

Therapie eines atopischen Ekzems im Jahre 2002

La version française de cet article est parue dans Paediatrica (2002; 13 (2): 10–15)

Das atopische Ekzem ist eine entzündliche Erkrankung der Haut, die bei 10–15% der Kinder auftritt und deren Prävalenz ständig zunimmt. Bei mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten beginnt die Krankheit im 1. Lebensjahr. Was den natürlichen Verlauf der Krankheit angeht, sind sich die Autoren nicht einig: Manche behaupten, dass 90% der Ekzeme sich vor dem 10. Lebensjahr in Remission befinden, andere sind der Meinung, dass nur 60% bis zum Erwachsenenalter ausheilen. Die Wahrheit liegt wahrscheinlich dazwischen: Die klinischen Studien entsprechen bekanntlich nicht

ganz der Wirklichkeit, da die leichten Ekzeme nicht im Spital anzutreffen sind. Die Prognose scheint in folgenden Fällen schlecht zu sein: Bei ausgeprägtem Erscheinungsbild im frühen Kleinkindesalter und beim Auftritt in Zusammenhang mit einer Inhalationsallergie wie Asthma oder allergischer Rhinitis. Auch wenn der Phänotyp des atopischen Ekzems leicht zu identifizieren scheint, ist es wichtig, eine gemeinsame Sprache festzulegen und Kriterien zu definieren. Verschiedene entzündliche Krankheiten des Kleinkindes können nämlich einer Atopie gleichen und andere Ekzeme werden leicht mit dieser verwechselt. Die von Hanifin und Rajka¹⁾ 1980 vorgeschlagenen Kriterien wurden überarbeitet und sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Diagnostische Leitlinien der «United Kingdom Working Party»²⁾

Obligatorisch: Dermatose mit Pruritus oder anamnestischer Juckreiz. Zusammen mit mindestens drei der folgenden Kriterien:

1. Persönliche Anamnese oder Beugeneckzem (Ellenbeugen, Kniekehlen, Innenseite der Fussgelenke, Halsregion) und/oder der Wangen bei Kindern unter 10 Jahren
2. Persönliche Anamnese von Asthma oder Heuschnupfen (oder – für Kinder unter 4 Jahren – positive Familienanamnese bei den Eltern)
3. Anamnese einer trockenen und empfindlichen Haut im vergangenen Jahr
4. Ekzem der grossen Beugen oder – bei Kindern unter 4 Jahren – Ekzem der Wangen, Stirne und Streckseite der Extremitäten
5. Beginn der Symptome vor dem 2. Lebensjahr (nur nach dem 4. Lebensjahr verwendbares Kriterium)

Pathophysiologie

Drei Partner sind involviert:

- *Das Antigen*
- *Antigenpräsentierende Zellen aus der Gruppe der dendritischen Zellen*
- *Allergenspezifische T-Lymphozyten*

Die Atopie muss als verzögerte Hypersensibilitätsreaktion durch Kontakt mit Umweltallergenen aufgefasst werden. Im Grossen und Ganzen gibt es zwei Phasen:

- *Die Phase der Sensibilisierung*, die nur bei genetisch prädisponierten Kindern vorkommt und klinisch stumm bleibt. In dieser Phase werden allergenspezifische T-Zellen in der Haut erzeugt. Die Sensibilisierung geschieht durch Eindringen des Umweltallergens in die Schleimhäute (Respirations-, Verdauungstrakt) oder

direkt transkutan, was durch eine trockene Haut erleichtert wird³⁾. Allergene Proteine werden von allergenspezifischen IgE-Molekülen, die an der Oberfläche der dendritischen Zellen des Schleimhautepithels an einen high affinity receptor gebunden sind, aufgenommen. Diese Rezeptoren hoher Affinität befinden sich auch auf den Mastozyten und den Basophilen. Das Erscheinen der high affinity receptors an der Zelloberfläche hängt von den lymphozytären Zytokinen ab (IL 4–13). Die dendritischen Zellen wandern in die drainierenden Lymphknoten ein. Die Peptide werden den T-Lymphozyten präsentiert, welche in die Phase der klonalen Expansion treten. Diese allergenspezifischen T-Zellen wandern anschliessend in die Schleimhäute und in die Haut ein.

- *Die Phase des Auftretens des Ekzems* bei jedem Haut- oder Schleimhautkontakt des Kindes mit dem Allergen, auf das es sensibilisiert ist. Die Allergene aktivieren die allergenspezifischen T-Zellen; diese produzieren Zytokine vom Typ Th2, welche andere Zelltypen (Keratinocyten, Endothelzellen) aktivieren können. Schlussendlich kommt es zur Produktion von Entzündungszytokinen IL4–5 und von Chemokinen, die das Eindringen der kapillären Leukozyten in die Dermis und dann in die Epidermis erlauben. Die Zytokine IL4–IL5 sollen für die bei Atopie charakteristische Überproduktion der IgE verantwortlich sein. Die Produktion von IL5 soll für die Infiltration der Gewebe durch die Eosinophilen verantwortlich sein.

Diese Hypothese, dass ein Ungleichgewicht der spezifischen T-Lymphozyten vom Typ 1 und 2 zugunsten der Zytokine vom Typ 2 ein atopisches Ekzem verursacht, wird durch Arbeiten unterstützt, die das Vorkommen eines erhöhten IL4-Spiegels bei Säuglingen bereits mehrere Monate vor Auftreten eines atopischen Ekzems zeigen⁴⁾. Die Remission der Ekzemschübe soll durch die Aktivierung der Th1-Lymphozyten (Gamma-Interferonproduzenten), die die Th2-Lymphozyten inhibieren, verursacht werden.

Therapie

Wenige Studien erlauben eine Aussage darüber, ob der Verlauf des atopischen Ekzems durch die Therapie beeinflusst wird. Bei einer chronischen Erkrankung ist die Betreuung ebenso wichtig wie die Medikamente, die man verabreichen kann. Häufig sind die Familien hilflos der spärlichen Informationen, wegen gegensätzlichen Ratschlägen und komplizierten Behandlungsvorschlägen ausgeliefert. Die Krankheit muss den Eltern mit einfachen Worten erklärt werden⁵⁾. Die Erklärungen können durch bildliches Material (Bücher, Videokassette) oder durch praktische Vorschläge vom Pflegepersonal unterstützt werden. Fünf Hauptthemen müssen regelmässig wiederholt werden:

- Der chronische Charakter dieser Krankheit.
- Die unentbehrliche lokale Pflege, die nicht durch perorale Medikamente oder Spritzen ersetzt werden kann.
- Die Behandlung ist sicher und gefahrlos, insofern sie richtig angewendet wird. Vermeiden sollte man eine Un-

terdosierung der topischen Steroide oder Aussagen über deren Gefahren, denn die Eltern könnten eine wahre Phobie entwickeln und die verschriebene Therapie nicht mehr befolgen⁶⁾.

- Immer über Alternativen zur Behandlung sprechen (Neuigkeiten).
- Information über mögliche verschlimmernde Faktoren und über kleine Tipps für den Alltag.

In der Therapie gibt es leicht zu erreichende Ziele und solche, auf die wir noch hinarbeiten müssen.

1. Befeuchtung

In einer Gegend mit weichem Wasser könnte ein Bad mehrmals am Tag verschrieben werden. Dies ist in der Genfersee-Region nicht der Fall. Das Baden sollte keinesfalls verboten werden, da dies für das kleine Kind häufig ein Moment der Entspannung ist. Jedoch sollte der bereits defekte Fettfilm der Haut nicht zu sehr angegriffen werden. Man sollte also keine aggressiven Seifen, sondern lieber Syndet oder Öle verwenden. Die Badedauer sollte eher grosszügig sein. In den ersten zwei bis drei Minuten nach Beendigung des Bades sollte der Körper des Kindes mit einer geeigneten neutralen Lotion eingecremt werden. Dies ist eine Intervallbehandlung, die während eines Schubes manchmal schlecht toleriert wird.

2. Infektion

- Eine *Herpesinfektion* kann akute und schwere Schübe auslösen (Kaposi-Juliusberg-Syndrom). Ein rascher

Wechsel des Erscheinungsbildes mit grossflächigen vesikulopustulösen Läsionen berechtigt eine systemische antivirale Behandlung. Sie muss frühzeitig begonnen werden, um Komplikationen zu vermeiden.

- Der *Staphylococcus aureus*: 90% der Atopiker sind mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert. Mehr als 10⁶ FU/cm² finden sich bei 30% der Atopiker und bei nur 5% der Nichtatopiker. Dieser Keim spielt für den Atopiker nicht nur bei Infektionen eine Rolle, sondern auch in der Unterhaltung der Entzündung durch die Produktion der spezifischen IgE und die superantigene polyklonale Stimulation der T-Leukozyten. Das Protein A, als Bestandteil der Staphylokokkenzellbarriere, spielt ebenfalls eine unspezifische, entzündungsfördernde Rolle. Die durch Staphylokokken verursachte Superinfektion kann durch topische antibiotische Therapie und paradoxerweise auch durch topische Steroide, die die bakterielle Adhäsion vermindern, behandelt werden. Je nach Schule bevorzugen manche Ärzte antiseptische Tinkturen, andere dafür eine lokale, gegen Staphylokokken spezifisch gerichtete antibiotische Behandlung (Fusidinsäure, Mupirocin). Die Vermutung, dass eine länger dauernde Applikation topischer Antibiotika – angesichts der Rolle der Staphylokokken-Antigene – zu einer Verminderung der Schubhäufigkeit führt, scheint nicht zuzutreffen. Der Gebrauch der topischen Antibiotika bleibt somit den ersten Therapietagen bei grösseren, offe-

nen Läsionen oder bei Anzeichen einer Superinfektion vorbehalten.

Die Verabreichung von Antibiotika per os bleibt für stark entzündliche Schübe reserviert, wenn eine topische Behandlung nicht möglich ist.

- *Der Streptokokkus.* Ausser einer klassischen Impetigo kann dieser Keim ebenfalls Ekzemschübe auslösen.
- *Das Molluscum contagiosum (Pox-Virus)* ist beim atopischen Kind weit verbreitet. Seine Prävalenz hat in den letzten Jahren ständig zugenommen, und dies bei immer jüngeren Kindern. Bis zur Spontanheilung können mehrere Jahre vergehen. Es gibt keine absolute Behandlungsindikation. Sie werden behandelt, sofern sie Ekzemschübe unterhalten. Die Therapie kann entweder mechanisch unter Oberflächenanästhesie (EMLA) oder topisch (Salicylsäure, KOH, Stickstoff...) erfolgen.
- *Die Warzen (HPV-Virus)* scheinen bei atopischen Kindern nicht häufiger vorzukommen.

3. Der Pruritus

Dieser wird durch Temperaturänderungen, in den Schweiß- und Reibungszonen oder auch durch Stress leicht ausgelöst. Jegliche Wärmequelle wird den Juckreiz verstärken. Kühlung kann immer helfen (kühle Umschläge, Spray).

Antihistaminika können hilfreich sein, sind aber als Einzeltherapie unzureichend wirksam. Die Präparate mit sedierender Wirkung werden bei Kleinkindern vorgezogen. Es gibt keine überzeugende Studie, die einen Langzeiteffekt beschreibt.

4. Die Entzündung

- In der Behandlung des atopischen Ekzems können die vielen *Steroide* eindruckliche Remissionen bewirken. Falsch angewendet, können diese Moleküle zu einer starken Cortisonkonzentration im Gewebe führen: Dies ist jedoch nie der Fall, wenn die Dosis von 30 g/Monat für ein Kind unter 2 Jahren nicht überschritten wird. Die Anzahl gebrauchter Tuben und die Verwendung eines klinischen Scores mit einem detaillierten Programm für die Eltern erlauben eine gute Therapieführung. Zurzeit gibt es potente Mittel auf dem Markt (Mometason, Prednicarbat, Fluticason-17-propionat...), deren Nebenwirkungen nicht stärker als die des Hydrocortisons sind. Bei Verdacht auf eine Überdosierung gibt es einfache Tests wie das Verhältnis Cortisol/Kreatinin im Morgenurin oder der Cortisolspiegel im Speichel. Klassischerweise werden die topischen Steroide täglich angewendet, bis ein befriedigendes Resultat erzielt ist, und anschliessend langsam abgesetzt (1 Applikation jeden zweiten und dann jeden dritten Tag). Bei schwerwiegenden oder therapieresistenten Läsionen können feuchte Umschläge appliziert werden. Diese Technik wird seit Jahren in Grossbritannien mit schwach wirksamen Corticosteroiden angewendet⁷⁾: Mit verdünnter Corticosteroidlösung getränkte Schlauchkompressen (Tubifast) werden dafür verwendet – vor allem unter stationären Bedingun-

gen. Diese Kompressen werden auf der Haut belassen und alle zwei bis drei Stunden neu befeuchtet. Diese Technik kann auch ohne Steroide, z. B. im Gesichtsbereich, bei einem entzündlichen Schub angewendet werden. Vom Gebrauch von Steroiden im Gesichtsbereich oder beim dunklen Hauttyp wird trotz allem abgeraten.

- Seit kurzem existiert eine Alternative zur Steroidtherapie: *Die topischen Immunsuppressoren.* Wie Cyclosporin gehört Tacrolimus zur Familie der Immunsuppressoren mit niedermolekulargewicht, die durch ihre Ligandenfunktion für die zytosolischen Immunophylline charakterisiert sind. Sie bewirken eine selektive Hemmung der T-Zellen durch Verminderung der Calcineurinproduktion. Die kutane Absorption dieser Substanzen hängt selbstverständlich von der Intaktheit der Hautbarriere ab. Beim Tacrolimus beträgt die Absorption der 0,1%igen Salbe 5 ng/cm²/h bis 40 ng/cm²/h bei geschädigter Haut⁸⁾. Im Gegensatz zur peroralen Einnahme wurde bis jetzt von keinen systemischen Nebenwirkungen berichtet. Die häufigste Nebenwirkung (bei 50% der Patienten) ist ein Brennen 30–60 Min. nach Applikation, das nach einer Therapiedauer von 48 Stunden nachlässt. Das topische Tacrolimus bewirkt eine Verbesserung bei mehr als 90% der Patienten sowohl bei Kindern als bei Erwachsenen. Eine Studie an 255 Kindern, die mit 0,1%iger Tacrolimussalbe zweimal täglich während bis zu 12 Monaten behan-

delt wurden, zeigte keine wesentlichen Nebenwirkungen⁹⁾. Was die infektiösen Komplikationen betrifft, konnte paradoxerweise wie bei den Steroiden eine Verminderung der Staphylokokkenzahl gezeigt werden. In einigen Fällen trat eine Follikulitis oder eine Ausbreitung von Molluscum auf. Die gefürchtetste Komplikation ist die Infektion mit Herpes simplex. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die bereits einmal eine Herpesinfektion durchgemacht haben: sie sollten prophylaktisch mit einem antiviralen Mittel per os abgeschirmt werden, um eine generalisierte Herpesinfektion vom Typ Kaposi-Juliusberg zu verhindern. In einer neueren Studie¹⁰⁾ ist die festgestellte Inzidenz der Superinfektionen mit Herpes viermal höher als in der bisherigen Literatur, während die Zunahme des Ekzema herpeticatum bei 6% unverändert bleibt.

Das SDZ ASM 981, ein Makrolactamderivat des Ascomycins, wird ebenfalls in Kürze auf den Markt kommen. Dieses Molekül scheint weniger wirksam, aber sicherer in der Anwendung als Tacrolimus. Es wird somit den mittelschweren Atopien vorbehalten bleiben. Die Nebenwirkungen sind die gleichen wie oben bereits erwähnt. Die Anwendung dieser Immunsuppressoren verursacht keine Hautatrophie¹¹⁾ und keine Entfärbung bei dunkler Haut. Diese Substanzen scheinen also bei Gesichtsekzem und bei dunklen Hauttypen vielversprechend. Ihre Wirksamkeit ist kleiner bei lichenifizierten atopischen

Dermitiden und z. B. bei nummulärem Ekzem oder bei Prurigo. Dies könnte an Problemen des Transports oder der Penetration des Moleküls in die Haut liegen.

Der Arzt muss also den Umgang mit diesen neuen Derivaten gründlich erlernen. Obwohl der Nutzen dieser Substanzen bereits klar ist, müssen strenge Kriterien bei der Auswahl der Patienten für die Therapie beibehalten werden: Dabei ist nicht zu vergessen, dass die Wirkung einer Langzeittherapie mit diesen Molekülen noch unbekannt ist.

- *Die systemische Steroidtherapie* wird zurzeit aufgrund der Nebenwirkungen und des Reboundphänomens nach Therapieende von den meisten Spezialisten nicht mehr verschrieben.
- *Hohe Immunglobulindosen* sind ebenfalls punktuelle Behandlungsformen, die für Langzeittherapien nicht einsetzbar sind.
- *Gamma-Interferon* zeigt einen relativ geringen Effekt im Verhältnis zu den unangenehmen Nebenwirkungen einer solchen Behandlung.
- *Cyclosporin oder ähnliche Moleküle* sind nur bei schweren Formen indiziert. Sie können zur Überwindung einer kritischen Phase eingesetzt werden, jedoch nicht in einer Langzeittherapie.
- *Mycophenolat Mofetil*, das nach einer Nierentransplantation angewendet wird, zeigt widersprüchliche Resultate bei schweren Erwachsenenatopien. Eingehende Studien über den Einsatz dieses Moleküls bei Kindern liegen noch nicht vor.

- *Die Phototherapie* mit UVA- und UVB-Strahlen ist eine interessante therapeutische Möglichkeit, falls die Atopie auf die konventionellen Behandlungen nicht anspricht. In kleinen Dosen kann die Phototherapie die Überwindung einer kritischen Phase erleichtern. Zukunftsweisend sind vermutlich neu auftauchende Therapien mit engem Spektrum wie TL01, die ohne zusätzliche Medikamente auskommen.

5. Verschiedene mögliche Behandlungsmethoden

- *Die Ernährung*
Konzentriert sich die allergologische Abklärung beim Kleinkind hauptsächlich auf Ernährungsprobleme, so sind beim grösseren Kind die Inhalationsallergene Gegenstand der Untersuchung. Die Ernährung des atopischen Säuglings bleibt in der allergologischen Literatur sehr umstritten. Grundsätzlich scheint das Stillen das Kind vor der Penetration der Trophoallergene zu schützen. Einige Laktasenenzyme könnten ebenfalls eine Schutzrolle für die Darmschleimhaut spielen. Allergische Kinder sollten abwechslungsreiche Nahrung nicht zu früh bekommen. Will man noch weitergehen, so sollte die Diät in Zusammenarbeit mit einem pädiatrischen Allergologen festgelegt werden. Die Abklärung umfasst zuerst eine Bestimmung der Gesamt-IgE und der spezifischen Lebensmittel-Rasts: normalerweise Milcheiweiss, Eigelb und Eiweiss, Getreide, Soja,

Erdnuss und Fisch. Die positiv getesteten Nahrungsmittel müssen durch den Allergologen mittels PRICK-Tests untersucht werden. Dabei muss man wissen, dass diese Tests Allergien vom Soforttyp und keine Ekzemplerreaktion nachweisen. Bei positivem PRICK-Test wird das verursachende Nahrungsmittel für einige Wochen vom Menüplan gestrichen und dann ein möglicher Nutzen beurteilt. Dadurch werden zu strikte und oft unbegründete Diäten von es zu gut meinentenden Müttern vermieden. Man muss sich aber bewusst sein, dass ein positiver Test nicht immer bedeutet, das entsprechende Nahrungsmittel sei Auslöser des Ekzemschubs und dass eine vorsichtige Interpretation unerlässlich ist.

Im Gegensatz zu den Inhalationsallergien existiert noch keine klare Technik zur Desensibilisierung beim atopischen Ekzem. Zurzeit wird die Impfung des Patienten mit seinen eigenen Antikörpern – eine sehr ausgeklügelte Technik – in Belgien erprobt.

- *Homöopathie* wird von einer Grosszahl von Patienten ausprobiert, aber selten als alleinige Methode. Ein Nutzen kann folglich nicht mit Sicherheit angenommen werden. Die Beziehung zwischen Therapeut und Patient ist bei diesen alternativmedizinischen Methoden wahrscheinlich genauso wichtig oder sogar wichtiger als das Medikament selber.
- *Eine Supplementierung mit essentiellen Fettsäuren* scheint keinen offensichtlichen Nutzen zu haben.

- Interessante klinische Studien haben *die traditionellen chinesischen Heilkunden* untersucht. Es wurde aber von schweren hepatotoxischen Nebenwirkungen berichtet, was die Kommerzialisierung behindert.
- Ein neuer Versuch mit Oolong-Tee (Grüntee), der dreimal täglich getrunken wird, soll in einer offenen Studie eine Verbesserung bei $\frac{1}{3}$ der Patienten gezeigt haben¹²⁾. Gemäss der Studie wird der Nutzen ab der zweiten Therapiewoche sichtbar und bleibt während 6 Monaten bei der Hälfte der Patienten bestehen. Diese Wirksamkeit könnte auf den Inhaltsstoff Polyphenol zurückzuführen sein. Aber natürlich sind breiter angelegte Studien zur Bestätigung dieser Aussage notwendig.

Der Alltag eines Atopikers

Die Lebensqualität der atopischen Kinder hängt nicht von einer einzigen Behandlung ab, sondern auch – wie bei allen chronischen Erkrankungen – von den kleinen Dingen des Alltags. Tabelle 2 fasst die einfachen Dinge zusammen, die das Leben dieser Kinder angenehmer machen.

Literatur

Siehe französischer Text.

Anne-Marie Calza, Genf

Übersetzung: Catharina Hürlimann Nicollier, Sitten

Anschrift der Verfasserin:

Dr Anne-Marie Calza
Département de Dermatologie
Hôpital Cantonal
1200 Genève

Tabelle 2: Tipps zur Vermeidung von Verschlechterungsfaktoren und zur gesunden Lebensführung

Helle Baumwollkleidung. Weite und nicht zu warme Kleider. Kühle Zimmertemperatur.
Keine Einschränkung beim Sport, aber eventuell sofort nach dem Sport duschen und eincremen, um Juckreiz durch Schwitzen zu verhindern.
Keine Sonnenmeidung nötig. Achtung auf Kontaktallergie auf Sonnenfilter.
Bei trockenem und kaltem Wetter häufiger eincremen.
Bei unüblichen Hautläsionen: Immunsuppressoren stoppen und Arzt konsultieren.
Übliche Impfungen in gesunden Hautarealen.
<i>Trophoallergene:</i> Muttermilch, keine frühzeitige abwechslungsreiche Nahrung. Weder Ei noch Fisch vor dem 1. Altersjahr.
Luftallergene der Innenräume: Kein Zigarettenrauch.
Feuchtigkeit kontrollieren.
Zimmer gut lüften.
Teppiche und Spannteppiche vermeiden.
Stofftiere waschen und nicht ins Bett legen.
Kissen und Decken aus nicht-allergenem Material.
Keine Haustiere als Präventivmassnahme. Allenfalls nicht ins Zimmer lassen.

Particularité de l'évaluation des médicaments en pédiatrie et son application à la prescription en pédiatrie

Die deutsche Übersetzung dieses Textes kann auf der Homepage der SGP konsultiert werden:

www.ssp.hin.ch/paediatria/vol13/n3/index.htm

L'évaluation des médicaments suit en France, une procédure qui aboutit ou non à sa mise sur le marché

- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est donnée à un médicament dans la (les) indication(s) revendiquée(s) par le fabriquant. Une information validée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est incluse dans le conditionnement du laboratoire. Il s'agit du résumé des caractéristiques du produit (RCP) que l'on trouve dans les monographies du dictionnaire Vidal^{®1} et de l'information pour le public que l'on trouve dans les boîtes.
- L'AMM signifie que le médicament est actif dans la (les) indication(s) revendiquée(s) mais ne le positionne pas par rapport aux médicaments déjà disponibles dans la même indication. Ces comparaisons les plus informatives pour le prescripteur sont faites par la commission dite «de transparence» et sont paradoxalement les plus difficiles à obtenir pour le prescripteur. La commission dite «de transparence» fournit une estimation du service médical rendu (SMR) et de son amélioration (ASMR). L'amélioration du service médical rendu (ASMR) par un médicament est appréciée par comparaison aux médicaments déjà commercialisés. Elle est évaluée en 5 niveaux (de 1 amélioration «majeure» à 5 «aucune amélioration») en terme

d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'ASMR du SMR (service médical rendu). Le SMR, établi lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés évalue le produit sur son efficacité et sa sécurité mais aussi sur son intérêt en terme de santé publique (caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection etc. ...). Le SMR ne compare pas le médicament aux autres produits mais participe à la définition du taux de remboursement: SMR «important» (taux de remboursement à 65%), «modéré» (35%), «faible» (35%) ou «absence de SMR». L'ASMR est pris en compte pour décider du prix et du remboursement par la sécurité sociale.

- Le médicament doté d'une AMM est commercialisé et passe en phase IV. La phase IV vient affiner les connaissances sur l'efficacité et la tolérance en situation réelle de prescription (c'est à dire souvent hors indication de l'AMM, patients moins surveillés que dans le cadre des essais, co-prescription → interaction etc.), alors que le médicament est largement prescrit. Si les effets indésirables fréquents observés dans les essais sont proches du (des) comparateur(s), en revanche, les effets rares ne sont pas connus. Le nouveau médicament va donc être «présenté» comme dépourvu des effets indésirables rares et graves des comparateurs. La phase IV est celle de la mise en évidence d'effets indési-

rables rares (pharmacovigilance) dans les conditions réelles d'utilisation.

Particularités de l'évaluation des médicaments en pédiatrie

- De nombreux médicaments donnés aux enfants n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou ont une AMM dans une autre indication, une autre posologie, une autre forme galénique ou un autre âge. La prescription hors AMM est importante en pédiatrie: 94% en soins intensifs, 67% à l'hôpital et 30% en pratique de ville. Ce retard d'évaluation est d'autant plus marqué qu'il s'agit de médicaments visant des pathologies rares. Cette situation prive l'enfant d'éventuelles avancées thérapeutiques ou l'expose à des risques accrus, en particulier aux erreurs d'administration.

L'évaluation des médicaments est indispensable en raison des particularités de la pharmacologie en pédiatrie tant au plan pharmacocinétique que pharmacodynamique:

Particularités pharmacocinétiques

Chez le jeune enfant, la résorption des médicaments est diminuée par voie orale, peu modifiée par voie rectale, réduite et aléatoire par voie intramusculaire et augmentée par voie cutanée. Le volume de distribution (rapporté au poids) est plus grand chez l'enfant et le nourrisson expliquant des doses unitaires (rapportées au poids) plus élevées par rapport à l'adulte. La liaison aux protéines plasmatiques est

¹ Equivalent en France du Compendium suisse des médicaments (NDLR)

réduite et se normalise au cours de la première année de vie pour les quelques médicaments étudiés. Ceci expliquerait une sensibilité accrue à certains médicaments (ictère nucléaire des sulfamidés) et incite à la prudence en période néonatale vis à vis des médicaments fortement liés (sulfamidés, ceftriaxone). L'immatunité des réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et de phase II (glycuroconjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation) réduit la clairance et la vitesse d'élimination de nombreux médicaments (théophylline, caféine, clonazépam, phénytoïne, paracétamol, atropine). L'immatunité de la glycuroconjugaison explique les manifestations graves observées lors de l'utilisation du chloramphenicol chez le nouveau-né (grey baby syndrom). A l'inverse l'activité de certaines voies métaboliques est plus importante chez le nourrisson, ce qui se traduit par une clairance plus élevée et une demi-vie plus courte que chez l'adulte, expliquant la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale (caféine, diazépam...). La filtration glomérulaire néonatale, réduite à 30% des capacités adultes, rejoint les valeurs adultes à la fin de la deuxième semaine de vie. L'immatunité rénale contribue à l'accroissement de la demi-vie des médicaments et implique un espacement des doses pendant les premiers jours de vie pour les médicaments concernés (aminoglycosides, pénicilline, céphalosporines, digoxine, furosémide...). Ces particularités rendent compte des différences de schéma posologique (dose unitaire rapportée au poids, espacement des doses, voie d'administration) entre les

enfants et les adultes. Elles doivent être prises en compte lorsque l'on prescrit sans posologie validée par une AMM.

Particularités pharmacodynamiques

Les phénomènes de maturation expliquent également une efficacité et une tolérance particulières de certains médicaments destinés à l'enfant.

- La tolérance aux médicaments est en général meilleure chez l'enfant que chez l'adulte (polypathologies et co-prescriptions moins nombreuses).
- *Certains effets indésirables sont plus particuliers.*
 - La fréquence de prescription jointe à une insuffisance d'évaluation chez l'enfant expliquent les maux associés à certains anti-histaminiques H1 (p. ex. pour la niaprazine commercialisés en France), les syndromes atropiniques du chlorure d'oxybutinine, les syndromes extrapyramidaux et les méthémoglobinémies du métoclopramide, les troubles du rythme cardiaque du cisapride ou de certains antispasmodiques (p.ex. en France:diphémanil).
 - La cible, exclusivement pédiatrique, explique la fièvre et la diarrhée avec la prostaglandine E2, les purpuras thrombopéniques avec le ROR.
 - Les phénomènes de croissance et de maturation expliquent la sensibilité particulière des enfants au retard de croissance des corticoïdes; à l'épaississement des os longs et à l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones, les

rétinoïdes et certains macrolides; la dyschromie dentaire des tétracyclines et l'hypertension intracrânienne de la vitamine A.

- *On explique encore mal* certains effets indésirables plus spécifiques en pédiatrie (cataracte liée aux corticoïdes, hépatotoxicité de l'acide valproïque, syndrome de Reye associé à l'aspirine, effets paradoxaux des benzodiazépines).
- Les médicaments administrés en fin de grossesse peuvent retentir sur le nouveau-né. Chez un nouveau-né il faut penser à l'exposition foetale aux benzodiazépines devant des troubles de succion, des apnées ou une hypotonie néonatale, aux bêtabloquants devant une hypoglycémie et/ou une bradycardie et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens devant une insuffisance rénale ou une oligurie néonatale.
- *L'enfant est plus volontiers exposé aux erreurs d'utilisation* des médicaments pour diverses raisons: la nécessité d'une posologie précise (erreurs de calcul de posologie essentiellement par voie i.v.), la rareté des formes galéniques adaptées à l'enfant (obligeant à déconditionner et reconditionner certains médicaments pour administrer la posologie adéquate), les petits volumes à perfuser, la présence d'un intermédiaire (parents) entre le prescripteur et le patient mais aussi l'automédication parentale.

La prescription en pédiatrie

La prescription doit obéir à un certain nombre de règles générales qui dépendent de

la «situation administrative» du médicament. Il n'existe cependant pas de liste simple et il faut vérifier au cas par cas dans le dictionnaire Vidal®.

1. Certains médicaments sont **dotés d'une AMM pédiatrique, c'est à dire d'une indication**, d'une posologie et d'une forme galénique clairement adaptées à l'usage en pédiatrie. La justification de la prescription en terme de bénéfice/risque (c'est à dire montrer que le bénéfice attendu était réel et le meilleur par rapport aux alternatives thérapeutiques) est cependant nécessaire. L'AMM signifie que le médicament est actif dans la (les) indication(s) citée(s) mais ne le positionne pas par rapport aux autres médicaments. Ces comparaisons les plus informatives sont faites par la commission dite «de transparence» et sont disponibles sur internet (<http://afssaps.sante.fr>) et exprimées par l'amélioration du service médical rendu (ASMR) Le prescripteur doit également pouvoir prouver qu'il a informé le patient et/ou sa famille des risques liés au médicament.
2. Certains médicaments sont clairement **réservés à l'adulte**, car dépourvus d'indication, de posologie, de forme galénique pédiatriques, ou encore dotés d'une contre-indication pédiatrique. Leur prescription est donc hors AMM. Le médecin n'est pas légalement tenu de respecter l'AMM mais il engage sa responsabilité s'il ne respecte pas les usages

thérapeutiques conformes aux données de la Science au moment de la prescription.

- *Une contre-indication fondée sur un risque réel chez l'enfant ne doit pas être outrepassée.*
- *L'absence de posologie pédiatrique oblige le prescripteur à «choisir» la posologie 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 le plus souvent extrapolée à partir de la dose adulte (rapportée au poids ou à la surface corporelle), modulée par le niveau de maturation théorique, hépatique et rénal prévisible sur l'âge et les pathologies associées. En présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, il est prudent de réduire par principe les doses et de les adapter aux mesures des concentrations plasmatiques du médicament lorsque cela est possible, ce d'autant que le médicament a un index thérapeutique étroit. Chez le nouveau-né (naissance – 30 jours), les capacités d'élimination (hépatique et rénale) diminuées et le volume de distribution augmenté expliquent une dose unitaire proche de celle de l'adulte, mais un plus grand espacement des doses. On évitera les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques qui exposent à l'ictère nucléaire. Chez le nourrisson – jeune enfant*

(>1 mois – 2 ans), le métabolisme accéléré et le volume de distribution plus grand rendent compte de doses unitaires plus élevées associées à un intervalle de dose plus court que chez l'adulte.

- L'absence d'indication pédiatrique sous-entend celle de preuve d'efficacité chez l'enfant. Le prescripteur doit donc pouvoir justifier, en cas d'effet indésirable ou d'inefficacité, l'intérêt «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'erreurs plus ou moins faciles 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).
- *L'erreur d'administration étant une faute, la prescription de formes destinées à l'adulte» de*

médicaments n'existant pas dans une forme «enfant» doit être un acte exceptionnel, à justifier au cas par cas. Il engage la responsabilité du médecin en cas de dommages, ce d'autant qu'il existe des médicaments équivalents dans une forme appropriée. S'il n'existait pas de traitement de substitution, il serait nécessaire que le médecin démontre que sa prescription pouvait améliorer le malade sans lui faire courir un risque disproportionné.

3. Certains médicaments sont **dépourvus de mention particulière** chez l'enfant (indication, contre-indication, posologie, etc...) mais 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, etc...), le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant (au risque d'erreur de prescription s'ajoute un risque d'erreur matérielle de dosage).

L'ordonnance

- Le médecin a le droit d'appliquer des méthodes nouvelles qu'il juge, en conscience, bénéfiques pour le mala-

de, mais en s'entourant de toutes les précautions nécessaires en particulier vis à vis de la situation «administrative» du médicament (dictionnaire Vidal®).

- Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté nécessaire. Il doit veiller à leur compréhension par le malade (et ses parents). Il doit s'efforcer d'obtenir une bonne exécution du traitement. *La rédaction lisible de l'ordonnance évite la confusion lors de la délivrance du médicament et permet à la famille d'exécuter le mieux possible la prescription. L'ordonnance doit comprendre, outre le nom et le prénom du malade, le sexe et l'âge et son poids. Il serait sans doute utile d'inscrire le mot «ENFANT» devant le nom, attirant ainsi l'attention du pharmacien lors de la délivrance.*
- L'ordonnance étant un prolongement de la consultation, il faut aussi savoir l'expliquer à la famille du jeune patient, en essayant de s'adapter à son niveau de compréhension. La prescription doit être écrite, lisible, comporter le poids de l'enfant, la dose en mg/kg (et son équivalent en ml). La dose unitaire, accompagnée de l'espacement des doses (10 mg toutes les 8 heures) sont plus précis que la dose quotidienne et le nombre de prises (30 mg/24h en 3 prises). Les abréviations (mcg qui signifie mg porte à confusion avec mg) seront évitées. A l'hôpital, un contrôle de qualité de la transmission et un compte-rendu de l'exécution devraient être exigés*

- Lorsque la voie i.V. 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.

Références

- Autret E, Dutertre JP, Barbier P, Jonville AP, Pierre F, Berger C. Parenteral opinion about biomedical research in children. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 64-71.
- Autret E, Vasmant D. Détermination de la posologie des médicaments en Pédiatrie. *Thérapie* 1995; 50: 4: 381-6.
- Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999; 353: 1625.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
- Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 11-21.
- Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the medicines evaluation agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-18.
- Jonville AP, Autret E, Bavoux F, Bertrand P, Barbier P, Gauchez AS. Characteristics of medication errors in pediatrics - A study of 1100 cases. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1991; 25; 10: 1113-8.
- Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. Pharmacovigilance pédiatrique-Principes et données récentes. *Revue Internationale de Pédiatrie* 1998; 29; 38-43.
- Jonville-Béra AP, Blanc P, Autret-Leca E, Giraudeau B, Beau-Salinas F. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53: 207-10.
- Nahata MC. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 247-9.
- Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. *Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins*. Paris: Masson, 1999.
- Tréluyer JM, Hubert P. Erreurs d'administration des médicaments chez le nouveau-né. *Les médicaments en réanimation néonatale*, Springer Verlag, 1999: 93-107.

Elisabeth Autret-Leca, F. Beau Salinas,
A. P. Jonville-Béra, Tours

Adresse des auteurs:

Prof. Elisabeth Autret-Leca
Service de Pharmacologie
CHRU de Tours, 2 bd Tonnellé
37044 Tours cedex 01 - France
e-mail: autret-leca@med.univ-tours.fr

Situation en Suisse

En Suisse, l'organe qui enregistre les médicaments et délivre les autorisations de mise sur le marché est actuellement l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques ou «Swissmedic», (www.swissmedic.ch). Swissmedic, un institut fédéral, a repris au début de l'année 2002 cette fonction qui était auparavant assurée par un organisme intercantonal, l'OICM (Office intercantonal du contrôle des médicaments). Swissmedic n'a pas de procédure spécifique pour les médicaments pédiatriques. Elle applique généralement les règles et conseils proposés par l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use), un organisme qui rassemble des experts d'Europe, du Japon et des Etats Unis. Ces recommandations peuvent être consultées sur le site Internet de l'ICH (www.ich.org) et plus particulièrement concernant les médicaments pédiatrique dans le document E11 (à la page <http://www.ifpma.org/pdf/ifpma/E11step4.pdf>). Ces recommandations obéissent à des principes très semblables à ceux décrits dans le corps de l'article.

Swissmedic n'enregistre un médicament avec une indication pédiatrique spécifique que si des essais cliniques spécifiques ont été réalisés, et s'il existe une posologie et/ou une galénique spécifiquement pédiatrique. L'indication pédiatrique spécifique sera indiquée clairement dans la fiche d'information, dont le texte est approuvé par Swissmedic. Il faut noter que la simple indication dans la fiche d'in-

formation d'une dose exprimée en mg/kg ne signifie pas pour autant que l'usage pédiatrique est reconnu par Swissmedic. Swissmedic ne publie par contre pas d'informations comparatives équivalentes à celle produites par la «commission de transparence» de la France.

Comme c'est le cas pour la situation française décrite dans le texte principal de l'article, l'administration à des enfants d'un des nombreux médicaments enregistré uniquement pour des indications chez l'adulte est sous la seule responsabilité du prescripteur.

J.-D. Horisberger, Lausanne

Adresse de l'auteur:

Prof. J.-D. Horisberger
Institut de Pharmacologie et de Toxicologie
Bugnon 27
CH-1005 Lausanne
E-Mail: Jean-Daniel.Horisberger@ipharm.unil.ch