style-type: none"> – Convulsions chez l'enfant donc contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois – Parfois présents dans certains produits cosmétiques 	

Critères de choix thérapeutique

Formes galéniques disponibles

La mise à disposition de formes galéniques adaptées à l'enfant est essentielle pour améliorer l'observance au traitement et la sécurité d'administration. Les critères de saveur et de couleur peuvent influencer la bonne acceptation de l'enfant, mais ces critères varient d'une région à l'autre. Des études de palatabilité sont donc nécessaires. De même, la durée de conservation, la stabilité d'une présentation ainsi que la présence et la qualité de l'instrument de mesure font partie des critères de choix des formes galéniques pour l'enfant.

Voie orale, formes liquides

Pour les enfants, la forme orale liquide est intuitivement la plus adaptée. Sur 200 formes orales liquides d'automédication analysées aux États-Unis par Shonna Yin et al., 24 % ne présentaient pas de dispositif doseur et 98,6 % des dispositifs doseurs n'étaient pas conformes aux recommandations [14]. La plupart des formes orales liquides en France sont disponibles avec des seringues doseuses ou des cuillères-mesures. Il est cependant important de connaître les limites à une bonne utilisation de cette forme galénique.

Il existe des solutions et des suspensions buvables. Les suspensions prêtes à l'emploi ou à reconstituer sont intéressantes pour les médicaments de fort mauvais goût et pour diminuer le volume final à administrer [15]. Toutes les suspensions buvables doivent être agitées avant chaque administration au patient pour assurer une homogénéisation de la suspension et l'administration d'une dose reproductible. Lors de la prescription et la dispensation d'une suspension buvable, il est important de préciser le volume d'eau nécessaire pour la première reconstitution : une erreur de volume de reconstitution entraîne ensuite des erreurs de doses à l'administration.

Plusieurs formes galéniques orales liquides sont disponibles commercialement pour le paracétamol. Les limites d'âges et de poids diffèrent selon les spécialités. Pour les prescriptions en ville, les médecins peuvent choisir entre les différentes formes disponibles et s'adapter aux saveurs des formes orales selon les goûts de l'enfant, selon la facilité d'utilisation des dispositifs doseurs par exemple. Les concentrations des présentations diffèrent mais n'interfèrent pas avec la pratique puisque chaque présentation est munie de son dispositif doseur.

De même, les différentes présentations d'ibuprofène commercialement disponibles ont la même concentration en solution, mais la dose délivrée par chaque graduation en dose-kg varie entre 7,5 mg/kg/dose (Advilmed[®]) et 10 mg/kg/dose (Antarène[®], NurofenPro[®], Ibuprofène Mylan[®]) et permet donc 4 ou 3 administrations/j respectivement. Une confusion entre les formes disponibles peut entraîner un surdosage ou un manque d'efficacité.

Les seringues en dose-kg sont nombreuses et attractives pour une utilisation simple par les professionnels de santé et par les parents. Cependant, il est important de toujours souligner que les seringues doseuses ne sont pas interchangeables entre les présentations. L'inscription du nom commercial du médicament sur le dispositif doseur est donc

essentielle mais non réalisée en systématique. Des pipettes différentes peuvent être fournies selon les présentations pour un même nom commercial : il existe pour le lévétiracétam (Keppra[®]) des flacons de 300 mL avec seringue doseuse de 10 mL graduée tous les 0,25 mL pour les enfants de 4 ans et plus, des flacons de 150 mL avec seringue de 3 mL graduée tous les 0,1 mL pour les enfants de 6 mois à 4 ans et des flacons de 150 mL avec seringue de 1 mL graduée tous les 0,05 mL pour les enfants de 1 à 6 mois. De même, la posologie en mg/kg doit toujours être connue par les professionnels de santé pour ne pas perdre de notion d'ordre de grandeur, notamment dans les relais IV/*per os* ou lors de la prescription en gélule ou comprimé.

Différentes concentrations de formulations liquides sont parfois nécessaires pour éviter l'administration de volumes trop importants à un enfant. En effet, on estime que le volume de liquide maximum toléré est de 5 mL pour un enfant de moins de 5 ans et 10 mL au-delà [16]. Cependant, la cohabitation de présentations avec des concentrations différentes peut induire des confusions et des erreurs médicamenteuses. Ainsi, il existe trois différentes présentations de granulés pour suspension buvable à 125, 250 et 500 mg/5 mL de josamycine (Josacine[®]). Chaque présentation apporte sa propre pipette doseuse (en dose-kg). L'inversion de seringue doseuse entre les formulations induit des erreurs de doses. Concernant le traitement de l'épilepsie de l'enfant, on peut noter une évolution variable des présentations pédiatriques. La présentation de la solution buvable à 200 mg/mL d'acide valproïque (Dépakine[®]) a été modifiée pour que la seringue orale doseuse ne soit plus graduée qu'en mg (et non en mg et mL, ce qui induisait une confusion pour les patients). Il en était déjà de même pour le sirop à 57,64 mg/mL. Au contraire, la seringue orale de la solution buvable de lévétiracétam (Keppra[®]) est désormais graduée en mL et non en mg comme précédemment. Ce changement peut entraîner des erreurs avec une administration de 100 fois la dose prescrite puisque la solution est concentrée à 100 mg/mL.

Lors de l'utilisation de comprimés effervescents (calcium, phosphore, paracétamol, association paracétamol et codéine), il faut tenir compte des apports en sodium et en potassium de ces formes galéniques, notamment chez les enfants insuffisants rénaux. Pour diminuer l'absorption de bicarbonate, il est nécessaire d'attendre la fin de l'effervescence. Par ailleurs, cette forme galénique est déconseillée chez les enfants nauséux. La forme granulés pour suspension buvable est également utile chez les enfants à la condition que la dose complète du sachet soit à avaler ou que les modalités de fractionnement de dose soient aisées pour les soignants et les aidants.

Lorsqu'une administration avec un peu de lait, de compote ou de jus de fruit est possible et que ce mélange garantit la bonne observance du patient, il est important de préciser que ce mélange ne doit se faire qu'avec des petites quantités. Il ne faut jamais par exemple diluer le médicament dans un biberon de 210 mL : si l'enfant ne termine pas son biberon, la dose administrée n'est pas évaluable.

Dans le cas de préparations liquides multidoses, il convient de maintenir un environnement propre, de noter la date d'ouverture, de nettoyer le col du flacon pour éviter que le sucre ne colle, de conserver éventuellement le pro-

duit reconstitué au réfrigérateur et le sortir 30 minutes avant emploi. Toutes les préparations liquides multidoses ne se conservent pas systématiquement au réfrigérateur après ouverture. Selon la stabilité du principe actif, il n'est parfois pas conseillé de réfrigérer la présentation. Le voriconazole (Vfend®) se conserve au réfrigérateur avant reconstitution, mais se conserve à température ambiante jusqu'à 14 jours après reconstitution. Il faut toujours se reporter aux RCP en cas de doute et systématiquement l'expliquer aux parents.

Tout flacon entamé doit être éliminé à la fin d'un traitement pour éviter tout risque d'utilisation ultérieure d'un flacon contaminé malgré la présence de conservateurs dont une partie d'ailleurs est inscrite sur la liste des excipients à effet notoire de l'ANSM. Dans certains cas, le flacon est périmé avant que la totalité ne soit utilisée par les parents. Il faut donc vérifier qu'ils ont compris la nécessité d'entamer le nouveau flacon alors que le précédent n'est pas terminé. Par exemple, le voriconazole (Vfend®) se conserve 14 jours uniquement après reconstitution alors que le traitement peut être de 21 jours ou plus. La rifampicine (Rifadine®) se conserve seulement 14 jours après ouverture du flacon alors qu'elle peut faire partie d'un long traitement antituberculeux avec notamment l'isoniazide (PDP-Isoniazide®) qui peut se conserver jusqu'à 3 mois après ouverture.

Pour les formes orales liquides, des études pédiatriques de palatabilité doivent se développer. Dans l'attente, des conseils sont donnés aux industriels avec l'utilisation de certains arômes susceptibles de couvrir une acidité, l'amertume de principes actifs, une sensation de sucré ou salé. De même, certains arômes sont préférés selon que l'on fabrique un antalgique (fraise, cerise, banane, caramel) ou un antiacide (citron, orange, menthe). Cependant, un médicament, même avec un bon goût, peut être rejeté par un enfant s'il doit le prendre 3 fois/j tous les jours pendant des années. Il convient donc d'avoir des alternatives [16].

Voie orale, formes solides

Selon les RCP, aucune forme orale solide ne peut être administrée à un enfant de moins de 6 ans, par crainte des fausses routes. Cependant, certains enfants habitués à prendre des médicaments pour des maladies chroniques arrivent à avaler des formes orales solides avant 6 ans [16]. De plus, des nouvelles formes galéniques en mini-comprimés sont en développement pour éviter le risque de fausse route.

Il est fréquent de voir en pédiatrie la prescription de demi ou de quart de comprimés. Tous les comprimés ne sont pas sécables, y compris ceux présentant une barre qui semble être de sécabilité. Certaines de ces barres sont uniquement des barres de confort pour permettre au patient d'avaler la prise unitaire en deux fois au moment de l'administration. La sécabilité d'un comprimé doit être attestée par le laboratoire par des essais de sécabilité montrant la reproductibilité du découpage du comprimé selon les normes de la pharmacopée : « l'efficacité de la barre de cassure doit être évaluée au travers de l'uniformité de masse des fractions de comprimés. La masse du comprimé ou de son fragment peut s'écarter de la masse moyenne de maximum 10 à 5 % pour un comprimé de 80 à 250 mg. Pour une masse inférieure à 40 mg, la teneur en principe actif d'un fragment peut s'écarter de maximum 15 % de la teneur moyenne. » Seul le RCP peut informer du fait

que le comprimé est sécable ou non. De nombreuses études ont montré l'imprécision de ces pratiques même en utilisant des dispositifs spéciaux de coupe ou de broyage. Les pertes ou les excès peuvent aller jusqu'à 80 % pour des comprimés coupés en 4 dont les morceaux ne sont pas conservés, ce qui est particulièrement risqué pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite [17, 18].

Tous les comprimés ne peuvent pas non plus être broyés : les enrobages permettant une meilleure absorption, gastrorésistance ou libération prolongée contre-indiquent le broyage des comprimés. De même, toutes les gélules ne peuvent pas être ouvertes pour permettre une solubilisation/dilution pour administration. Prenons l'exemple des gélules d'oméprazole (Mopral®) : les microgranules compris dans la gélule sont gastrorésistants. Si on les écrase avant dilution, le principe actif sera détruit par l'acidité de l'estomac et n'aura aucune efficacité. Certains enrobages sont présents pour masquer un mauvais goût du principe actif : le broyage peut révéler une mauvaise palatabilité de la poudre obtenue. Les gélules, si elles ne sont pas gastrorésistantes, peuvent être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou aux boissons avec le risque potentiel de modifier la pharmacocinétique.

Pour certains médicaments, la monographie indique au contraire qu'ils doivent être écrasés pour permettre l'administration aux enfants de moins de 6 ans, comme l'artéméter-luméfantine (Riamet®) utilisable dès 5 kg en cas de paludisme ou l'ivermectine (Stromectol®) dès 15 kg pour le traitement de la gale.

Différentes listes des comprimés pouvant être écrasés sont disponibles sur internet, par exemple la liste mise à disposition par la Société française de pharmacie clinique (SFPC) sur le site <http://sfpc.eu/fr>. Des bases de données comme Thériaque (theriaque.org) permettent d'extraire parmi les spécialités françaises des listes au fur et à mesure des besoins. Les comprimés non enrobés ou pelliculés peuvent être écrasés et les gélules ouvertes pour une administration par sonde. Les microgranules gastrorésistants contenues dans des gélules et les comprimés à libération prolongée ne doivent pas être écrasés.

Pour toute forme impliquant une manipulation (ouverture de gélule, écrasement de comprimé) par les soignants ou les aidants, il faut s'interroger sur la potentielle toxicité liée à l'exposition lors de la manipulation (immunosuppresseurs, chimiothérapies).

Voie intraveineuse

La voie parentérale élimine le problème d'intolérance gastrique, d'imperméabilité intestinale ou d'instabilité en milieu acide. Le principe actif arrive directement dans la circulation générale. Mais l'administration par voie intraveineuse pose des problèmes d'ordre technique : difficulté d'abord (chez le nourrisson et chez le nouveau-né), volumes peu adaptés au calibre des seringues, aux tubulures et aux formes galéniques destinées à l'adulte.

Les apports hydriques horaires de base sont d'autant plus importants que l'enfant est jeune. Lors de l'administration de médicaments intraveineux et de la réalisation de dilutions, il faut tenir compte des apports liquidiens journaliers qui sont présentés dans le tableau 62.5.

L'administration des médicaments par voie intraveineuse chez l'enfant peut différer de celle chez l'adulte quant à la

Tableau 62.5 Norme d'apports liquidiens journaliers.

Poids	Volume par 24 heures	Règle des « 4 – 2 – 1 » : volume par heure
< 3 kg	40 à 60 mL/kg/j chez le nouveau-né puis 150 mL/kg/j	4 mL/kg/h
3-10 kg	100 mL/kg/j	
11-20 kg	1000 mL + 50 mL/kg pour chaque kg entre 11 et 20 kg Ex. si 15 kg : 1000 + 5 × 50 = 1250 mL/j	40 mL/h + 2 mL/kg/h pour chaque kg entre 11 et 20 kg Ex. si 15 kg : 40 + 5 × 2 = 50 mL/h (soit 1250 mL/j)
> 20 kg	1500 mL + 20 mL/kg pour chaque kg > 20 kg Ex. si 30 kg : 1500 + 10 × 20 = 1700 mL/j	60 mL/h + 1 mL/kg/h pour chaque kg > 20 kg Ex. si 30 kg : 60 + 10 × 1 = 70 mL/h (soit 1680 mL/j)
Femme adulte	2000 mL	
Homme adulte	2500 mL	

D'après [16].

tolérance veineuse, au débit, à la concentration tolérée. Il est important de se référer le plus possible aux données disponibles chez l'enfant par les monographies si possible ou par d'autres sources d'information.

Cette règle d'apports liquidiens doit néanmoins être adaptée en fonction du contexte clinique. Dans le contexte chirurgical, les besoins peuvent être plus importants et doivent de plus compenser le jeûne préopératoire.

Même lorsque le médicament est officiellement indiqué chez l'enfant, la forme galénique n'est pas toujours optimisée pour faciliter l'administration.

Pour toute administration intraveineuse, il faut penser aux volumes morts des perfusions, au volume total administré et au temps nécessaire pour arriver au site de perfusion pour bien planifier l'administration du médicament et ses délais.

Deux présentations différentes d'amoxicilline-acide clavulanique sont disponibles en injectable, associant soit 1 g d'amoxicilline avec 200 mg d'acide clavulanique, soit 500 mg d'amoxicilline et 50 mg d'acide clavulanique. Comme il est conseillé de ne pas donner plus de 5 mg/kg d'acide clavulanique par prise et 20 mg/kg/j, il est important de privilégier la présentation avec un rapport de 10 pour 1 d'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique pour les enfants car, pour toute posologie de plus de 100 mg/kg/j, la dose d'acide clavulanique par prise est supérieure au seuil toléré. La situation est identique si le schéma d'administration est à 3 administrations/j pour 100 mg/kg/j comme dans l'endocardite.

Voie intramusculaire

Ce n'est pas la voie d'administration de choix chez l'enfant pour les médicaments autres que les vaccins (faible masse musculaire, réduction du flux sanguin musculaire et donc

de l'absorption du médicament, douleur à l'injection), et doit être gardée en dernier recours.

Il est recommandé de réaliser une injection intramusculaire pour les enfants de moins de 1 an au niveau de la partie latérale externe du tiers moyen de la cuisse avec un volume maximal de 1 à 2 mL. La taille des aiguilles doit être de 16 mm pour les nouveau-nés, 25 mm pour les nourrissons et 25 à 32 mm pour les enfants et les adolescents pour éviter tout risque de lésion du nerf sciatique avec déficit moteur définitif [19].

Voie rectale

La prescription de médicaments par voie rectale doit tenir compte de l'âge de l'enfant et de son acceptation, de sa culture et de sa situation sociale. Cette voie d'administration est par exemple très mal acceptée dans les pays anglo-saxons. Elle est parfois considérée quand l'enfant vomit. Pour le traitement à domicile de crises convulsives chez des patients épileptiques, le midazolam (Buccolam[®]) en administration buccale est désormais préféré au diazépam (Valium[®]) intrarectal. L'efficacité de la voie rectale est limitée par la rapidité du réflexe d'exonération de l'enfant et par une biodisponibilité variable (doublement du délai d'action du paracétamol dans le traitement de la douleur par rapport à une prise orale).

Voie topique

Le ratio surface corporelle/poids plus important chez le nouveau-né et l'enfant que chez l'adulte (max. 2,4 entre le nouveau-né et l'adulte) entraîne une exposition relative plus importante des enfants aux médicaments administrés en topique. Il est toujours important d'utiliser la plus petite dose efficace, sur de petites surfaces corporelles, de ne pas mettre de pansements occlusifs augmentant l'absorption du principe actif, de ne pas répéter les applications surtout sur peau lésée [1, 16]. Les intoxications le plus souvent décrites concernent les salicylés, le camphre et les produits iodés.

Parmi les patchs disponibles pour l'adulte, certains sont utilisés chez l'enfant, mais une adaptation des doses est nécessaire. Les patchs à réservoir ne peuvent pas être coupés (principe actif dissout ou en suspension, par exemple la scopolamine, Scopoderm[®]), contrairement aux patchs matriciels (principe actif sous forme solide, réparti de manière homogène) [20].

Utilisation d'une forme injectable par voie orale

Trop souvent, les soignants pensent que toute forme injectable est utilisable *per os*. Ceci n'est pas vrai dans tous les cas. Les critères de décision sont résumés dans le tableau 62.6. Parmi les formes injectables usuellement administrées *per os*, nous citerons la caféine, la ranitidine, les vitamines B₁ et B₆.

Réalisation d'une préparation magistrale

Le manque de formes galéniques adaptées à la pédiatrie oblige la réalisation de préparations magistrales ou hospitalières dans les établissements de santé. Cette production

Tableau 62.6 Critères de décision pour l'administration orale d'une forme galénique injectable.

Critère	
Biodisponibilité	Les données de biodisponibilité par voie orale doivent montrer que le principe actif peut être absorbé par voie digestive. L'existence d'une forme galénique orale adulte avec effet systémique rassure sur la possibilité d'absorption.
Osmolarité	Une hyperosmolarité peut entraîner une diarrhée osmotique, et des entérococolites ulcéronécrosantes chez les prématurés. Une dilution doit être réalisée pour permettre une meilleure tolérance digestive.
pH	La trop grande acidité ou alcalinité du médicament peut être diminuée par dilution dans du glucose.
Données publiées	Une expérience clinique rapportée dans un autre centre/pays permet d'appuyer l'hypothèse d'une possible administration.
Excipients	<i>Cf. supra</i>
Volume à administrer	Il doit être compatible avec le volume toléré selon les âges et ne doit pas être trop faible (prélèvement difficile) : < 5 ans : maximum 5 mL par administration ; > 5 ans : maximum 10 mL par administration. Le volume minimal dépend du dispositif de prélèvement.
Risque d'erreur	Ce type d'administration est-il à risque majeur d'erreur potentiellement grave lors de l'administration par l'infirmière ou les parents ?
Goût	Une saveur trop désagréable empêche toute observance à un traitement de courte ou longue durée.
Suite de traitement	Considérer les possibilités d'administration après la sortie du patient (si applicable).

de préparation spécifique pour l'enfant ne doit se faire qu'en absence de toute alternative thérapeutique. Le prescripteur doit être conscient que la qualité d'une préparation hospitalière ne peut pas atteindre les critères de qualité de tout médicament industriellement produit, que des difficultés/délais possibles d'approvisionnement peuvent survenir après la sortie de l'hôpital de l'enfant (et donc planifier sa sortie), que cette production a un coût et que le risque d'erreur est augmenté par rapport à celui d'une forme commercialement disponible pour les enfants.

L'importation de formes galéniques disponibles dans d'autres pays par des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) doit toujours être considérée (ex. isoniazide dans la tuberculose, propranolol dans les indications cardiaques). Pour les médicaments en ATU nominative, si une préparation magistrale est nécessaire pour adapter la forme à l'usage pédiatrique, il est inutile de demander l'ATU nominative à l'ANSM. En effet, le régime des ATU implique une utilisation du médicament dans sa forme d'origine. Dans ce cas, il suffit de commander le médicament à l'importateur en indiquant son utilisation pour réaliser une préparation

magistrale, ou de demander une autorisation d'importation à l'ANSM (l'ATU serait refusée si elle était demandée).

Enfin, pour une prise en charge par la sécurité sociale des préparations magistrales réalisées en ville, le prescripteur doit spécifier sur l'ordonnance : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». Cette prise en charge n'est pas systématique et une entente préalable avec l'assurance maladie est parfois nécessaire.

Référentiels scientifiques

Parmi les ouvrages et bases de données de référence concernant les médicaments et leur utilisation chez l'enfant, le lecteur trouvera des conseils de lecture dans la rubrique « Pour en savoir plus » proposée dans les compléments en ligne, à l'adresse <http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

Les sociétés savantes de référence sont la Société française de pédiatrie et la Société française de néonatalogie pour la France, l'*American Academy of Pediatrics* aux États-Unis. L'Agence européenne du médicament édite régulièrement des recommandations spécifiques à la pédiatrie et l'HAS des recommandations par pathologie (drépanocytose, asthme, mucoviscidose).

Prévention de l'iatropathologie

Erreurs médicamenteuses

Elles concernent les erreurs de prescription, dispensation et administration avec comme résultat le fait que le patient ne reçoit pas le médicament à la bonne posologie ou ne reçoit pas le bon médicament pour l'indication voulue. L'enfant est plus exposé aux erreurs d'utilisation du médicament à cause :

- du manque de médicaments dotés d'une AMM pédiatrique sans limite d'âge, ou dans le meilleur des cas avec des limites d'âge et/ou de poids non standardisées ;
- de la prescription de médicaments réservés à l'adulte avec une approche plus ou moins empirique de la posologie ;
- de l'absence de formes galéniques et de dosages adaptés à l'enfant ;
- de l'utilisation d'instruments de mesure souvent peu précis ;
- de l'automédication.

L'erreur de facteur 10 est la plus fréquente en pédiatrie. Lorsqu'on calcule toujours en mg/kg ou en mg/m², on finit par perdre la notion d'ordre de grandeur permettant de détecter facilement les erreurs. Chez un adulte, la prescription de 10 cp/prise éveille la curiosité, alors que l'administration de 10 mL au lieu de 1 mL chez l'enfant peut passer inaperçue, tout en ayant les mêmes, voire de plus graves conséquences cliniques. Des cas graves de surdosage ont été rapportés avec l'administration de paracétamol injectable pour perfusion. La solution commerciale étant à une concentration de 10 mg/mL, 22 cas ont été recensés à travers le monde d'erreur de dose (10 fois la dose prescrite) [21]. Un des enfants est décédé.

C'est évidemment encore le manque de formes commercialement disponibles pour les enfants, le détournement des

formes adultes et l'extrapolation des doses à partir des doses adultes qui peuvent augmenter le risque d'erreur : il est nécessaire de diluer la forme disponible, parfois réaliser une double dilution. Il devient presque habituel dans les services de soins pédiatriques d'utiliser des médicaments réservés à l'adulte car aucune forme destinée aux enfants n'est disponible. Concernant notre exemple précédent de l'amoxicilline/acide clavulanique, la forme 5 pour 1 d'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique est officiellement restreinte à l'utilisation chez l'adulte et ceci est spécifié sur le conditionnement externe. Cependant, les infirmières ont pris l'habitude de l'utiliser au même titre que la forme 10 pour 1 qui est officiellement limitée à l'utilisation chez l'enfant. De telles pratiques lèvent un signal d'alerte chez les infirmières puisque ces dernières ne s'étonnent plus de devoir administrer des médicaments écrits « adulte » à des enfants, alors que toute personne hors de ce milieu s'interrogerait avant de le faire.

Outre les recommandations pour tout patient de prévention des erreurs, nous avons voulu isoler les mesures préventives spécifiquement pédiatriques [22–27].

- Au niveau de la prescription : vérifications indispensables :
 - poids de l'enfant au moment de sa maladie ;
 - poids exprimé en mg/kg et qui ne doit pas entraîner la prescription d'une dose supérieure à une dose adulte ;
 - description de toutes les étapes de calcul sur la prescription pour une vérification par le pharmacien et l'infirmier ;
 - suppression des décimales inutiles, les « 0 » traînant après les décimales et sources de confusion (avec UI par exemple).
- Au niveau de la dispensation : pour les centres uniquement pédiatriques, inscrire en priorité au livret thérapeutique les formes pédiatriques disponibles et éviter d'avoir des formes adultes et enfant pour un même principe actif en même temps.
- Au niveau de l'administration : question et vérification de tout volume ou dose paraissant anormal.
- Au niveau de l'environnement hospitalier : standardisation des équipements (pompes de perfusion) et des systèmes de mesure, développement et utilisation d'outils pédiatriques sur les médicaments, sources d'informations spécifiquement pédiatriques.
- Au niveau des familles : faire le point des médicaments disponibles à la maison, clarifier leur utilisation pour éviter l'administration multiple d'un même médicament présent sous différents noms commerciaux.

Interactions médicamenteuses

Certaines interactions médicamenteuses peuvent être spécifiques à la pédiatrie, notamment lors de l'administration pour un même patient de ceftriaxone en même temps qu'un soluté amenant du calcium. Des chocs, des précipitations au niveau rénal et pulmonaire voire des décès ont été décrits chez des nouveau-nés et des enfants prématurés après administration de calcium et de ceftriaxone sur des voies d'abord différentes et à des heures d'injection différentes. Suite à ces cas, une enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte et a mené aux recommandations suivantes de l'ANSM en 2006 : la ceftriaxone est contre-indiquée en IV

chez les prématurés jusqu'à l'âge corrigé de 41 semaines d'aménorrhée, chez le nouveau-né à terme en cas d'hyperbilirubinémie ou si une prescription de calcium est nécessaire.

Les macrolides sont souvent utilisés chez l'enfant. Leur effet inhibiteur du CYP3A4 mais aussi de la P-glycoprotéine (Pgp) explique leurs interactions médicamenteuses. Il faut noter que la colchicine utilisée au long cours dans la fièvre méditerranéenne est en association contre-indiquée avec les macrolides du fait de l'inhibition de la Pgp. Il convient, outre le fait de demander systématiquement si l'enfant prend un médicament pour une pathologie chronique, de contacter le pédiatre pour faire modifier la prescription.

Conseils au patient et/ou éducation thérapeutique

Les points à aborder avec les patients et leur famille lors de toute prescription, dispensation et administration sont l'indication du médicament, l'explication de la prescription hors AMM le cas échéant, les modalités de reconstitution, d'administration, de conservation, les effets indésirables et la conduite à tenir, la durée du traitement (pourquoi la respecter strictement/quand arrêter si besoin), les médicaments disponibles en automédication et la conduite à tenir si l'enfant vomit/régurgite après l'administration du médicament.

L'éducation des parents à l'utilisation des systèmes d'administration des médicaments de conseil officinal est d'autant plus importante que les abréviations utilisées par les fabricants ne sont pas toujours explicites.

Il faut insister sur la nécessité de ne pas laisser les médicaments à la portée des enfants. Leur rangement doit être inaccessible pour les enfants, voire sous clés : le bon goût de certaines spécialités les rend particulièrement attractives. Les formes commerciales devraient toutes être dotées de bouchons « sécurisé = scellé avant ouverture » et « sécuritaire = difficilement ouvrable par un enfant ». Cette recommandation est encore peu appliquée, il faut pourtant savoir qu'avec le fer, une boîte de poudre de Fumafer® chocolaté (33 mg/g) ou un flacon de Ferrostrane® peuvent être potentiellement mortels en cas d'ingestion massive par un enfant de 11 kg ou 5 kg respectivement.

Pour les différentes pathologies chroniques, les compétences spécifiques à acquérir par les enfants sont fonction de leur âge. Elles sont ainsi caractérisées pour permettre aux enfants de devenir autonomes vis-à-vis de leur pathologie chronique en étant à même de pouvoir en parler avec leur entourage.

Parmi les situations les plus courantes, la possibilité pour l'enfant de recracher, régurgiter ou vomir son traitement doit être abordée [28]. Lorsqu'il crache immédiatement son médicament, il est possible de redonner la dose entière (quantité restant dans la bouche minime, dose considérée comme non administrée). Si l'enfant vomit dans les 5 minutes suivant l'administration, on estime que l'absorption du médicament n'a pas été significative et il est possible d'administrer à nouveau une dose complète du traitement. Pour tout délai supérieur à 5 minutes, il faut se référer aux caractéristiques pharmacocinétiques du médicament dans le RCP pour déterminer approximativement le délai au-delà

duquel on estime que le médicament a été absorbé et peser la balance bénéfice/risque d'une nouvelle administration.

Même s'il est important d'insister sur la bonne observance au traitement pour sa réussite, il faut également expliquer aux parents comment gérer les oublis de prise. Le plus souvent, on considère que lorsque la moitié de l'intervalle entre deux doses est dépassée, il est inutile de rattraper la prise du médicament (pour un délai > 4 heures pour une prise toutes les 8 heures, on attend la dose suivante). Cette règle générale est à adapter selon le type de médicament. Par exemple, pour les antivitamines K avec 1 prise/j, un délai supérieur à 8 heures empêche le rattrapage de la prise du médicament [29]. Si un dosage est réalisé dans les jours suivants (INR ou dosage du médicament dans le sang), l'oubli doit être impérativement signalé pour éviter d'augmenter à tort la posologie. De même, lors de l'oubli d'une prise, il ne faut pas doubler la dose de la prise suivante. Chez l'enfant, l'antivitamine K de référence est la warfarine.

La meilleure façon de prévenir les oublis de prise est de s'adapter au mieux au rythme de vie de l'enfant. Le praticien doit être informé du mode de garde (école, assistante maternelle, crèche, famille), des horaires habituels (lever, repas, départ et retour de l'école, coucher), du fait que l'enfant

mange à la cantine ou non, de la possibilité ou non par l'école ou l'assistante maternelle de donner le médicament en l'absence des parents. En fonction de ces critères, il choisit le meilleur compromis entre les recommandations de traitement, les médicaments disponibles et leur posologie, et l'association de la prise du médicament à des moments clés de la journée pour diminuer les oublis. Dans le cadre de l'éducation thérapeutique, des cartes adaptées (cartes de Barrows) peuvent permettre de valider avec les parents quelles sont les attitudes à prendre devant une situation donnée et, ainsi, de s'assurer de leur compréhension.

Les questions doivent être ouvertes, il s'agit de confirmer leur bonne compréhension. Les idées importantes doivent être synthétisées à la fin de l'entretien. Tout professionnel de santé doit savoir faire formuler des questions par le patient ou sa famille pour permettre d'identifier des points d'inquiétude ou de non-compréhension.

Enfin, les professeurs n'ont pas le droit d'administrer de médicament à un enfant, même si une ordonnance est fournie par les parents. Dans le cas de maladies chroniques ou de médicament d'urgence, un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place grâce au médecin scolaire et au médecin traitant pour permettre cette administration.

Cas clinique n° 1

Joseph, 6 mois, 4,5 kg, est adressé à l'hôpital pour une pneumopathie persistante depuis 3 mois avec altération de l'état général et cassure de la courbe staturo-pondérale. L'examen clinique confirme l'altération de l'état général et révèle une tachypnée. Le patient présente une tuberculose pulmonaire bacillifère, disséminée (abdominale, oculaire, cérébrale et ganglionnaire) à *M. tuberculosis*. Le traitement initial est composé de la quadrithérapie antituberculeuse classique et il sort d'hospitalisation après 10 jours avec la prescription suivante :

- rifampicine 70 mg;
- isoniazide 45 mg;
- pyrazinamide 90 mg;
- éthambutol 110 mg;
- prendre en 1 fois/j le matin à jeun;
- prescription pour un mois renouvelable.

Questions

1. Quelles sont les formes pharmaceutiques disponibles? Comment les parents vont-ils pouvoir donner son traitement à Joseph?
 - A. Tous les traitements sont disponibles en pharmacie d'officine.
 - B. La pharmacie d'officine peut commander spécifiquement de l'isoniazide buvable.
 - C. Seule la rifampicine est disponible à l'officine sous une forme adaptée pour Joseph.
2. Quels sont les points abordés pour l'éducation thérapeutique des parents?

Réponses

1. C.
Rifampicine 15 mg/kg/j, soit 70 mg/j. Rifadine® solution buvable 100 mg/5 mL 120 mL. Cuillère mesure de 2,5 et 5 mL.

Fournir une seringue pour prélever 3,5 mL et ne pas utiliser la cuillère-mesure.

Isoniazide 10 mg/kg/j, soit 45 mg/j. PDP-Isoniazide® solution buvable 10 mg/mL, 500 mL. Médicament en ATU. Après accord ATU nominative de l'ANSM disponible à l'hôpital et rétrocéderable aux patients ambulatoires pour l'indication.

Pyrazinamide 20 mg/kg/j, soit 90 mg/j. Comprimés bisécables Pirilène® 500 mg.

Éthambutol 25 mg/kg/j, soit 110 mg/j. Comprimés sécables Myambutol® 400 mg.

Pour l'éthambutol et la pyrazinamide, même si les comprimés sont sécables, les demi-comprimés écrasés par les parents ne correspondent pas au dosage et une préparation magistrale doit être réalisée en officine. Une liaison entre la pharmacie hospitalière et la pharmacie d'officine quelques jours avant la sortie d'hospitalisation est nécessaire. Pour les mois de traitements suivants, l'augmentation du poids de l'enfant sera prise en compte et des gélules à un dosage plus élevé pourront être réalisées.

2. C'est un traitement chronique dont l'observance est une des garanties de réussite du traitement. Il faut prévenir au mieux les parents des effets indésirables, notamment concernant la coloration en orange des larmes et des urines pendant la durée du traitement. La rifampicine est un médicament qui présente de nombreuses interactions médicamenteuses : les parents doivent y être sensibilisés et prévenir leur médecin et pharmacien à chaque nouveau traitement. La prise à jeun améliore l'absorption de la rifampicine et pour une bonne observance, il est conseillé de prendre tous les antituberculeux en même temps. Il s'agit d'expliquer de prendre les médicaments 30 minutes avant le premier biberon du matin. Cela peut être parfois difficile d'arriver à garder un enfant à jeun 30 minutes

après son réveil le matin. Le pharmacien doit revoir avec les parents l'organisation de la journée et, selon l'enfant, proposer un plan de prise plus adapté. Il est possible de décaler la prise à 2 heures après le dernier biberon de la journée par exemple. Il faudra cependant tenir compte des horaires de prises s'il est nécessaire d'effectuer des dosages

plasmatiques ou sanguins des médicaments. Concernant l'observance et la gestion des oublis de prises, des mises en situation pourront être proposées aux parents : « Que faire si vous oubliez la prise du matin et vous vous en rendez compte à midi alors que votre enfant est à la crèche ? »

Cas clinique n°2

Thomas, 8 mois, présente une gastro-entérite aiguë fébrile depuis 12 heures avec 12 selles depuis le matin. Il est resté à la maison avec le papa. La maman se présente à l'officine pour acheter sans ordonnance du lopéramide Imodium® pour sa gastro-entérite aiguë, de l'ibuprofène Advilmed® et du paracétamol Dafalgan® pédiatrique pour sa fièvre.

Questions

- De quels conseils accompagnez-vous la dispensation des médicaments ?
 - La posologie du lopéramide Imodium® est de 1,5 mL/10 kg/prise.
 - Vous proposez l'ibuprofène NurofenPro® à la place d'Advilmed® pour que la dose par prise soit plus élevée.
 - Vous expliquez les modalités d'utilisation/conservation après ouverture du paracétamol Dafalgan® pédiatrique.
 - Le traitement de la gastro-entérite aiguë repose sur le traitement de la fièvre.
- La mère vous demande s'il est possible de le vacciner contre le rotavirus après cet épisode de gastro-entérite aiguë. Quelle est votre réponse ?
 - Même s'il a fait cet épisode de gastro-entérite aiguë, les virus à l'origine des gastro-entérites sont nombreux et le vaccin lui permettra d'être protégé contre certains.
 - Après cet épisode de gastro-entérite aiguë, il est inutile de le vacciner car il sera immunisé.
 - Vous dispensez le vaccin, c'est la date prévue dans le schéma vaccinal.
 - Aucune de ces réponses.

Réponses

- C.**
 - Le lopéramide Imodium® est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Son utilisation est fortement déconseillée chez les moins de 3 ans car des cas d'iléus, léthargie voire décès sont survenus après la prise de lopéramide [30].
 - L'ibuprofène n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur modérée et de la fièvre, notamment en cas de pathologie à risque de déshydratation (risque augmenté d'insuffisance rénale aiguë). C'est le paracétamol qui est à privilégier.

Les conseils doivent être avant tout de noter le poids de l'enfant pour pouvoir évaluer ensuite la perte de poids liée à la gastro-entérite aiguë. Les solutés de réhydratation orale (Adiaril® ou autre) doivent être conseillés en 1^{re} intention. Les conseils de préparation/conservation doivent être donnés et les solutés de réhydratation orale donnés en petite quantité et à la demande de l'enfant.

- D.**

S'il est vrai que les virus à l'origine des gastro-entérites sont nombreux et que le vaccin confère une immunité contre certains d'entre eux, les doses de Rotarix® ou Rotateq® doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines. Il est donc inutile de dispenser ces vaccins pour Thomas. Si un épisode de gastro-entérite aiguë survient chez un patient en cours de vaccination, il est tout de même recommandé de finir son schéma vaccinal.

Cas clinique n°3

Eila, 18 mois, 12 kg, présente des difficultés dans la marche au réveil, s'améliorant dans la journée, des douleurs imprécises dans les membres inférieurs, pas de fièvre et pas d'inflammation locale. Elle présente une anémie inflammatoire avec hyperleucytose et thrombocytose (GB : 14,4 G/L, Hb : 98 g/L, VGM : 75 fL, plaquettes : 576 G/L, CRP : 61 mg/L, VS : 50 mm, fer : 1,1 µmol/L, ferritine : 88 µg/L). Apparaissent ensuite des signes locaux (œdèmes) au niveau des deux chevilles et un pic fébrile à 38,1 °C. Eila est grognon et douloureuse, elle refuse de poser les pieds au sol. Le diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique est finalement posé. Eila reçoit une corticothérapie haute dose pendant 3 jours à l'hôpital.

La prescription à la sortie de l'hôpital est la suivante :

- ibuprofène (Advilmed®) solution buvable, une dose poids 4 fois/j ;

- paracétamol (Doliprane®) 2,4 %, solution buvable, une dose poids 4 fois/j ;
- prednisone (Cortancyl®) 1 mg × 2/j en comprimé au cours du repas ;
- méthotrexate : 6 mg/semaine *per os* ;
- acide folique (Spéciafoldine®) : 5 mg en comprimé 48 heures après la prise de méthotrexate.

Questions

- À la lecture de la prescription, pour quels médicaments la forme pharmaceutique et la prescription sont adaptées à la pathologie d'Eila ?
 - Ibuprofène (Advilmed®).
 - Paracétamol (Doliprane®).
 - Prednisone (Cortancyl®).

2. Que conseillez-vous pour la prise du méthotrexate ?
- A. Écraser les comprimés de Méthotrexate Bellon® 2,5 mg.
 - B. Faire boire 0,24 mL de méthotrexate injectable 50 mg/2 mL.
 - C. Réaliser une préparation magistrale en gélule dans la pharmacie d'officine.

Réponses

1. B.
- A. La posologie anti-inflammatoire recommandée chez l'enfant est de 30–40 mg/kg/j en 3–4 prises et diffère de la posologie antalgique et antipyrétique qui est de 20–30 mg/kg/j en 3–4 prises.
 - B. Advilmed® permet l'administration d'une dose de 7,5 mg/kg/prise contrairement aux autres spécialités d'ibuprofène commercialisées (NurofenPro® et autres à 10 mg/kg/prise). Il sera préférable de revoir avec le médecin la prescription pour que la patiente reçoive la dose adéquate d'ibuprofène pour sa pathologie et qu'elle soit mieux soulagée.

- C. La prescription pourrait également être modifiée pour remplacer prednisonne Cortacyl® par prednisolone Solupred® disponible en solution buvable.

2. C.

- A, B. Les patients ne doivent pas avoir à écraser des comprimés ou à prélever une fraction d'injectable de médicaments cytotoxiques : tout doit être fait pour que les manipulations et la gestion des déchets par les patients soient minimales concernant les médicaments cytotoxiques.
- C. Une préparation doit être réalisée par la pharmacie d'officine qui peut sous-traiter la fabrication si elle ne dispose pas des structures de préparations adaptées permettant notamment de protéger son personnel. Pour la prise en charge par la sécurité sociale des préparations magistrales réalisées en ville, le prescripteur doit avoir spécifié sur l'ordonnance : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

Cas clinique n° 4

Albert, 14 mois, 9 kg, sort de l'hôpital après son amygdalectomie avec une prescription d'ibuprofène. Son papa vous dit qu'il est très souffrant et que son grand frère avait eu lors de son amygdalectomie un médicament en sirop qui avait été très efficace pour le soulager.

Questions

1. Quelles sont les premières lignes de traitement dans la douleur aiguë de l'enfant lorsque le paracétamol ne suffit pas ?
 - A. L'ibuprofène est à prescrire toujours en 1^{re} intention lorsque le risque de dépression respiratoire est plus important que le risque de saignement postopératoire.
 - B. Le tramadol ne peut être prescrit que chez les plus de 12 ans.
 - C. La codéine ne doit être utilisée que comme antitussif chez les moins de 12 ans.
2. Comment expliquez-vous la prescription réalisée pour Albert et la différence avec la prise en charge de son frère ?

Réponses

1. A.
- B. Le tramadol en goutte a une AMM à partir de 3 ans.

- C. La codéine est contre-indiquée quelle que soit l'indication (douleur ou toux) chez les patients de moins de 12 ans.

2. Le frère d'Albert a probablement reçu la codéine en sirop lorsque son utilisation était encore admise chez l'enfant. Depuis la survenue de cas de décès en postopératoire d'amygdalectomie pour dépression respiratoire, la codéine n'est plus utilisée chez les moins de 12 ans, toutes indications confondues. Ces décès ont été expliqués par une métabolisation ultrarapide de la codéine en morphine et en dérivés actifs de la morphine chez certains patients. Cette variabilité pharmacogénétique n'étant pas prévisible, la codéine n'est plus utilisée. Les recommandations de pratiques incitent à utiliser soit l'ibuprofène, soit le tramadol. Lorsque le paracétamol ne suffit pas, l'ibuprofène est à privilégier lorsque le risque de dépression respiratoire est plus important que le risque de saignement. Au contraire, le tramadol est à privilégier lorsque le risque de saignement est plus important que le risque de dépression respiratoire. Cependant le tramadol n'a l'AMM qu'à partir de l'âge de 3 ans ; sa métabolisation utilise en partie les mêmes voies que la codéine ; et enfin des erreurs d'administration ont été décrites avec les différents dispositifs d'administration en goutte.

QCM

Questions

1. Une mère vous dit « Ah non, j'arrive jamais à lui donner l'amoxicilline avec la cuillère doseuse. Je prends toujours une pipette pour lui donner » : que lui répondez-vous ?
 - A. Vous lui déconseillez de continuer cette pratique car elle ne peut pas utiliser un autre dispositif pour administrer le médicament que celui présent dans la forme commerciale.

- B. Vous vous renseignez pour savoir comment elle mesure la dose à administrer.

- C. Vous lui conseillez de prendre la pipette du paracétamol oral qui est bien plus pratique.

2. Camille 3 mois, doit prendre 5 mg d'oméprazole (Mopral®) pour le traitement de ses RGO, le pharmacien propose à la mère de prendre le traitement dans le biberon de lait ou dans une compote ? Qu'en pensez-vous ?

- A.** Aucun souci, du moment qu'on n'écrase pas les microgranules gastrorésistants.
- B.** Il est préférable de mettre les microgranules dans le biberon de 210 mL.
- C.** Il est possible de mettre les microgranules dans la bouche de l'enfant directement.
- 3.** Dafalgan® (paracétamol) contient 0,17 g de sucre/dose kg : peut-on le donner à un enfant diabétique ?
- A.** Oui, car les posologies d'insuline pourront être modifiées en conséquence si besoin et parce que ce n'est pas un traitement chronique.
- B.** Non, il vaut mieux choisir le paracétamol Doliprane® sans sucre.

Réponses

1. B.

S'il est vraiment difficile d'administrer le médicament avec la cuillère doseuse, il est toujours possible de prélever la bonne dose avec la cuillère mais de l'administrer avec une autre pipette. Vous insistez évidemment sur l'importance de ne pas intervertir les pipettes entre les spécialités commerciales

(concentrations différentes, posologies différentes, dose-poids différentes). Vous pouvez également essayer de comprendre pourquoi il est aussi difficile d'utiliser la cuillère doseuse pour l'administration : est-ce que le goût du médicament déplaît totalement à l'enfant ?

2. C.

À 3 mois, Camille n'est pas censée manger déjà de la compote. L'allaitement maternel ou les préparations lactées sont recommandés jusqu'à 4 à 6 mois. Pour conseiller de façon adéquate les parents, il faut également avoir quelques repères en tête du développement d'un enfant et des grandes étapes de son alimentation. Si l'enfant refuse les microgranules dans la bouche, il est possible de les mettre dans une petite quantité de lait, mais pas dans le biberon complet : si l'enfant ne finit pas son biberon, on ne pourra pas savoir quelle dose de médicament il a reçue. L'ésoméprazole Inexium® est également disponible en granulés pour suspension buvable pour aider à une administration plus aisée.

3. A.

Les apports de sucres sont faibles et, pour une prise ponctuelle, ne peuvent pas déséquilibrer un diabète.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.