

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'immaturation 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'immaturation 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'immaturation 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