

Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques

V. HUE, I. PRUVOST, A. MARTINOT

Points essentiels

- En raison des différences pharmacologiques et pharmacodynamiques, on ne peut extrapoler les résultats des essais cliniques de l'adulte à l'enfant. Une évaluation spécifique des médicaments est indispensable aux différentes étapes de l'enfance.
- On ne peut extrapoler les posologies des médicaments de l'enfant à partir des posologies de l'adulte sur la base d'une simple règle de proportionnalité en rapport avec le poids ou la surface corporelle. Les posologies pédiatriques s'expriment le plus souvent par kilogramme ou par m² de surface corporelle.
- Il convient d'utiliser en priorité les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché pédiatrique et des formes galéniques adaptées à l'enfant afin d'éviter les erreurs de posologie.
- Avant 6 ans, ce sont les formes liquides qui sont privilégiées par voie orale, après cet âge, les formes comprimés ou gélules peuvent être utilisées.
- La voie rectale n'est pas une bonne voie d'administration, la résorption étant lente et aléatoire.
- La voie intramusculaire n'est pas utilisée en raison de son caractère douloureux, des aléas de la résorption et des effets secondaires.
- L'administration des médicaments par voie intraveineuse n'est pas soumise à l'influence de la maturation mais aux formes galéniques disponibles. La nécessité d'une posologie précise expose aux erreurs de calcul.

Correspondance : Dr Valérie Hue, SAU pédiatrique, Hôpital Salengro, CHRU, 59037 Lille cedex.
Tél. : 03 20 44 55 75. Fax : 03 20 44 47 19. E-mail : valerie.hue@chru-lille.fr

- Chaque fois que possible la prescription bénéficiera d'un soutien informatique.
- Les prescriptions doivent être adaptées à l'enfant en question, claires et précises, réalisables, limitatives, datées et signées en comportant le nom de l'enfant, son âge et son poids.

L'enfant est un organisme en voie de maturation, aussi l'administration d'une même dose de médicament, même normalisée au poids du corps, ne permet pas d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre que chez l'adulte. Les transformations physiologiques que subit l'enfant au cours de la maturation sont complexes et modifient considérablement le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme. Elles rendent nécessaires l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge (1). Ces modifications portent sur toutes les étapes du devenir des médicaments dans l'organisme : résorption, distribution, métabolisme et élimination.

De nombreux médicaments sont administrés en pédiatrie en dehors des conditions de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire dans une posologie, une forme galénique ou à un âge différent de ceux de l'AMM. Cette prescription hors AMM concerne 94 % des médicaments prescrits en soins intensifs, 67 % à l'hôpital et 30 % en pratique de ville. Elle expose l'enfant à un risque accru d'erreurs. Cette pratique est due à une insuffisance d'évaluation des médicaments pourtant indispensable en raison des particularités pharmacologiques de l'enfant (2).

1. Particularités pharmacologiques de l'enfant

Ce sont les modifications de la distribution et de l'élimination par rapport aux adultes qui ont les plus grandes répercussions sur la pharmacocinétique des médicaments en pédiatrie.

1.1. Résorption

L'influence de l'immatunité sur la résorption par voie orale est très peu documentée mais la résorption semble diminuée, surtout chez le nouveau-né, entraînant un retard à l'obtention de la concentration plasmatique maximale (phénytoïne, phénobarbital). La résorption a lieu essentiellement au niveau intestinal, et est peu modifiée par les médicaments antisécrétoires et antiacides. La forme galénique joue un rôle très important et est un facteur de confusion pour juger de l'influence réelle de la maturation. Il existe théoriquement une bonne résorption par voie rectale, non influencée par la maturation, conduisant à l'administration fréquente de médicaments par cette voie (traitement des convulsions, de la fièvre, de la douleur, sédation), l'enfant étant souvent réticent aux prises orales, ou celles-ci étant impossibles (troubles de conscience), ou le maintien du jeûne étant nécessaire. En réalité, cette résorption rectale est très aléatoire, fonction

notamment du degré de remplissage de l'ampoule rectale. Cette voie d'administration sera réservée aux cas exceptionnels ou aucune autre voie d'abord n'est utilisable, en préférant les présentations sous forme de solutions aux suppositoires. L'administration de médicaments par voie intraveineuse n'est pas soumise à l'influence de la maturation, mais aux formes galéniques disponibles. Celles-ci ont souvent été préparées pour l'adulte, à des concentrations élevées nécessitant une dilution préalable à l'administration en pédiatrie, ce calcul étant une source d'erreur importante. En situation de détresse vitale, lorsqu'on ne parvient pas à accéder à un abord veineux fiable rapidement, les voies d'exception doivent être utilisées : voie intraosseuse, sinus longitudinal supérieur (ces 2 voies étant l'équivalent d'une voie intraveineuse), voie trachéale (cette voie permettant l'administration d'un nombre limité de médicaments). La résorption par les voies intramusculaire et sous-cutanée est réduite et aléatoire, d'autant moins bonne que l'hémodynamique est perturbée. Elle est très influencée par la pathologie et ne permet pas d'administrer les médicaments de manière fiable dans les situations aiguës graves. De plus, la voie intramusculaire est douloureuse et peut être cause d'abcès, de rétractions. La voie sublinguale peut être utilisée pour certains médicaments avec l'avantage d'un effet rapide. La voie nasale est douloureuse et l'instillation du médicament doit être précédée d'un spray de lidocaïne. Certains médicaments peuvent être administrés par voie pulmonaire. La taille des particules doit alors être faible ($< 3 \mu\text{m}$) afin de parvenir aux alvéoles. Ceci est assuré au mieux avec des sprays administrés par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation. En cas d'hypoxie, l'utilisation de ces sprays n'est plus possible et il conviendra d'utiliser la nébulisation. La résorption cutanée des médicaments est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte. Le facteur le plus important pouvant expliquer la résorption accrue est le rapport de la surface cutanée au poids du corps beaucoup plus élevé que chez l'adulte : à dose égale la biodisponibilité est 2,7 fois plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte. La voie percutanée permet d'obtenir des cinétiques très prolongées avec une diminution des effets secondaires, mais il convient de respecter scrupuleusement les doses et les durées d'application. Chez le nourrisson, la complication la plus souvent observée concerne la corticothérapie locale au cours de l'eczéma avec risque de freinage de la vitesse de croissance et de la sécrétion de cortisol. Cette résorption cutanée est utile pour l'anesthésie locale superficielle (mélange lidocaïne-prilocaine) (1-4).

1.2. Distribution

La distribution des médicaments est fonction de leur liaison aux protéines, de la dimension des différents compartiments de l'organisme, du débit sanguin. La taille des compartiments hydriques et lipidiques influence la distribution des médicaments en fonction de leur plus ou moins grande hydrosolubilité ou liposolubilité. La taille relativement élevée des compartiments hydriques et adipeux chez l'enfant s'accompagne de volumes de distribution des médicaments plus élevés que chez l'adulte. En effet, l'eau totale de l'organisme représente 75 % du poids du corps du nouveau-né pour diminuer avec l'âge et atteindre vers 1 an

exposés à au moins 1 médicament prescrit en dehors des conditions de l'AMM. L'incidence des effets indésirables était un peu plus élevée dans cette situation (2 %) que pour l'ensemble de la population des enfants (risque relatif : 3,4, intervalle de confiance à 95 % du risque relatif : 1,3-9,4) en particulier si la prescription hors AMM concernait l'indication (risque relatif : 4,4, intervalle de confiance à 95 % liés au risque relatif : 1,6-12) (7). Certains effets secondaires surviennent préférentiellement, voire exclusivement chez l'enfant : troubles du rythme liés au cisapride, retard de croissance lié aux corticoïdes, épaissements des os longs et ossification prématurée des cartilages de croissance avec les quinolones et certains macrolides. Certains effets secondaires s'expliquent par des indications exclusivement pédiatriques (purpura thrombopénique idiopathique après le vaccin rougeole, rubéole, oreillons) (1-4).

1.6. Pharmacogénétique

Certaines affections nécessitent des précautions d'emploi pour certains médicaments : maladies métaboliques, déficit en G6PD, porphyries. Il est utile que les parents aient dans le carnet de santé une liste des médicaments contre-indiqués (1-4).

1.7. Retentissement des pathologies sur la pharmacocinétique

1.7.1. Insuffisance rénale

Une adaptation des posologies est nécessaire uniquement si la clairance de la créatinine est diminuée de moitié, et pour les médicaments éliminés à plus de 50 % sous forme inchangée par le rein, surtout s'ils ont un intervalle thérapeutique étroit (3,5). La liaison aux protéines peut être diminuée et le volume de distribution augmenté en raison de l'hypoprotidémie. Certaines modifications pathologiques observées au cours de l'insuffisance rénale sont susceptibles de modifier l'intensité ou le type de réponse de l'organisme aux médicaments : par exemple, l'hyperkaliémie favorise la survenue d'effets indésirables des digitaliques. C'est le degré de l'atteinte rénale et surtout de la filtration glomérulaire qui sert de base au calcul de réduction de la posologie. L'indice de filtration glomérulaire utilisé est la clairance de la créatinine, calculée par la formule de Schwartz. L'administration du médicament est modifiée soit en diminuant la dose unitaire (médicament ayant un intervalle thérapeutique étroit, antibiotique type pénicilline n'ayant pas d'effet postantibiotique), soit en augmentant l'intervalle entre 2 administrations (antibiotique type aminoside ayant un effet postantibiotique), ou en faisant ces 2 modifications. En urgence, la dose de charge correspond à la dose de charge habituelle sans insuffisance rénale pour atteindre le plus vite possible l'intervalle thérapeutique. En dehors de l'urgence, il peut être utile de réaliser des dosages sanguins en résiduel. Si un médicament peut être en partie éliminé par une technique d'épuration extrarénale, il peut être nécessaire d'administrer une dose supplémentaire après la dialyse (3,8).

l'enfant surtout si la forme galénique est fractionnable (formes liquides, formes injectables). Si la posologie est fixe et que la forme galénique ne permet pas un fractionnement, le médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

2.1. Formes galéniques adaptées à l'enfant

Il convient d'utiliser les formes galéniques adaptées à l'enfant en priorité, afin de limiter les erreurs de posologie ou d'administration et d'améliorer la compliance. Avant 6 ans, ce sont les formes liquides qui sont privilégiées (solutions buvables, sirops, poudres et granulés). Les formes liquides ne posent pas le problème de la désagrégation dans le tube digestif et ont une action plus rapide. Le principe actif est associé à un agent sucrant, ou un aromatisant. La forte proportion de sucre assure une conservation bactériologique sous certaines conditions, peut masquer la saveur désagréable de certains principes actifs, mais peut être contre-indiquée chez certains enfants diabétiques, ou intolérant au fructose, ou déficitaires en enzymes digestives. 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 produit reconstitué au réfrigérateur. Pour les médicaments ayant une marge thérapeutique large une prescription en cuillères à café (5 ml), à dessert (10 ml), ou à soupe (15 ml) est possible. Pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, il est recommandé d'utiliser une seringue, un compte-goutte, une pipette ou une cuillère-mesure graduée en fonction du poids. La voie sublinguale est rarement utilisée du fait de la faible compliance du jeune enfant, mais évite un effet de premier passage hépatique. Chez les enfants de plus de 7 ans, il est parfois possible de prescrire des comprimés ou des gélules. Cependant, si les comprimés sont disponibles à des dosages non appropriés à la pédiatrie, il est souvent difficile de les casser en plus de 2 moitiés. Il convient alors de recourir à des préparations magistrales ou d'utiliser une présentation adaptée à la pédiatrie. Les comprimés gastrorésistants, les présentations retard, les comprimés sublinguaux ou buccaux, les comprimés effervescents ne doivent pas être broyés en raison d'un risque de destruction du principe actif par les sucs digestifs, ou de lésion digestive, ou de perte de l'action prolongée. Les gélules, si elles ne sont pas gastrorésistantes, peuvent être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou aux boissons. En cas d'impossibilité d'utilisation d'une forme solide, il est parfois préférable de boire la forme injectable (2,4).

2.2. Erreurs et difficultés d'utilisation des médicaments chez l'enfant

La nécessité d'une posologie précise expose aux erreurs de calcul. Les erreurs de posologie d'un facteur 10 à 100 résultent d'un mauvais placement d'une virgule. L'essentiel de ces erreurs concerne la voie intraveineuse. De plus, l'administration par voie veineuse pose des problèmes techniques : difficultés d'abord, très petits volumes à injecter, volumes peu adaptés au calibre des seringues, aux tubulures, espaces morts, formes galéniques destinées à l'adulte. Par voie orale, les erreurs de dose sont souvent liées au reconditionnement de médicaments dont la forme

galénique n'est pas adaptée aux jeunes enfants. Après application cutanée, les effets indésirables rapportés sont liés à l'application sur une trop grande surface, pendant un temps trop long ou d'une trop grande quantité, ou avec pansement occlusif : convulsions pour la crème lidocaïne-prilocaine, intoxication salicylée pour la vaseline salicylée, retard de croissance, hypertension intracrânienne, syndrome de Cushing pour les corticoïdes, intoxication alcoolique pour les pansements alcoolisés, hypothyroïdie pour les produits iodés. Les erreurs habituelles liées à la prescription se retrouvent en pédiatrie : mauvaise compréhension, illisibilité, déplacement d'une décimale, oubli de l'information, connaissance insuffisante du médicament, confusion de médicaments, de patient, de forme pharmaceutique (2,9,10).

3. Règles de prescription

La prescription engage la responsabilité du médecin. Elle doit répondre à un certain nombre d'exigences (3) :

- **être adaptée à l'enfant en question** : le médecin indique qu'il s'agit d'un enfant, précise son âge et son poids. La prescription est faite avec des produits qui correspondent aux caractéristiques de l'enfant et de sa maladie (on ne prescrit pas des médicaments *per os* à un enfant nauséeux ou qui vomit) ;
- **être claire et précise** : elle précise pour chaque produit : la forme et la présentation, le nombre de prises par jour, les horaires et éventuellement le moment par rapport aux repas, la quantité pour chaque prise, le nombre de jours de traitement. Une bonne prescription est simple, en arrondissant les quantités, en choisissant les modalités les plus faciles à administrer ;
- **être réalisable** : il est inutile voire dangereux de prescrire une thérapeutique que la famille ne pourra appliquer faute de moyens intellectuels ou matériels ;
- **être compréhensible et comprise** : une prescription doit toujours être écrite dans le détail avec une écriture lisible. Pour être comprise, elle doit être expliquée. S'il le faut, le commentaire est accompagné d'une démonstration. Une directive doit pouvoir être répétée, si nécessaire il faut revoir la famille après 24 à 48 heures pour vérifier l'exécution de ce qui a été prescrit ;
- **être limitative** : le médecin est souvent incité par les parents à multiplier les prescriptions médicamenteuses. La multiplicité des médicaments va à l'encontre de la simplicité, elle est source d'erreurs ou d'effets secondaires liés à des interférences nuisibles, elle encourage secondairement l'automédication.

4. Modalités d'administration des médicaments

4.1. Voie d'administration

Chaque fois qu'existent des troubles digestifs, il faut recourir à la voie parentérale. Toutefois, lorsque celle-ci n'est pas réalisable (activité en zone sous médicalisée) et s'il persiste un transit correct, beaucoup de médicaments peuvent être

Tableau 4 – Posologie de quelques antibiotiques utilisés en urgence

Produit et voie d'administration	Posologie
Méningite Ceftriaxone IV* Cefotaxime IV* Amoxicilline IV Vancomycine IV	75 à 100 mg/kg/j, en 1 ou 2 perfusions 200 à 300 mg/kg/j, soit en 4 perfusions soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure 200 mg/kg/j, soit en 4 perfusions soit en administration continue 60 mg/kg/j, en perfusion continue après une dose de charge de 15 mg/kg en perfusion d'une heure, ou en 4 perfusions
Pyélonéphrite/Cystite Ceftriaxone IV Amikacine, IV Cefixime, <i>per os</i>	50 mg/kg/j en 1 injection 20 mg/kg/j en 1 perfusion de 15 min 8 mg/kg/j en 2 prises
Otite Amoxicilline – acide clavulanique <i>per os</i> Cefpodoxime proxétyl <i>per os</i> Amoxicilline <i>per os</i>	80 mg/kg/j en 2 à 3 prises = 1 dose poids 2 à 3 fois par jour 8 mg/kg/j en 2 prises = 1 dose poids 2 fois par jour 100 mg/kg/j en 3 prises
Angine Amoxicilline <i>per os</i> Josamycine <i>per os</i>	50 mg/kg/j en 2 prises 50 mg/kg/j en 2 prises

IV : intraveineux.

* dose journalière maximale chez l'enfant : cefotaxime : 12 g, ceftriaxone : 4 g.

4.3. Pour la pratique hospitalière

Les prescriptions doivent être écrites et assurer la traçabilité. L'infirmière ou le pharmacien doivent disposer de tous les éléments de calcul permettant de vérifier la prescription du médecin (double sécurité). Elles sont datées, portent le nom du patient (étiquette) et celui du prescripteur qui doit signer. Elles sont lisibles, disposées dans un ordre logique, claires et très explicites. Pour éviter les erreurs d'exécution tout doit être détaillé : nom des produits, présentation retenue, dose, modalités de préparation, de dilution, répartition dans le temps, débit d'une perfusion et sa durée, situation éventuelle d'une prise orale par rapport aux repas ou séquence à suivre entre plusieurs produits. Lorsqu'une prescription est reconduite d'un jour sur l'autre elle est réécrite. Chaque fois que possible la prescription s'appuie sur un soutien informatique (3).

5. Conclusion

Ces particularités expliquent les schémas posologiques différents entre les enfants et les adultes : dose unitaire rapportée au poids, espacement des prises, voies d'administrations... Les posologies varient parfois entre les classes d'âge. Il ne faut pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte, la dose recommandée rapportée au poids pouvant être supérieure à la dose adulte chez certains adolescents et exposer à un risque de surdosage. Les médicaments ayant une AMM pédiatrique doivent être choisis en priorité. Les formes galéniques choisies doivent également être adaptées à l'âge de l'enfant. Les prescriptions doivent être écrites, claires, lisibles, et chaque fois que possible bénéficier d'un soutien informatique.

Bibliographie

1. Pons G. Modifications du devenir des médicaments dans l'organisme au cours de la maturation de l'enfant. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 : 18-22.
2. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Ped 2006 ; 13 : 181-5.
3. Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huault G. Urgences pédiatriques – Fiches pratiques de pharmacologie. Paris, Estem 2004 : 402.
4. Arnaud P, Brion F. Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant : aspects galéniques, pharmaceutiques et réglementaires. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 : 41-47.
5. Choonara IA, Harris F. Adverse drugs reactions in medical inpatients. Arch Dis Child 1984 ; 59 : 578-80.
6. Turner S, Nunn AJ, Fielding K et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999 ; 88 : 965-8.
7. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatient. Br J Clin Pharmacol 2002 ; 54 : 665-70.
8. Pons G. Retentissement des pathologies sur la pharmacocinétique. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 36-41.
9. Guillot M. Perfusion périphérique, problèmes techniques. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 564-9.
10. Guillot M. Besoins en eau, phosphore, calcium et glucose. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 570-3.
11. Pons G. Règles de posologie. Nomogrammes. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 ; 48-9.

