La problématique de la prescription en pédiatrie : application aux principales pathologies de gastro-entérologie

Carole Michel, Céline Tailhardat

▶ **To cite this version:**

Carole Michel, Céline Tailhardat. La problématique de la prescription en pédiatrie : application aux principales pathologies de gastro-entérologie. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01529977

HAL Id: dumas-01529977

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01529977

Submitted on 31 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 053257 0

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

n° 7032

Année: 2001

LA PROBLEMATIQUE DE LA PRESCRIPTION EN PEDIATRIE :

Application aux principales pathologies de gastro-entérologie

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MICHEL Carole

[Données à caractère personnel]

TAILHARDAT Céline

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 12 juillet 2001 à 17h

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur **Jean CALOP**, Président de jury

Monsieur le Docteur **Jean-Pierre CHOURAQUI**, Directeur de thèse

Monsieur le Docteur **Etienne BRUDIEU**, Praticien hospitalier

Monsieur le Docteur **Bernard CHAMPON**, Pharmacien

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année: 2001

LA PROBLEMATIQUE DE LA PRESCRIPTION EN PEDIATRIE :

Application aux principales pathologies de gastro-entérologie

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

MICHEL Carole
[Données à caractère personnel]

TAILHARDAT Céline
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 12 juillet 2001 à 17h
Devant le jury composé de :
Monsieur le Professeur **Jean CALOP**, Président de jury
Monsieur le Docteur **Jean-Pierre CHOURAQUI**, Directeur de thèse
Monsieur le Docteur **Etienne BRUDIEU**, Praticien hospitalier
Monsieur le Docteur **Bernard CHAMPON**, Pharmacien

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté — M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen — M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	*Josette*	*Chimie Analytique*
BAKRI	*Abdelaziz*	*Pharmacie Galènique*
BENOIT-GUYOD	*Jean-Louis*	*Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie*
CALOP	*Jean*	*Pharmacie Clinique et Bio-technique*
CUSSAC	*Max*	*Chimie Thérapeutique*
DECOUT	*Jean-Luc*	*Chimie Générale*
DEMENGE	*Pierre*	*Physiologie/Pharmacologie*
DROUET	*Emmanuel*	*Microbiologie-Immunologie*
FAVIER	*Alain*	*Biochimie*
GOULON	*Chantal*	*Physique-Pharmacie*
GRILLOT	*Renée*	*Parasitologie*
MARIOTTE	*Anne-Marie*	*Pharmacognosie*
RIBUOT	*Christophe*	*Physiologie-Pharmacologie*
ROUSSEL	*Anne-Marie*	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	*Françoise*	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	*Régine*	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	*Denis*	*Pharmacie Galénique*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté — M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen — M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	*Delphine*	*Parasitologie*
ALLENET	*Benoit*	*Pharmacie Clinique*
BARTOLI	*Marie-Hélène*	*Pharmacie Clinique et Biotech.*
BOUMENDJEL	*Ahcène*	*Pharmacognosie*
BURMEISTER	*Wilheim*	*Physique*
CARON	*Cécile*	*Biologie Moléculaire*
CHARLON	*Claude*	*Chimie Pharmacie*
DELETRAZ	*Martine*	*Droit Economie pharmaceutique*
DIJOUX-FRANCA	*M.-Geneviève*	*Pharmacognosie*
DURMORT-MEUNIER	*Claire*	*Virologie moléculaire structur*
ESNAULT	*Danielle*	*Chimie Analytique*
FAURE	*Patrice*	*Biochimie C*
FAURE-JOYEUX	*Marie*	*Physiologie-Pharmacologie.*
FOUCAUD-GAMEN	*Jacqueline*	*Bactériologie-Virologie.*
GEZE	*Annabelle*	*Pharmacotechnie Galénique*
GILLY	*Catherine*	*Chimie Thérapeutique*
GUIRAUD	*Pascale*	*Biologie cellulaire*
GROSSET	*Catherine*	*Chimie analytique*
HININGER-FAVIER	*Isabelle*	*LBSO-Biochimie C*
KRIVOBOK	*Serge*	*Botanique-Cryptogamie*
MORAND	*Jean-Marc*	*Chimie thérapeutique*
NICOLLE	*Edwige*	*Chimie organique*
PERA	*Marie-Hélène*	*Chimie organique*
PEYRIN	*Eric*	*Chimie Analytique Alimentaire*
PINEL	*Claudine*	*Parasitologie*
RAVEL	*Anne*	*Chimie Analytique*
RIBUOT	*Diane*	*Physio. Pharmaco*
RICHARD	*Jean-Michel*	*Chimie Toxico-Ecotoxicologie*
RIONDEL	*Jacqueline*	*Physiologie, Pharmacologie*
TAILLANDIER	*Georges*	*Chimie organique*
VILLEMAIN	*Danièle*	*Physique Pharmacie*
VILLET	*Annick*	*Chimie analytique*

LA PROBLEMATIQUE DE LA PRESCRIPTION EN PEDIATRIE :

Application aux principales pathologies de gastro-entérologie

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur J. CALOP, Président du jury, Monsieur le Docteur E. BRUDIEU, et Monsieur le Docteur B. CHAMPON, qui nous honorent de leur présence dans ce jury et ont accepté de consacrer un peu de leur temps précieux pour examiner ce travail,

Monsieur le Docteur J.P. CHOURAQUI, Directeur de thèse, qui nous a apporté aide, conseils et encouragements, et a passé du temps pour relire et corriger ce travail,

nous exprimons nos plus vifs remerciements.

A mes parents, pour leur présence et leur soutien pendant ces six années d'études,

A Patrick, Claire et Camille, pour leurs encouragements,

A mes amis, pour leur aide et leur réconfort,

A Bruno, pour son soutien et sa compréhension...

A mes parents, pour leur présence et leur réconfort de chaque instant,

A ma sœur, Virginie, et mon frère, Olivier, pour leur soutien,

A mes amis, pour leurs encouragements,

A Fabien, pour sa compréhension et son affection...

Table des matières

Introduction p.9

A-Les paramètres de la problématique de la prescription en pédiatrie

1-L'insuffisance des médicaments en pédiatrie p.11

1-1-Les difficultés d'ordre législatif p.12

1-1-1-Etudes à bénéfice direct et indirect p.12

1-1-2-Le consentement aux essais thérapeutiques p.13

1-2-Les difficultés d'ordre éthique p.15

1-2-1-La comparaison au placebo p.15

1-2-2-La randomisation p.16

1-3-Les difficultés d'ordre méthodologique p.16

1-3-1-La nécessité de pré-requis p.17

1-3-2-La population d'étude p.18

1-3-3-L'administration p.19

1-3-4-Les paramètres d'évaluation p.20

1-3-5-Les explorations p.21

2- Les spécificités de la relation enfant-médicament p.22

2-1- Les caractéristiques pharmacocinétiques p.23

2-1-1- La résorption p.23

2-1-1-1-La voie orale p.23

2-1-1-2-La voie rectale p.26

2-1-1-3-La voie intramusculaire p.27

2-1-1-4-La voie intraveineuse p.27

2-1-1-5-La voie percutanée p.27

2-1-2- La distribution p.28

2-1-3- Le métabolisme p.31

2-1-4- L'élimination p.34

2-2-Les caractéristiques pharmacodynamiques p.36
2-2-1- L'immaturité de la réponse pharmacodynamique p.36
2-2-2- Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie p.37
2-3-L'utilisation des médicaments hors AMM chez l'enfant p.39
2-3-1- L'adaptation posologique p.39
2-3-2- L'administration du médicament p.41

B-Applications aux principales pathologies de gastro-entérologie

1-Buts, matériels et méthodes p.45
1-1-Buts p.45
1-2-Matériels et méthodes p.45

2-Etude des pathologies p.45
2-1-Le reflux gastro-oesophagien et les régurgitations p.46
2-1-1-Généralités p.46
2-1-2-La thérapeutique actuelle p.47
2-1-2-1-Mesures générales et hygiénodiététiques p.48
a-Information des parents p.48
b-Mesures diététiques p.49
c-Mesures posturales p.49
2-1-2-2-Les médicaments p.50
a-Les agents prokinétiques p.50
b-Les anti-acides et protecteurs de la muqueuse oesophagienne p.54
c-Les anti-sécrétoires p.58
2-2-Les vomissements p.64
2-2-1-Généralités p.64
2-2-2-La thérapeutique actuelle p.65
2-2-2-1-Les médicaments p.65
a-Les anti-émétiques d'action centrale p.65
b-Les anti-émétiques d'action périphérique p.66
c-Les stimulants de la motricité digestive p.70

2-3-La constipation p.71
2-3-1-Généralités p.71
2-3-2-La thérapeutique actuelle p.75
2-3-2-1-La diététique et le comportement p.76
a-La diététique p.76
b-Le comportement p.77
2-3-2-2-Les médicaments p.77
a-Les laxatifs p.77
b-Les agents prokinétiques p.91
c-Autres p.93
2-4-La diarrhée p.94
2-4-1-Généralités p.94
2-4-2-La thérapeutique actuelle p.95
2-4-2-1-La réhydratation et la réalimentation p.95
a-La prévention et/ou correction des désordres hydroélectrolytiques p.95
b-La réalimentation p.101
2-4-2-2-Les médicaments p.103
a-Le lopéramide p.103
b-Le racécadotril p.106
c-Les pansements intestinaux p.107
d-Les probiotiques p.107
e-Autres substances bactériennes p.108
f-Les antibiotiques et antiseptiques intestinaux p.109
g-Autres p.109
2-5- Les douleurs abdominales p.110
2-5-1-Généralités p.110
2-5-2-La thérapeutique actuelle p.112
2-5-2-1- Les médicaments p.112
a-Les antalgiques p.112
b-Les antispasmodiques p.117
c-Autres p.120

C- Discussion

1-Evaluation de la situation en gastro-entérologie p.122

2-Utilisation des médicaments hors AMM en gastro-entérologie p.124

2-1-L'utilisation de médicaments évalués en pédiatrie mais pas dans l'indication, la posologie ou la tranche d'âge précisée dans l'AMM p.124

2-2-L'utilisation de médicaments non indiqués mais non contre-indiqués chez l'enfant p.126

2-3-L'utilisation de médicaments contre-indiqués en pédiatrie p.127

3-Les conséquences de l'utilisation hors AMM p.128

3-1-Les conséquences médicales p.128

3-2-Les conséquences légales p.129

3-3-Les conséquences financières p.130

4-Les perspectives d'avenir p.130

4-1-La prise de conscience p.130

4-2-Les solutions p.131

Conclusion p.138

Bibliographie p.140

Annexes p.152

Abréviations et anglicismes p.155

Introduction

En France, mais aussi dans tous les autres pays du monde, il existe un manque d'évaluation des médicaments en pédiatrie.

Si on prend l'année 1998, sur les 320 nouveaux médicaments mis sur le marché en France, seuls 1.6% étaient spécifiquement pédiatriques, 16% comportaient des recommandations posologiques pédiatriques en fonction du poids tandis que 9.4% étaient contre-indiqués chez l'enfant. Enfin, 73% ne contenaient aucune information pédiatrique spécifique (97).

Dans l'union européenne, en janvier 2000, sur 49 médicaments innovants ou issus de biotechnologies utilisés aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, seuls quinze ont une indication au dessous de 18 ans (64).

La nécessité faisant loi, l'utilisation des médicaments hors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est fréquente en pédiatrie (64).

La prescription hors AMM désigne deux situations: la première est l'utilisation de médicaments n'ayant pas d'AMM que ce soit chez l'adulte ou l'enfant (les *unlicensed drugs* des Anglo-saxons) ; la seconde concerne toute prescription non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour l'âge, la dose, l'indication, la voie d'administration ou la durée (les *off-label drugs* des Anglo-saxons) (15).

Au Royaume-Uni, une étude prospective dans deux unités de médecine et de chirurgie pédiatrique a mis en évidence un pourcentage de 25% de prescription hors AMM. Dans une autre étude réalisée dans un service de réanimation pédiatrique, le pourcentage de prescription hors AMM était de 35%, et 70% des patients recevaient au moins un médicament hors AMM au cours de son hospitalisation (98).

En France, une étude effectuée en 1998 dans l'ensemble des services français de réanimation néonatale et pédiatrique a rendu compte que 65% des médicaments prescrits étaient hors AMM pour l'âge, 13% hors AMM pour la posologie, 28% hors AMM pour l'indication, 9% hors AMM pour la voie d'administration, 73% hors AMM pour la forme galénique et 2% contre-indiqués chez les enfants considérés. Ainsi, toutes raisons confondues, 94% des médicaments étaient prescrits hors du cadre de l'AMM (98).

Ces études relatent surtout les phénomènes observés en milieu hospitalier, dans des situations d'urgence ; néanmoins, la prescription de médicaments hors AMM en pédiatrie existe également de manière importante en médecine de ville.

En effet, dans une étude française similaire à celle présentée ci-dessus, réalisée auprès des pédiatres de ville, il a été trouvé plus de 30% de prescription hors AMM (98).

L'utilisation de médicaments non évalués chez l'enfant n'est pas sans risque. En effet, les enfants ne peuvent pas être considérés comme des "hommes miniatures" pour diverses raisons que nous aborderons dans cette thèse. Les données obtenues chez l'adulte ne sont donc généralement pas directement extrapolables à l'enfant (82).

Annie WOLF, responsable au ministère de l'emploi et de la solidarité de la mission des médicaments "orphelins" et des médicaments pédiatriques, résume bien la problématique : "En l'absence d'évaluation scientifique, l'usage du médicament chez l'enfant relève de la recette individuelle empirique, ce qui n'est pas acceptable...Ce sont des produits pour l'adulte que l'on bidouille, ce qui entraîne des risques de toxicité ou d'échec thérapeutique" (64).

Ainsi, l'utilisation de médicaments hors AMM chez l'enfant ne pourra être envisageable qu'en possession de données pédiatriques françaises ou étrangères trouvées dans la bibliographie ou de recommandations mises au point par des groupes d'experts.

Toutes les classes médicamenteuses ne sont pas touchées de la même manière par ce manque d'évaluation. La situation dans le domaine des antibiotiques, des vaccins et des antihistaminiques semble satisfaisante, alors qu'elle l'est beaucoup moins dans le domaine cardiovasculaire et en psychiatrie (97).

Notre travail consiste à évaluer la situation pour les principales pathologies de gastro-entérologie que l'on peut rencontrer en officine. Nous rechercherons s'il existe un manque de médicaments évalués et adaptés à l'enfant pour ces pathologies, et les solutions qui sont utilisées pour pallier à ce manque. Nous ne manquerons pas d'analyser les difficultés auxquelles sont confrontés les officinaux face à ces prescriptions peu conventionnelles.

A-Les paramètres de la problématique de prescription en pédiatrie

La problématique est simple : il existe un manque manifeste de médicaments évalués en pédiatrie ce qui oblige, par nécessité, l'utilisation des médicaments hors de l'AMM par les pédiatres et les médecins généralistes ; hors, ces utilisations ne sont pas sans risque si un certain nombre de données pédiatriques ne sont pas prises en compte.

Dans cette première partie, nous allons essayer de répondre à deux questions:
La première est : pourquoi existe-t-il une insuffisance d'évaluation des médicaments en pédiatrie?
La seconde est : pourquoi l'utilisation chez un enfant de médicaments de l'adulte sans données pédiatriques représente-t-elle un risque?

1-L'insuffisance des médicaments en pédiatrie

L'AMM est demandée par la firme pharmaceutique selon l'article L 601 du Code de la santé publique. Elle est délivrée par le directeur de l'Agence française de sécurité des produits de santé pour une durée de cinq ans sur la base d'un dossier apportant la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Elle doit être accompagnée du résumé des caractéristiques du produit qui définit notamment les conditions d'utilisation : la population concernée, la posologie recommandée, la voie d'administration, la durée du traitement, les précautions d'emploi, les interactions et les contre-indications (15).

Ainsi, pour qu'un médicament obtienne une AMM en pédiatrie, il est nécessaire que les industriels aient procédé à des essais cliniques sur des enfants. Malheureusement, le développement de tels essais présente des difficultés particulières d'ordre législatif, éthique et méthodologique auxquelles les industriels se heurtent.

1-1-Les difficultés d'ordre législatif

Publiée le 20 décembre 1988, la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite loi Huriet-Sérusclat a fixé les règles auxquelles doivent se soumettre les médecins qui souhaitent entreprendre des essais thérapeutiques. Ce texte est indispensable pour éviter que la recherche ne se fasse aux dépens d'un individu.

Cette loi est applicable, avec quelques conditions supplémentaires particulières, aux essais réalisés chez l'enfant (6).

1-1-1-Etudes à bénéfice direct et indirect

"Les mineurs ...ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé." (art. L 209-6 de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par les lois 90-86, 91-73, 92-1336,93-5, 94-630) (63).

Si l'attente d'un bénéfice direct pour la santé est incontournable, l'appréhension en est difficile en pédiatrie.

En effet, dans la plupart des cas, l'étude d'un médicament nouveau chez l'enfant n'est commencé qu'après obtention des données d'efficacité et de tolérance chez l'adulte (12,10).

Envisager alors l'étude d'un médicament dont on connaît l'efficacité chez l'adulte sera délicat si la comparaison se fait avec un placebo. De même, proposer l'étude d'un médicament dont on connaît les risques chez l'adulte sera difficile, si la comparaison se fait avec un médicament de référence jusque-là bien toléré (10).

"Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les 3 conditions suivantes sont remplies:
-ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé;
-être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap;
-ne pouvoir être réalisées autrement."
(art.L 209-6 de la loi 88-1138 du 20 déc 1988, modifiéé par les lois 90-86, 91-73, 92-1336,93-5, 94-630) (63).

Ainsi, si le bénéfice indirect ne concerne que le volontaire sain et ne peut être recherché chez l'enfant ; la loi Huriet reconnaît la nécessité d'essais sans bénéfice individuel direct chez l'enfant à certaines conditions (9).

Ces études doivent être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap. Cette recommandation est facile à suivre, tant il est vrai que les données pharmacocinétiques sont nécessaires et que celles obtenues chez un enfant ne lui seront le plus souvent pas directement utiles, mais le seront à d'autres (10).

De plus, elles ne doivent pas pouvoir être réalisées autrement. Cette recommandation est également simple à suivre puisque aucun modèle animal ou adulte n'est utilisable en pédiatrie. En revanche, développer des techniques peu invasives et diminuer le nombre des prélèvements sont sûrement des façons de respecter cette recommandation (10).

Enfin, elles ne doivent présenter aucun risque sérieux prévisible. Cette recommandation est, par contre, beaucoup plus ambigüe. La nature des risques sérieux n'est effectivement pas clairement définie par la loi française (10).

En 1974, la commission du congrès américain responsable de la "protection des individus sujets de la recherche biomédicale" a défini le risque dit "minimal, acceptable" en recherche pédiatrique comme "*un risque de dommage physique ou psychologique qui aurait l'ampleur et la probabilité de celui que l'enfant rencontre dans sa vie quotidienne ou lors des examens médicaux ou psychologiques de routine (vaccin, changement limite de régime, prise de sang, recueil d'urine*)". Cependant, les limites de la définition restent floues puisque le Congrès américain fait le compromis d'accepter un risque légèrement supérieur au minimum "*lorsque cela est justifié*" (85).

1-1-2-Le consentement aux essais thérapeutiques

"Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli... les informations communiquées sont résumées dans un document écrit... ". (art.L 209-9 de la loi 88-1138 du 20 déc 1988, modifiée par les lois 90-86, 91-73, 92-1336,93-5, 94-630) (63).

"Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur les mineurs... : le consentement doit être donné selon les règles prévues à l'article L 209-9 par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés... Le consentement du mineur... doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus

ou à la révocation de son consentement." (art.L 209-10 de la loi 88-1138 du 20 déc 1988, modifiée par les lois 90-86, 91-73, 92-1336,93-5, 94-630) (63).

Pour les mineurs, la loi exige donc que le consentement soit donné par les titulaires de l'exercice parental : les deux parents ou en cas d'autorité monoparentale du parent titulaire (12). Le consentement des deux parents est en pratique très difficile à obtenir, pour plusieurs raisons:

-La première, d'ordre pratique, est liée au fait que les deux parents sont rarement simultanément présents dans les situations d'urgence qui sont pourtant les plus habituelles en pédiatrie. L'article L 209-9 précise "*dans les situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable..., seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents...*", mais les décrets d'application ne proposent aucune spécificité pour l'enfant (6).

Devant cette constatation, on peut se demander le bien-fondé de l'exigence du consentement des deux parents alors même que l'accord d'un seul parent est suffisant pour une hospitalisation ou une intervention chirurgicale et que le pourcentage de concordance des avis à l'intérieur du couple est de 79 % (39).

Actuellement, il est admis de demander le consentement du parent présent, chargé alors d'obtenir celui de son conjoint avant le début de l'essai (12). Il a également été envisagé la possibilité de débuter un essai clinique avec la signature d'un seul des parents, puis d'obtenir la seconde autorisation décalée après information par le médecin responsable (6).

-La seconde raison est liée au fait que donner un consentement, pour un tiers, est indiscutablement difficile. Il est, en effet, plus simple de s'engager que d'engager autrui, d'autant plus s'il s'agit de son propre enfant (10). D'après une enquête d'investigation effectuée en 1991, 21 % des parents consentiraient à ce que leur enfant entre dans un essai thérapeutique alors que 74 % refuseraient (39).

La décision est difficile: les parents, bien que souhaitant être informés, préfèrent finalement se décharger de la décision sur leur propre médecin. Le consentement des parents est très influencé par les relations entre les parents et le médecin (52% des accords sont liés à la confiance au médecin proposant l'essai) (39).

En fait, L'idée américaine concernant la recherche clinique, introduit une nuance qui semble plus réaliste et parle d'"autorisation" des parents plutôt que de "consentement" (16).

D'autre part, la loi stipule que le consentement du mineur doit aussi être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Les décrets d'application précisent que la loi n'a pas prévu d'âge minimal ni de consentement écrit, du moins avant l'adolescence (6).

Ainsi, le consentement pourrait aller, selon les cas, du simple acquiescement, tacite ou clairement formulé, à la possibilité d'exprimer en toute liberté l'acceptation ou le refus (56). La préparation d'un formulaire de consentement avec un vocabulaire adapté à la compréhension de l'enfant n'est pas proposée mais serait néanmoins souhaitable (6).

La loi reconnaît à l'enfant le droit de refuser une étude malgré la décision de ses parents mais pas celui de l'accepter contre leur avis (12). A l'évidence, une discordance parents/enfants aboutirait au refus de l'essai proposé (6).

1-2-Les difficultés d'ordre éthique

La méthodologie des essais thérapeutiques en pédiatrie est identique à celle des essais chez l'adulte, mais elle se heurte à des difficultés éthiques particulières (11).

1-2-1-La comparaison au placebo

Le premier principe des essais thérapeutiques est la nécessité d'une comparaison (essai dit contrôlé) entre un groupe recevant le traitement et un groupe ne le recevant pas (groupe témoin). La comparaison à un placebo permet une réponse plus rapide quant à l'efficacité du médicament et représente en cela un avantage éthique. La comparaison à un médicament de référence validé dans cette indication nécessite beaucoup plus de malades car la différence entre les deux traitements est le plus souvent minime (11).

Le recours à l'emploi d'un placebo à conduit au rejet de plusieurs protocoles dans notre institution. Comment priver un enfant malade d'un traitement qui pourrait lui être utile? Le problème de l'emploi d'un placebo n'est pas différent en pédiatrie ou en médecine d'adulte, cependant, il s'agit d'un point particulièrement sensible pour le traitement des enfants.

Si l'utilisation du placebo n'est pas légale, puisque sans intention réelle de traiter, elle paraît éthiquement envisageable lorsqu'il n'existe pas de traitement antérieur efficace, si l'état de l'enfant ne risque pas de se détériorer et si les parents en sont informés (8).

Cependant, il ne faut pas oublier que dans la plupart des cas, l'efficacité et la sécurité d'un traitement sont d'abord testées chez l'adulte (10). Aussi, est-il éthique de recommencer

une étude contre placebo chez l'enfant si l'efficacité du traitement a été démontrée chez l'adulte?

1-2-2-La randomisation

Le deuxième principe est l'obtention de groupes comparables au début et à la fin de l'étude. Le seul moyen d'assurer la comparabilité des groupes au départ est le tirage au sort : la randomisation, et le seul moyen d'assurer le maintien de la comparabilité en cours et à la fin de l'essai est le double aveugle (11).

L'utilisation du placebo et l'allocation aléatoire des traitements entraînent une réticence indiscutable. Cependant, il n'existe aucune raison pour que l'enfant échappe aux règles générales de l'éthique dans le domaine de l'évaluation ; or, il n'est pas éthique de traiter sans avoir évalué, et il n'est pas de bonne évaluation sans allocation aléatoire des traitements ni utilisation d'un placebo quand il n'y a pas de produit de référence. Supposer que l'enfant puisse échapper aux règles de l'évaluation thérapeutique est la porte ouverte à la réalisation d'études sans groupe de référence convenable. Ces essais se révèlent inutiles (donc non éthiques) car leurs conclusions ne peuvent pas être validées (9,11).

Les discours ont changé au fil des années. Il y a 10 ans, on estimait qu'il était obligatoire de faire des comparaisons en double aveugle par rapport à un traitement de référence du fait qu'il n'existe aucune pathologie strictement identique chez l'enfant et l'adulte (9,11). Actuellement, il est admis de ne pas refaire des études inutiles chez l'enfant. Ainsi, si les mécanismes physiopathologiques sont les mêmes que ceux de l'adulte, que l'on se trouve dans une tranche d'âge où les variations pharmacocinétiques sont faibles, et que le produit étudié a montré son efficacité chez l'adulte, on estime qu' il n'est pas toujours nécessaire de renouveler des études équivalentes chez l'enfant au risque d'en retarder l'utilisation pédiatrique (98).

1-3-Les difficultés d'ordre méthodologique

Si la méthodologie des essais des médicaments en pédiatrie est identique à celle des essais chez l'adulte, les moyens et la manière de procéder ne peuvent être les mêmes pour un certain nombre de raisons que nous allons voir (9).

1-3-1-La nécessité de pré-requis

Etudes chez l'animal

Lors des essais cliniques, l'administration de médicaments à des enfants doit, au minimum, répondre aux mêmes pré-requis que ceux exigés pour les adultes, c'est à dire aux études pré-cliniques animales qui jugent de la pharmacodynamie, pharmacocinétique et toxicocinétique du médicament, de la toxicité aigüe ou chronique, de la génotoxicité et de la toxicité sur la fonction de reproduction (2).

En plus, chez l'enfant, des études chez le jeune animal peuvent être nécessaire lorsque les données de sécurité chez l'homme ou les autres études animales sont insuffisantes pour estimer les effets sur le développement et la croissance (2). Cependant, il existe un manque de modèle prédictif pour l'espèce humaine. Les jeunes rats sont le plus souvent utilisés pour des raisons évidentes de facilité. On admet que le jeune chien est un modèle assez prédictif de la toxicité des médicaments sur l'os en croissance, mais on ne connaît pas de modèle adéquat pour étudier le retentissement des médicaments sur le développement cérébral ou le système immunitaire, par exemple (12).

Etudes chez l'homme

Le développement des essais cliniques se déroule en 4 phases, chacune d'entre elles ne doit être débutée chez l'enfant qu'après un certain nombre de pré-requis recueilli chez l'adulte.

Ainsi, la phase I (détermination de la dose minimale active, la pharmacocinétique et l'acceptabilité du médicament) s'adresse à des volontaires sains et ne concerne donc pas l'enfant puisque les études chez le volontaire sain sont interdites en pédiatrie (9,11).

La phase II (estimation de la dose optimale du médicament dans l'indication proposée en fonction de l'efficacité et des effets indésirables de la molécule étudiée) se situe chez l'enfant à un moment variable du développement du médicament chez l'homme adulte. Ainsi, dans le cas de pathologies pédiatriques graves et/ou spécifiques et /ou sans alternative thérapeutique, la recherche de dose en pédiatrie débute dès la fin de la phase I ou de la phase II de l'adulte; alors que dans les cas inverses, les études de dose seront effectuées après la fin de la phase III de l'adulte (98,12).

De même, l'initiation de la phase III chez l'enfant (démonstration de l'efficacité du produit étudié à une posologie fixe pour une population et une indication définie) exige les résultats des études de phase III ou IV de l'adulte selon le degré d'innovation du produit. S'il s'agit d'une pathologie banale avec une autre alternative thérapeutique, et d'un produit peu

innovant, ou si la pathologie est intermédiaire et/ou exclusivement pédiatrique, l'étude de phase III sera entreprise chez l'enfant après avoir acquis des renseignements suffisants sur le rapport bénéfice/risque chez l'adulte (phase IV). Dans le cas contraire, la phase III pédiatrique sera menée parallèlement à la phase III de l'adulte.

L'absence d'essais de phase III pédiatrique doit être clairement mentionnée et le médicament contre-indiqué chez l'enfant (9,11,98).

Si le médicament obtient, en fin de phase III, une autorisation de mise sur le marché, il entre alors en phase IV. Celle-ci a pour but d'affiner et d'élargir les indications, d'établir la tolérance (pharmacovigilance), de dépister les éventuelles interactions et de mieux préciser la pharmacocinétique dans les populations particulières (11).

La nécessité de pré-requis spécifiques aux études pédiatriques contribue à augmenter le coût de la recherche et surtout à rallonger le temps de l'étude et retarder l'obtention des AMM.

1-3-2-La population d'étude

Du fait des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques lors de la maturation, les études doivent être conduites dans chaque tranche d'âge (nouveau-né, nourrisson, enfant, adolescent) afin d'obtenir des informations exactes pour la totalité de la population pédiatrique (70). Il existe d'autre part des écarts de maturation pour un même âge et de grandes variations inter-individuelles (49).

Le recrutement des patients pédiatriques prend donc plus de temps et, est plus difficile que chez l'adulte car la constitution de groupes homogènes est difficile à établir dans ces tranches de population (49,39).

D'autre part, le nombre de patients nécessaires est souvent un facteur limitant des essais thérapeutiques (9). Les méthodes séquentielles bayesiennes sont de nouvelles méthodes statistiques permettant de limiter le nombre de patients à inclure et donc plus adaptées à l'enfant. Il s'agit de procéder à l'essai sur un nouveau patient intégré en tenant compte des résultats obtenus sur le patient étudié précédent. L'inconvénient de cette méthode réside dans le fait que le critère de jugement principal doit être rapidement évalué, puisqu'il faut attendre le résultat du patient n avant d'inclure le patient n+1 (98). L'essai est arrêté dès que

l'information obtenue est suffisante pour conclure, ceci évitant donc de multiplier les groupes de classes d'âge différents (82).

1-3-3-L'administration

Pour évaluer un médicament, encore faut-il pouvoir l'administrer.

Ainsi, Selon une enquête réalisée auprès de 1000 mères d'enfants âgés de 0 à 24 mois (Sofrès, mai 1993), le médicament idéal doit être donné par voie orale, en une à deux prises par jour, avoir bon goût, être administré par un dispositif bien accepté par l'enfant et permettre une posologie précise et facile à calculer (12). La formulation d'un médicament pédiatrique entraîne donc de réels problèmes de faisabilité (102).

La forme liquide orale est sûrement la plus adaptée avant 5 ans mais est difficile à formuler.

En effet, les principes actifs ne sont pas protégés de l'action des sucs digestifs. Il est donc impossible d'utiliser des principes actifs sensibles au pH dans ces formulations (5).

D'autre part, l'amertume fréquente du principe actif se manifeste fortement dans les préparations liquides. L'association à un agent sucrant, un agent masquant et à un aromatisant permet le plus souvent de pallier à ce problème. Certains laboratoires pharmaceutiques aux USA proposent le même médicament avec des arômes différents pour répondre au goût des enfants (5). Cependant, les techniques de masquage ne fonctionnent pas tout le temps (102).

Les formes liquides présentent également des difficultés de conservation. Les ampoules et sachets constituent des doses unitaires dans lesquelles les principes actifs sont protégés de l'oxydation et de la contamination bactérienne, cependant, dans le cas des préparations liquides multidoses, il y a lieu de maintenir un environnement propre, noter la date d'ouverture, nettoyer le col du flacon pour éviter que le sucre ne colle et conserver au besoin la préparation au réfrigérateur.

Le dispositif d'administration doit également être adapté. Pour les médicaments dont la marge thérapeutique est relativement large, une posologie exprimée en cuillère à café, à dessert ou à soupe peut être suffisante (les cuillère-mesures pour 5 kg de poids sont à l'origine de fluctuations de 30 à 40 % de la dose administrée en fonction du poids réel de l'enfant) (11). Si une plus grande précision est nécessaire, il est recommandé de délivrer avec le médicament un instrument approprié, généralement en matière plastique, bien calibré : dispositif gradué en

kilo de poids par dose unitaire (pipette, cuillère-doseuse), compte-goutte...mais qui représente un surcoût.

Les suppositoires sont intéressants lorsqu'une forme liquide orale ne peut être mise en œuvre : dégradation du principe actif par les sucs digestifs, problème d'amertume ou de mauvaise odeur... Néanmoins, la voie rectale ne représente pas une voie d'administration privilégiée, car même si elle est utile en cas de vomissements, de malabsorption ou dans une situation d'urgence, les suppositoires entraînent des effets secondaires au niveau du rectum et leur absorption est le plus souvent extrêmement variable. De plus, leur utilisation oblige la surveillance de l'enfant pendant 10 à 30 minutes après administration pour vérifier l'absence de défécation. La posologie est, en outre, peu adaptable car le sectionnement des suppositoires est toujours difficile et ne garantit pas l'exactitude de la dose reçue (14,5).

Les patchs et les instillations nasales ont été évoquées et sont des pistes de développement.

Ainsi, la formulation du médicament pédiatrique présente des difficultés particulières et surtout un surcoût par rapport à l'adulte, ce qui explique le manque de formes galéniques utilisables chez les jeunes enfants pour la plupart des médicaments (70).

1-3-4-Les paramètres d'évaluation

Pour déterminer l'efficacité d'un médicament lors des essais cliniques, il est indispensable d'avoir de bons critères de jugement. Ceux-ci sont parfois très difficiles à obtenir chez un enfant. Ainsi la détermination de la dose d'un antipyrétique, d'un anticancéreux ou d'un antalgique chez un grand enfant est relativement aisée ; par contre, il est nettement plus difficile de déterminer la dose d'un antiépileptique, d'un antibiotique, ou d'un antalgique chez un nouveau-né (12).

Les paramètres d'évaluation (échelles, scores) qui existent chez l'adulte sont généralement difficilement utilisables chez l'enfant (9).

Des outils méthodologiques adaptés sont nécessaires pour recueillir les informations et apprécier les effets des médicaments chez l'enfant (102).

1-3-5-Les explorations

Au premier rang des projets de recherche rejetés pour des raisons non scientifiques, on trouve les protocoles jugés trop agressifs pour l'enfant. Les prises de sang supplémentaires sont sans doute la pierre d'achoppement la plus fréquente en particulier chez le nouveau-né pour 2 raisons (85,6) :

-la quantité de sang prélevée chez l'enfant de petit poids

-le nombre de prélèvements.

L'anémie peut être une conséquence sérieuse, surtout chez le prématuré dont la masse sanguine totale est parfois inférieure à 50 mL, de prises de sang itératives (85). Il est donc important de travailler à la réduction du volume de prélèvement (82).

Aujourd'hui, les micro-méthodes de dosage sont bien développées et la quantité totale de sang prélevée, en règle, n'est plus un problème: la plupart des produits et de leurs métabolites éventuels sont dosables sur moins de 1000 µL de plasma (6). Cependant, ces techniques restent plus difficiles et plus coûteuses que les méthodes habituelles (85).

D'autre part, des micro-prélèvements percutanés sont toujours réalisables et permettent le recueil d'au moins 1 ml de sang. Ils peuvent souvent être faits par voie capillaire, qui est moins invasive chez le grand enfant que la voie veineuse, mais qui présente l'inconvénient majeur d'être douloureuse. Lorsqu'une douleur survient "en supplément" des modalités habituelles de surveillance, elle est peu acceptable et représente un des freins les plus importants à l'acceptation d'une étude (6).

Le nombre de prélèvement sanguin pose un problème lié l'invasivité du geste. Les prises de sang entraînent des douleurs et une anxiété mal tolérée, dont on connaît encore mal les conséquences chez le nouveau-né (82).

Plusieurs approches permettent de diminuer l'agression (82,85,12):

-L'utilisation d'anesthésiques locaux permet de prévenir la douleur.

-Le regroupement des prélèvements destinés à la recherche avec ceux que l'enfant doit subir pour sa surveillance personnelle permet la réduction du nombre de prélèvements.

-L'utilisation de cathéters laissés en place permet d'éviter la répétition des piqûres.

-La mise en place de nouvelles méthodologies, plus adaptées à l'enfant, comme les études pharmacocinétiques de population est prometteuse. Contrairement aux études pharmacocinétiques classiques qui se caractérisent par des prélèvements multiples chez un

patient mais sur un nombre restreint de patients, les études pharmacocinétiques de population s'appuient sur un faible nombre de prélèvements chez un même patient, dans une population plus large et plus homogène. Il est alors possible de calculer, non pas les paramètres pharmacocinétiques individuels, mais les paramètres pharmacocinétiques moyens dans cette population (98).

Des dosages dans d'autres liquides que le liquide sanguin sont également à envisager. Pour les médicaments présentant une bonne corrélation salive-plasma, le dosage salivaire permettrait de shunter les prélèvements sanguins (9). Le métabolisme des médicaments peut aussi être étudié sur des échantillons d'urine ou d'air expiré. Ainsi, même si le recueil d'urine complet n'est le plus souvent pas possible chez l'enfant, il existe des méthodes de calcul adaptées, comme le calcul des rapports de concentration qui permettent d'obtenir de bons résultats (85).

Enfin, les explorations non invasives (écho, doppler...), après validation de la méthode, méritent également d'être développées (9).

Conclusion

Le développement des essais cliniques chez les enfants présente un grand nombre de spécificités qui s'accumulent pour augmenter la difficulté et le coût des essais cliniques en pédiatrie. Le manque de motivation des industriels devant cette situation explique l'insuffisance d'évaluation des médicaments en pédiatrie.

2-Les spécificités de la relation enfant-médicament

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments en pédiatrie est indispensable à la fois pour des raisons éthiques et scientifiques.

L'exigence éthique apparaît claire si on admet qu'un médicament qui sera tôt ou tard administré à un enfant ne peut l'être sans évaluation rigoureuse de son efficacité et de sa sécurité (8).

La raison scientifique est liée au fait que l'utilisation de médicaments de l'adulte chez l'enfant, sans données spécifiquement pédiatriques, peut être à l'origine de risques de toxicité ou d'échecs thérapeutiques (64). En effet, l'enfant, et, à fortiori, le nouveau-né ne peuvent pas

être considérés comme de petits adultes. Le développement progressif de leur organisme et de ses fonctions modifient les caractéristiques pharmacocinétiques (devenir du médicament dans l'organisme) et pharmacodynamiques (réponse de l'organisme aux médicaments) rendant incorrecte l'extrapolation directe des données obtenues chez l'adulte à l'enfant (64,8).

Dans ce chapitre, nous allons voir successivement les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'enfant et les difficultés d'utilisation de médicaments hors AMM.

2-1-Les caractéristiques pharmacocinétiques

Les modifications d'ordre pharmacocinétique sont les plus étudiées (14). Elles varient selon l'état de maturation de l'enfant. Quatre tranches d'âge sont ainsi reconnues par la communauté scientifique internationale, concernant le médicament (12):

-De la naissance à 1 mois: le nouveau-né

-De 1 mois à 2 ans: le nourrisson

-De 2 ans à 12 ans: l'enfant (on distingue le petit enfant de 2 à 6 ans et l'enfant scolaire de 6 à 12 ans)

-Après 12 ans: l'adolescent

Elles portent sur toutes les grandes étapes du devenir des médicaments dans l'organisme : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (11).

2-1-1-La résorption

La résorption peut se faire par voie digestive (orale ou rectale), par voie percutanée ou par voie injectable (sous-cutané, intramusculaire...).

2-1-1-1-La voie orale

Les principales variations physiologiques

- le pH gastrique:

Chez le nouveau-né, à la naissance, le pH est neutre : il est compris entre 6 et 8. Ensuite, on observe une fluctuation biphasique de la sécrétion acide gastrique chez les nouveau-nés : on va avoir une très forte acidité pendant quelques jours (la sécrétion acide

augmente en quelques heures et le pH diminue entre 1.5 et 3), puis une diminution de la sécrétion acide jusqu'à la fin du premier mois (le pH est maximal entre le 10ème et le 30ème jour de vie) (70,80,74).

Le niveau de sécrétion gastrique acide de l'adulte n'est atteint que vers l'âge de 2/3 ans à 5/12 ans selon les sources (70,80,74).

L'acidification transitoire post-natale ne s'observe pas chez le prématuré du fait de l'immaturité des mécanismes sécrétoires (49).

- le temps de vidange gastrique:

La vitesse de vidange gastrique est diminuée chez le nouveau-né (1/2 vie de vidange gastrique : 90 minutes) par rapport à l'adulte (1/2 vie de vidange gastrique : 60 minutes) (80,74).

Chez le nouveau-né, le temps de vidange gastrique se caractérise par un décours biphasique d'abord rapide, suivi d'une phase exponentielle plus lente et par une activité péristaltique imprévisible et irrégulière. Il est influencé par l'âge gestationnel, l'âge post-natal, la composition de l'alimentation et certaines situations pathologiques (70,49,80).

Vingt-quatre heures après la naissance, il évolue en fonction de ces paramètres, mais reste plus long que chez l'adulte (49). La vitesse de vidange gastrique atteint les valeurs observées chez l'adulte vers 6-8 mois (80).

Chez le prématuré, le profil biphasique n'existe pas : la vitesse de vidange gastrique est linéaire et beaucoup plus lente. Elle est, de plus, très irrégulière car associée à un péristaltisme assez imprévisible (49).

- le temps de transit orocoecal:

Le temps de transit orocoecal est retardé chez les nouveau-nés et, comme le temps de vidange gastrique, est caractérisé par un péristaltisme imprévisible et irrégulier, et est influencé par l'âge gestationnel, l'âge post-natal et la composition de l'alimentation (70).

Il serait de 3 à 13 heures chez le nourrisson de 3 à 5 jours, puis devient inférieur à 10 heures pour les nourrissons nourris au sein et supérieur à 10 heures pour ceux nourris au biberon (49).

- Les modifications intestinales:

-les caractéristiques de la muqueuse intestinale sont modifiées (49):

-le mucus intestinal est réduit.

-La surface d'absorption est réduite par rapport à l'adulte.

-La muqueuse présente une faible perméabilité : les transports actifs sont réduits chez le nouveau-né, par contre, la diffusion passive est présente dès la naissance et assure la résorption de la plupart des médicaments.

-l'activité de certaines enzymes intestinales est modifiée:

-l'activité de l'α-amylase pancréatique est réduite jusqu'à 4 mois. Elle est absente chez le prématuré et le nouveau-né âgé de moins d'1 mois (49).

-l'activité de la β-glucuronidase intestinale est sept fois plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte (49).

-la lipase se trouve en concentration réduite (49).

-le contenu intestinal peut être modifié:

-La flore bactérienne intestinale est différente de la flore de l'adulte : elle dépend de l'âge gestationnel, du mode d'accouchement, et du type d'alimentation (80).

-La concentration en acides biliaires est diminuée de 30 à 50 % chez le nouveau-né et le prématuré (49). En effet, La vitesse de synthèse et la taille du pool des acides biliaires sont réduites chez l'enfant (80). De plus, La perméabilité de la membrane intestinale aux acides biliaires est diminuée et la recirculation entéro-hépatique est très abaissée (49).

Conséquences pharmacocinétiques

Tous ces facteurs variables de l'enfance contribuent, de manière différente, à une diminution de la résorption intestinale des médicaments chez le nouveau-né (49,80,70). Il semblerait que ce soit plus la vitesse de résorption que la quantité globale résorbée qui diminue (1,49). Cette diminution a pour conséquence une baisse de la concentration maximale du médicament (sauf pour ceux dont la demi-vie d'élimination est très longue), ainsi qu'une augmentation du temps de concentration maximale (80).

La résorption intestinale augmente ensuite avec l'âge pour atteindre les valeurs de l'adulte au delà de la période néonatale (80,49).

Le rôle de la sécrétion acide de l'estomac dans la résorption digestive des médicaments est discuté (80). L'hypochlorhydrie peut être responsable à la fois d'une meilleure biodisponibilité de certains médicaments sensibles à l'acidité (par diminution de la dégradation au niveau gastrique) et de la diminution de la résorption de certains autres (médicaments acides faibles) au niveau gastrique (49,70,79). Néanmoins, la résorption des médicaments a lieu essentiellement au niveau de l'intestin et cette hypochlorhydrie semble donc avoir peu de conséquence sur le devenir de la plupart des médicaments (14,80). Notons

tout de même que l'augmentation du pH gastrique peut également entraîner une dissolution précoce des enrobages entériques (79).

La vitesse de vidange gastrique a été invoquée comme un facteur important intervenant dans la résorption des médicaments par l'intestin. Son rôle a cependant été remis en cause par les travaux de Heimann (80). Le retard à la résorption étant indépendant de l'âge d'une part et, le traitement par le métoclopramide (qui accélère l'évacuation gastrique) ne faisant pas disparaître les différences de vitesse de résorption en fonction de l'âge d'autre part, il semble que la diminution de la vitesse de vidange gastrique chez le nouveau-né ne soit pas le facteur limitant de cette résorption.

Les modifications intestinales, notamment la faible perméabilité de la muqueuse intestinale et la faible surface d'absorption, paraissent donc être la cause majeure du retard de résorption des médicaments (49). La réduction des acides biliaires chez le nouveau-né pourrait aussi diminuer la résorption de médicaments liposolubles, comme les vitamines D et E par exemple (14). La flore microbienne intestinale du nouveau-né pourrait jouer un rôle en modifiant l'hydrolyse des dérivés conjugués des médicaments, mais les conséquences pratiques de cette immaturité ne sont pas encore clairement établies (11). La baisse de la motilité intestinale pourrait aussi intervenir (49).

A ces modifications physiologiques au cours de la maturation viennent s'ajouter d'autres phénomènes, propres aux enfants, susceptibles de modifier la résorption des médicaments : certaines pathologies (sténoses du pylore, résection étendue du grêle, malnutrition,...), l'alimentation lactée exclusive chez les nourrissons, l'adjonction d'épaississant dans le lait (notamment la carroube), la coadministration de médicaments accélérateurs ou ralentisseurs du transit (14,80,1). On peut noter ici l'importance de l'interrelation aliment-médicament.

Ainsi, chez le nouveau-né, la résorption gastro-intestinale apparaît comme un phénomène complexe, très variable et, en règle, ralenti. Néanmoins, les conséquences sur le traitement des enfants sont mineures par rapport à celles de la distribution et de l'élimination (80,49).

2-1-1-2-La voie rectale

Aucune influence de la maturation sur la résorption des médicaments administrés par cette voie n'a été mise en évidence (80).

2-1-1-3-La voie intramusculaire

Les principales variations physiologiques

Comparativement à celles de l'adulte, les masses musculaires du nouveau-né et du nourrisson sont faibles. De plus, elles contiennent un fort pourcentage d'eau et se contractent relativement peu (49,14,80). Le flux sanguin des masses musculaires est généralement ralenti chez les nouveau-nés, mais peut néanmoins varier selon diverses conditions (80,49).

Conséquences pharmacocinétiques

Au niveau musculaire, la vitesse de résorption est principalement conditionnée par l'étalement de la solution in situ, la facilité de pénétration au travers de la paroi endothéliale des capillaires et le débit sanguin local (49).

Le fort pourcentage d'eau et la faible mobilité réduisent la propagation du médicament dans la masse musculaire (49,14).

Les débits sanguins locaux étant ralentis et variables, la vitesse de résorption des médicaments est aléatoire et souvent réduite (80).

Ainsi, la résorption intramusculaire chez le nouveau-né est peu fiable: elle peut être rapide et bonne (phénobarbital), retardée (diazépam), ou réduite (digoxine, gentamicine).

2-1-1-4-La voie intraveineuse

Il n'existe pas de particularités de résorption liée à cette voie chez l'enfant (14).

2-1-1-5-la voie percutanée

Les principales variations physiologiques

La moindre épaisseur de la couche cornée de l'épiderme a longtemps été retenue comme une caractéristique physiologique importante de l'enfant. En fait, il a été démontré, qu'à l'exception du nouveau-né prématuré, elle n'est pas plus fine chez l'enfant que chez l'adulte (80). En revanche, le degré d'hydratation de la couche cornée est très élevé par rapport à la peau d'un adulte (49,80).

La caractéristique primordiale reste cependant le rapport de la surface cutanée au poids du corps qui est, chez l'enfant et notamment le nourrisson et le nouveau-né, beaucoup plus élevé que chez l'adulte (14).

Conséquences pharmacocinétiques

La résorption cutanée des médicaments est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte.

L'augmentation de l'hydratation de la couche cornée joue un rôle important, en particulier pour les médicaments appliqués sur le siège, les couches jouant le rôle d'un véritable pansement occlusif (80). Mais c'est surtout le rapport de la surface cutanée au poids du corps qui est à l'origine de cette résorption accrue (80). Ainsi, pour une même dose-kilo prescrite, la résorption percutanée peut-être très supérieure à celle de l'adulte étant donné le rapport surface corporelle/poids du nouveau-né : à dose égale, la biodisponibilité est théoriquement 2.7 fois plus grande chez le nouveau-né par rapport à l'adulte (49).

La résorption cutanée varie avec l'âge et ne peut donc être utilisée de façon fiable en thérapeutique (80).

2-1-2-La distribution

Les principales variations physiologiques

- La composition sanguine:

Les concentrations des protéines plasmatiques sont modifiées:

-La concentration totale en protéines plasmatiques est plus faible chez le nouveau-né (49).

-La concentration de l'albumine plasmatique est diminuée chez le nouveau-né, et d'avantage encore chez le prématuré; elle augmente avec l'âge pour atteindre la valeur de l'adulte vers 1 an (80,54). Notons, par ailleurs, que l'albumine du nouveau-né est en partie de l'albumine fœtale (49).

-La concentration de l'α-1-glycoprotéine acide suit une évolution comparable au cours de la $1^{ère}$ année (80).

-Les concentrations en γ-globulines et en lipoprotéines sont également faibles (49).

Le sang présente d'autres caractéristiques encore : la présence de fortes concentrations de bilirubine non conjuguée, d'acides gras libres et de diverses substances endogènes (49);

ainsi qu'une hypoxémie relative et une acidose (1). Les concentrations en bilirubine et en acides gras atteignent les valeurs de l'adulte vers le 10ème mois (54).

- La composition corporelle:

Les différents compartiments de l'organisme subissent d'importantes modifications au fil du temps:

-La quantité d'eau corporelle et la répartition des volumes liquidiens (49,80,14):

L'eau totale de l'organisme représente environ 75% du poids du corps du nouveau-né et 85% chez le prématuré. Elle diminue avec l'âge pour atteindre vers 1 an la valeur de l'adulte (60%).

L'eau extracellulaire représente environ 45% du poids du corps du nouveau-né. Elle diminue avec l'âge pour atteindre 25% à 1 an et 15 à 20 % à la puberté.

L'eau intracellulaire, calculée par différence, représente 33% du poids du corps du nouveau-né. Elle augmente au cours de la première année et est ensuite stable à 40%.

Ainsi, le rapport eau extracellulaire/eau intracellulaire et le contenu total en eau du nouveau-né est plus élevé que chez l'enfant et l'adulte.

-Le compartiment adipeux (80,14):

La graisse représente environ 15% du poids du nouveau-né et 1% du poids du prématuré. Elle augmente jusqu'à 25% vers 1 an, diminue ensuite et représente environ 10% vers 4 ans, puis 18% vers 10-11 ans.

Ainsi, le compartiment adipeux est très réduit chez le nouveau-né.

-La masse musculaire est également très réduite (20 à 25% du poids du corps) (14).

- La perfusion sanguine des tissus et des organes:

Les débits sanguins régionaux sont généralement faibles, sauf pour certains organes où la perfusion est augmentée. C'est le cas du cerveau, dont le volume est plus grand chez le nouveau-né, comparativement au reste du corps et pour lequel la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est accrue (54). Ceci a pour conséquence la distribution accrue des substances, en particulier lipophiles, au niveau cérébral où les concentrations obtenues seraient à l'origine d'effets secondaires (49).

D'autre part, certaines substances présentent des localisations particulières chez le nouveau-né (par exemple la digoxine est présente dans le myocarde mais aussi dans le muscle squelettique et sur les érythrocytes où la fixation atteint 2 fois et demi celle de l'adulte) sans que cela ne soit vraiment expliqué (49).

Conséquences pharmacocinétiques

Toutes ces modifications physiologiques vont agir sur la pharmacocinétique du médicament (49,74).

Ainsi, pour de nombreux médicaments très liés aux protéines plasmatiques (les acides qui se lient à l'albumine et les bases faibles qui se lient à l'α-1-glycoprotéine acide), la fraction libre est plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte, puis diminue pour atteindre le niveau adulte vers l'âge de 6 mois à 1 an (80). L'augmentation de la fraction libre des médicaments s'explique par une moindre fixation des médicaments aux protéines plasmatiques par le biais de plusieurs mécanismes (14).

La plus faible concentration d'albumine n'explique pas à elle seule ce phénomène. La présence d'albumine fœtale dont la structure particulière modifie la constante d'affinité et la force de la liaison avec le médicament pourrait également influencer la fraction libre, même si cela reste controversé (49,54,80).

Les acides gras non estérifiés, en concentration plasmatique importante chez le nouveau-né se lient de façon réversible à l'albumine et peuvent déplacer les médicaments qui lui sont liés. Toutefois, les concentrations qui peuvent entraîner, in vitro, un tel phénomène sont rarement atteintes chez le nouveau-né et le rôle de ce mécanisme n'est pas démontré (80).

L'hyperbilirubinémie semble également être impliquée. En effet, la bilirubine, qui présente une très grande affinité pour l'albumine peut déplacer les médicaments de leurs sites de liaison à l'albumine (49). Notons qu'à l'inverse de nombreux médicaments peuvent entrer en compétition et déplacer la bilirubine de ses sites de liaison à l'albumine, faisant courir le risque d'ictère nucléaire (80).

Enfin, le pH sanguin, relativement acide et l'hypoxémie relative perturbent l'ionisation des acides faibles et rendent leur fixation à l'albumine plus aléatoire.

La fixation des médicaments non acides aux γ-globulines est un phénomène d'importance plus restreinte (49).

D'autre part, la variation des différents compartiments de l'organisme s'accompagne d'un volume de distribution des médicaments souvent proportionnellement plus élevés chez les nouveau-nés que chez l'adulte. On observe ensuite, avec l'âge, une tendance progressive à la diminution des volumes de distribution (80,54,74).

Enfin, la distribution parfois sélective entraîne des transferts plus importants de médicaments dans certains compartiments physiologiques et doit aussi être prise en compte (49).

Ainsi, on peut retenir que la distribution chez le nouveau-né se caractérise par de larges variations du volume de distribution et par une fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques plus importante. Ces modifications peuvent être à l'origine de la majoration des effets pharmacologiques, de l'apparition d'effets secondaires, voire d'effets toxiques (49).

Au delà de 12 mois, on peut considérer la distribution comme égale à celle de l'adulte.

2-1-3-Le métabolisme

Une grande part de la spécificité du devenir du médicament chez l'enfant est due aux modifications du métabolisme hépatique des médicaments au cours du développement (98).

Les principales variations physiologiques

Les principaux organes responsables des réactions de biotransformations (foie, rein, appareil digestif, poumons) sont immatures à la naissance. Les enzymes qu'ils contiennent sont nombreuses chez le nouveau-né et même chez le prématuré, mais les capacités des systèmes sont très réduites et ne vont apparaître que très progressivement pendant la période post-natale (49).

La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes si bien que l'âge auquel l'activité enzymatique atteind le niveau adulte est très variable selon la voie : certaines arrivent à maturité chez le nourrisson, d'autres n'y arrivent que plus tard, parfois seulement à la puberté (80).

- La captation des médicaments par le foie:

Cette première étape est dépendante d'une protéine basique : la protéine Y ou ligandine, qui est présente au niveau des hépatocytes, des cellules tubulaires proximales et des cellules muqueuses intestinales.

Chez le fœtus et le nouveau-né, la concentration de protéine Y est faible et atteint le niveau adulte pendant les 5 à 10 jours de vie post-natale (80).

- les réactions de phase I:

Les réactions de la phase I sont réduites à la naissance mais maturent rapidement (70).

Elles sont catalysées essentiellement par des enzymes dépendant des cytochromes P-450 présents dans la plupart des tissus, mais prédominants dans le foie (98).

Pour s'adapter à la diversité des molécules, l'organisme dispose de nombreux cytochromes P-450 différents classés en familles et sous-familles en fonction de leur pourcentage d'homologie en acides aminés. Les deux sous-familles majoritaires chez l'homme sont les sous-familles CYP3A et CYP2C, chacune étant composée de plusieurs membres. On estime que plus de 60% des médicaments subissant un processus d'oxydation sont métabolisés par le CYP3A4. D'autres cytochromes ont un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments, en particulier le CYP1A2, le CYP2D6 et le CYP2E1 (98).

La plupart des cytochromes P-450 sont absents chez le fœtus et apparaissent après la naissance, chacun ayant un profil ontogénique différent. Certains cytochromes P-450 apparaissent très tôt après la naissance: c'est le cas du CYP2D6 et du CYP2E1 dont le contenu hépatique augmente rapidement après la 24ème heure de vie, indépendamment de l'âge gestationnel. Les isoenzymes de la sous-famille CYP2C apparaissent un peu plus tardivement dans les semaines qui suivent la naissance. Le CYP1A2 a un développement encore plus tardif dans les mois qui suivent la naissance.

La régulation de l'expression de ces CYP-450 au cours du développement semble être principalement transcriptionnelle, mais les mécanismes moléculaires ne sont pas encore connus (98).

- les réactions de phase II:

Les enzymes impliquées dans la phase II de la métabolisation présentent également des différences dans la maturation (70).

Ainsi, la voie de la glucuroconjugaison n'est pas bien développée chez les nourrissons et n'atteint pas les capacités d'adulte avant 3 ans (70). L'immaturité de la glucuronoconjugaison explique par exemple les manifestation graves d'intolérance au chloramphénicol (grey baby syndrom) chez le nouveau-né (14,80).

Au contraire, la sulfoconjugaison et la conjugaison au glycocolle sont matures dès la naissance (70).

L'acétylation, elle, est significativement plus lente chez le prématuré et le nouveau-né à terme, que chez l'adulte (49).

- Les inductions enzymatiques:

Il semble que, très précocement, les réactions enzymatiques puissent être induites. En effet, il a été observé des phénomènes d'induction, in utéro, de l'activité de certaines voies métaboliques, par des xénobiotiques auxquels la mère a été exposée (carbamazépine, phénobarbital, héroïne...) (80).

Cependant, d'autres études concluent que durant les deux premières semaines de vie, la capacité d'induire le métabolisme chez le prématuré ou le nouveau-né est assez réduite (49).

- polymorphisme enzymatique:

Un certain nombre de médicaments sont soumis au polymorphisme enzymatique. Il faut savoir qu'il existe une prédominance d'acétylateurs lents chez les nourrissons. Ceci expliquerait la plus grande sensibilité aux effets pharmacologiques désirés et indésirables des médicaments qui utilisent cette voie.

Conséquences pharmacocinétiques

Chez le nouveau-né, l'immaturité des voies métaboliques va entraîner une hypo-métabolisation des médicaments induisant, pour les médicaments dont la clairance est surtout hépatique, une clairance plus faible et une vitesse d'élimination plus lente que chez l'adulte (i.e. une augmentation de la 1/2 vie du médicament) (49). De plus, le faible taux de ligandine chez le nouveau-né laisse prévoir, pour les médicaments dont le coefficient d'extraction est faible, une clairance hépatique d'autant plus diminuée (80).

Au cours de la maturation progressive des différentes voies métaboliques, l'activité de certaines voies métaboliques va devenir plus importante chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte (80). L'enfant devient alors hyper-métaboliseur (14): l'activité enzymatique est très importante, voire accélérée, par rapport aux normes de l'adulte. On observe une augmentation de la clairance et une diminution de la demi-vie parfois considérable (49).

L'âge de transition entre le statut d'hypométaboliseur constant du nouveau-né et celui d'hypermétaboliseur est établi pour quelques médicaments (par exemple pour la caféine, l'âge de transition se situe vers 2 mois d'âge post-natal) (14). Globalement, le métabolisme des médicaments est considéré comme faible chez un nouveau-né, intense chez l'enfant entre 1 et 5 ans puis égal à l'adulte vers 15 ans (49).

D'autre part, l'immaturité de certaines voies métaboliques par rapport à d'autres provoque l'utilisation d'une alternative, une autre voie métabolique où les enzymes sont plus fonctionnelles (70,80). Une molécule sera préférentiellement métabolisée par les enzymes les plus actives ce qui peut modifier les proportions des différents métabolites chez le nouveau-né par rapport à l'adulte (54). C'est ainsi, entre autre, que chez le nouveau-né, la théophylline est en partie méthylée en position N7, sous forme de caféine, alors que la déméthylation en position N1 et N3 et que l'hydroxylation en position 8 sont immatures. Ces deux voies étant matures chez l'adulte, cela explique que la méthylation en caféine ne s'exprime pas chez celui-ci (80,70).

2-1-4 -L'élimination

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments (80).

Les principales variations physiologiques

Les mécanismes d'excrétion rénale ne sont pas matures à la naissance (80). Les 3 types de transferts de médicaments, la filtration glomérulaire (filtration), la sécrétion tubulaire (transport actif), et la réabsorption tubulaire (diffusion passive surtout) subissent une maturation post-natale, mais à des vitesses différentes (80).

Il existe donc un déséquilibre dans la maturation des fonctions rénales, la fonction glomérulaire évoluant plus vite et plus précocement que les fonctions tubulaires. Les fonctions rénales sont normales entre 18 mois et 3 ans (49).

- La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire dépend du débit sanguin rénal (à la naissance, les reins ne reçoivent que 5 à 6 % du débit cardiaque alors qu'ils reçoivent 15 à 25% du débit cardiaque chez les adultes), de la surface et de la perméabilité de la membrane de filtration glomérulaire, du nombre de glomérules fonctionnels (très réduit chez le prématuré) et est influencé par la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques, puisque seule la fraction libre est filtrée (49,70,14).

La filtration glomérulaire est diminuée chez le nouveau-né (2 à 4 mL/min soit une filtration glomérulaire rapportée à la surface corporelle égale à 30 % de celle de l'adulte) (11,70,14). Elle augmente brutalement au cours des 2 à 3 premiers jours de vie (8 à 20 mL/min) et atteint les valeurs de l'adulte au cours de la deuxième semaine (ou plus tard selon

les auteurs: 5 à 12 mois) proportionnellement à l'âge gestationnel (à âge post-natal égal le prématuré se comporte à peu près de la même façon que l'enfant à terme) (80,70,14).

Chez le prématuré, la vitesse de filtration glomérulaire peut-être seulement de 0.6 à 0.8 mL/min (49).

- La sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est très diminuée chez le nouveau-né (80). Ceci peut s'expliquer par une baisse des débits sanguins péritubulaires et des processus de transports actifs immatures (49).

La sécrétion tubulaire augmente 2 fois plus à la fin de la première semaine de vie et 10 fois plus à la fin de la première année (70). Néanmoins, sa maturation est plus lente, elle n'atteint les valeurs de l'adulte qu'au cours du $2^{ème}$ mois de la vie (80).

- La réabsorption tubulaire

Pour la réabsorption tubulaire passive, il n'a pas été démontré de différence en fonction de l'âge. Mais on sait qu'elle est fonction de la liposolubilité du produit, donc plus importante pour les produits non métabolisés, de l'ionisation du produit donc du pH urinaire, et fonction du débit sanguin urinaire et de la surface totale du tubule(49,80).

Les différences, en fonction de l'âge, dépendent donc beaucoup de la maturation des mécanismes extra-rénaux d'élimination : notamment le degré de biotransformation en métabolites hydrosolubles et l'acidité des urines chez le nouveau-né. La pH dépendance de ce mécanisme est très importante chez les enfants car le pH urinaire est plus faible chez l'enfant, surtout chez le nouveau-né, que chez l'adulte et subit, en plus, des variations journalières (le pH urinaire diminue la nuit et entraine donc une augmentation de la réabsorption nocturne) (54).

Finalement, étant donné tous ces facteurs extra-rénaux, on aboutit à une réduction de la réabsorption tubulaire passive chez le nouveau-né (49).

Conséquences pharmacocinétiques

Les variations liées à la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire influent sur (54):

-la clairance rénale (diminuée)

-le mécanisme d'élimination

-la 1/2 vie (augmentée)

Les composés éliminés par simple filtration glomérulaire et ceux pour lesquels un processus de sécrétion entre en jeu (acides faibles) sont excrétés plus lentement chez le nouveau-né que chez les enfants ou les adultes, augmentant ainsi la demi-vie (54,70).

L'excrétion rénale des médicaments est, en général, réduite chez le nouveau-né jusqu'à environ 1 an et demi (1).

2-2-Les caractéristiques pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est la réponse de l'organisme aux médicaments. La réponse peut être désirée (effet thérapeutique recherché) ou indésirable (effets non désirés parfois néfastes au sujet traité).

Les particularités pharmacodynamiques sont moins bien appréhendées que les particularités pharmacocinétiques, bien que fréquemment évoquées à propos des effets indésirables spécifiques à l'enfant (9).

Les phénomènes de maturation expliquent une efficacité et une tolérance particulière de certains médicaments destinés à l'enfant (14).

2-2-1-L'immaturité de la réponse pharmacodynamique

La réponse pharmacodynamique résulte de l'interaction récepteur-principe actif. Le principe actif diffuse au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque, pour provoquer une réponse pharmacodynamique (57).

La sensibilité du récepteur au principe actif peut varier d'un individu à l'autre et peut-être modifiée par plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'état pathologique, le traitement concomitant avec d'autres médicaments, etc (57).

Chez l'enfant, les récepteurs sont quantitativement et qualitativement très différents selon la tranche d'âge considérée car ils maturent très progressivement (12). Ceci explique que la relation dose (concentration plasmatique du médicament sous sa forme libre) - effet (réponse biologique) n'est pas toujours identique chez le nouveau-né et chez l'adulte (en particulier pour les médicaments du système nerveux central) et, au sein de la population infantile, selon la tranche d'âge considérée (88). L'efficacité et la tolérance d'un médicament peuvent donc être différentes chez le nouveau-né, le nourrisson et à fortiori chez l'adulte.

D'autre part, l'effet pharmacodynamique peut varier en fonction du terme: on peut donner l'exemple de la sensibilité du myocarde à la digoxine qui est plus faible chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré ou le nourrisson (88).

La connaissance des données pharmacodynamiques du nouveau-né, encore actuellement très parcellaire, est rendue difficile par les perturbations liées à la pathologie.

2-2-2-Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie

Les effets indésirables spécifiques à la pédiatrie s'expliquent par le fait que le médicament agit sur des organes jeunes en cours de formation (1).

Ainsi, on peut observer des effets indésirables par perturbation du développement et de la maturation de certains organes et des effets indésirables par sensibilité accrue des organes jeunes à la toxicité médicamenteuse (98,88).

Les effets indésirables liés à la maturation de l'organisme:

L'influence des médicaments sur la croissance et le développement normal de l'enfant, aussi bien physique que mentale, varie selon le moment et la durée de l'exposition à la molécule. Cette influence n'est malheureusement pas toujours réversible (13).

De la naissance à 1 mois, ce sont surtout les variations pharmacocinétiques qui sont à l'origine d'accidents thérapeutiques (1).

Par contre, entre 1 mois et 2 ans, le système nerveux achève sa formation et son anatomie et est particulièrement sensible à l'action des médicaments. Il peut y avoir des retentissements sur la maturation du SN et la myélinogénèse de certains médicaments (atropine , ergot de seigle) (1).

Ainsi, une étude a montré que l'empoisonnement par le plomb à l'âge de 2 ans provoque un trouble du langage car c'est à cette période que se développe le langage. Les enfants d'âge supérieur montre eux des troubles de la notion de l'espace, des formes (45).

Le développement du cerveau dans la petite enfance correspond aux branchements dendritiques des neurones. Une intoxication à ce moment influence le nombre de synapses par neurones. Le moment de l'exposition détermine donc la nature des effets toxiques (45).

Entre 2 ans et 12 ans, c'est la croissance osseuse qui est la plus sensible à la toxicité médicamenteuse (14,58,1). On peut noter, par exemple :

-un retentissement sur la croissance osseuse et cartilagineuse des corticoïdes (retard de croissance dû aux corticoïdes),

-l'épaississement des os longs et l'ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les quinolones, les rétinoïdes et certains macrolides,

-la dyschromie dentaire des tétracyclines,

-l'hypertension intracrânienne de la vitamine A.

Enfin, après 12 ans, des interférences sont possibles avec les phénomènes de maturation pubertaire (retard, accélération). Les hormones sexuelles peuvent, en effet, être à l'origine d'interactions avec les médicaments (1,58).

Les effets indésirables liés à la plus grande sensibilité des organes jeunes:

Il semblerait que certains organes jeunes présentent une plus grande sensibilité à la toxicité médicamenteuse, c'est le cas par exemple des globules rouges: les nourrissons sont, en effet, plus susceptibles que les adultes à certains produits induisant une méthémoglobinémie. En fait, l'hémoglobine fœtale qui est présente jusqu'à environ 6 mois n'est pas capable de réduire l'hémoglobine oxydée aussi efficacement que l'hémoglobine de l'adulte (45).

De même, au niveau de l'oreille, on observe une sensibilité particulière de l'organe de Corti. Il sera donc plus sensible aux médicaments ototoxiques (aminosides, ...) (1).

Cependant, il faut savoir que l'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) (14).

Les effets indésirables suite à la toxicité in utéro:

Les médicaments administrés en fin de grossesse peuvent retentir sur le nouveau-né. Ainsi, chez un nouveau-né, il faut penser à l'exposition fœtale aux benzodiazépines devant des troubles de la succion, des apnées ou une hypotonie néonatale; aux bêtabloquants devant une hypoglycémie et/ou une bradycardie, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens devant une insuffisance rénale ou une oligurie néonatale, etc (14).

2-3-L'utilisation des médicaments hors AMM chez l'enfant

2-3-1-L'adaptation posologique

"Toutes les substances sont des poisons; ce qui différencie la thérapeutique du toxique, c'est la dose" exposait Paracelsius au XVIème siècle.

Le but d'un traitement par un médicament, c'est d'administrer la dose optimale permettant d'atteindre l'efficacité, sans entraîner de toxicité (81). Il est donc indispensable de procéder à une adaptation posologique lors de l'administration d'un médicament chez l'enfant, étant donné toutes les caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfant.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour tenter d'extrapoler les doses utilisées chez l'adulte à l'enfant. Très souvent la dose recommandée chez l'enfant a été calculée à partir de celle recommandée chez l'adulte par une simple règle de trois, selon la formule:

Dose enfant = S enfant/1.73 m2 x dose adulte,

utilisant la surface corporelle (1.73 m2 représente la surface corporelle habituellement admise pour un adulte de 70 kg). La même règle de trois peut être utilisée avec le poids au lieu de la surface corporelle ; cependant, celle-ci est mieux corrélée à de nombreuses fonctions que le poids du corps: débit cardiaque, volumes plasmatiques, compartiments hydriques, filtration glomérulaire, débit respiratoire, etc (81).

Cette méthode suppose que la dose de l'enfant est directement proportionnelle à celle de l'adulte. Or, ceci est bien entendu inexact : il n'existe pas un simple rapport de proportionnalité entre l'enfant et l'adulte puisque les différents paramètres pharmacocinétiques subissent des variations plus ou moins rapides qui ne se font pas de manière progressive et linéaire en fonction de l'âge (81,12). Il est donc impossible d'adopter un facteur de correction constant par rapport à la posologie employée chez l'adulte (54). Ainsi, l'administration d'une même dose de médicament, même normalisée par rapport au poids du corps, ne permet pas d'obtenir chez l'enfant les mêmes concentrations plasmatiques moyennes, à l'état d'équilibre que chez l'adulte (81).

Pour certains médicaments dont l'intervalle thérapeutique est large, l'imprécision dans l'estimation de la dose chez l'enfant peut ne pas exposer l'enfant à l'inefficacité ou à la toxicité. Une simple règle de trois peut alors s'avérer suffisante, mais doit être validée par des études pharmacocinétiques chez l'enfant (81).

Pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit, la dose doit être déterminée pour les différentes tranches d'âge. Pour ces médicaments, la détermination d'une dose

moyenne recommandée dans chaque tranche d'âge peut encore s'avérer insuffisante, compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle, et une adaptation individuelle de la posologie devient nécessaire (81).

Un certain nombre de principes théoriques sont utiles lors de la recherche de la dose efficace théorique chez un enfant :

-Chez le nouveau-né : les posologies unitaires sont identiques à celles de l'enfant plus âgé mais l'intervalle entre les administrations est plus espacé, du moins dans les 8 à 15 premiers jours de vie, étant donné l'augmentation de la demi-vie d'élimination liée à l'immaturité hépatique et rénale (1,81,14).

-Chez les jeunes enfants : la plus grande vitesse de métabolisation nécessite l'administration de plus grandes doses par unité de poids corporelle que les adultes pour obtenir la même concentration plasmatique. Le large volume de distribution explique la nécessité, dans de nombreux cas d'administrer des doses de charge (doses unitaires rapportées au poids) plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte (14). De plus, la plus grande vitesse d'élimination nécessite des administrations plus fréquentes (13).

Cependant ces notions ne suffisent pas à définir des posologies précises pour un médicament donné. A quel âge l'enfant passe-t-il du stade d'hypométaboliseur au stade d'hypermétaboliseur pour un médicament donné? Dans quelle proportion la fraction libre du médicament va-t-elle être augmentée?

Les études pharmacocinétiques pour chaque médicament sont irremplaçables. Il s'agit essentiellement de définir la clairance et la demi-vie d'élimination. Le volume de distribution apparent n'est utile que pour calculer les doses de charge. L'étude de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est indispensable chez le nouveau-né si cette liaison est de forte affinité (12,70).

Ainsi, si les phénomènes de maturation ne sont pas pris en compte et si les posologies ne sont pas adaptées en fonction de l'âge, le médicament peut être toxique du fait de son accumulation, tout particulièrement en période néonatale.

Prenons l'exemple du cisapride, qui a été récemment identifié comme pouvant être responsable de troubles de la repolarisation avec allongement de l'intervalle QT chez le nouveau-né en l'absence d'autres facteurs de risque. Messieurs Tréluyer et Pons ont montré in vitro, en utilisant des microsomes hépatiques provenant de fœtus, de nouveau-nés, d'enfants et

d'adultes et des cellules de culture exprimant chacun des principaux cytochrome P-450, que le cisapride n'est pas métabolisé dans les premières semaines de vie en raison d'une absence d'activité du CYP3A7 vis à vis de cette molécule.

En effet, le contenu hépatique en CYP3A varie au cours du développement du stade fœtal à l'âge adulte. Cependant, il existe plusieurs isoformes. Dans le foie fœtal, l'isoforme prédominante est le CYP3A7, alors que chez l'adulte le CYP3A7 est absent, remplacé par le CYP3A4. Le remplacement s'effectue dans les premières semaines de vie.

La spécificité de substrat de ces 2 enzymes n'est pas identique. Si un médicament est métabolisé de manière identique par le CYP3A4 et le CYP3A7, il est probable que sa clairance hépatique sera peu modifiée au cours du développement. Au contraire, si un médicament est métabolisé par le CYP3A4, mais pas par le CYP3A7, son métabolisme hépatique sera diminué chez le nouveau-né.

Il faut donc être particulièrement vigilant avec les médicaments substrats du CYP3A4 dont la toxicité est concentration-dépendante (98).

2-3-2-L'administration du médicament

Les formes galéniques utilisées en thérapeutique adulte ne sont généralement pas adaptées à l'enfant. En effet, d'une part, une dilution des formes pharmaceutiques est le plus souvent nécessaire pour adapter la posologie et favoriser l'observance, d'autre part, la physiologie et la morphologie de l'enfant nécessitent souvent des formes galéniques et des voies d'administration adaptées (5).

L'adaptation des formes galéniques de l'adulte à l'enfant:

Les formes solides orales (comprimés, gélules) représentent la forme galénique majoritaire chez l'adulte. Or, les comprimés et les gélules sont souvent disponibles à des dosages non appropriés en pédiatrie ; leur taille n'est également pas adaptée à l'enfant de moins de 5 ans qui ne peut ni les avaler ni les croquer (5).

L'utilisation d'une forme solide adulte chez un enfant passera donc par une transformation de la forme galénique. Cependant, la transformation d'une forme galénique en une autre peut entraîner de profonds retentissements, notamment une modification de la vitesse d'absorption et de la biodisponibilité du principe actif (5).

Ainsi, si un comprimé est broyé, si une gélule est ouverte ou diluée avec d'autres substances auxiliaires, la biodisponibilité doit être étudiée pour garantir au malade le même

bénéfice thérapeutique pour une même dose de principe actif administré par une même voie (5). Notons que certains comprimés comme les comprimés à délitement entérique, et certains comprimés à libération prolongée ou enrobés ne doivent pas être coupés car les propriétés pharmacocinétiques deviennent complètement aléatoires, la saveur et la stabilité du principe actif sont modifiées.

D'autre part, le fractionnement d'un comprimé pour obtenir une dose utilisable chez l'enfant est délicat et ne permet d'obtenir que des dosages approximatifs, éventuellement acceptable pour des médicaments à marge thérapeutique large. Ainsi, il est impossible de casser un comprimé en plus de deux demi-moitiés. Les comprimés solubles ou effervescents sont administrés en prélevant un certain volume de principe actif dissous qu'il est difficile de quantifier précisément (5).

Les formes liquides orales sont les plus adaptées à l'enfant, surtout avant 5 ans, étant donné leur morphologie. L'utilisation de formes injectables par voie orale est une pratique très largement répandue, mais présente des risques thérapeutiques liés au pH de la solution, à la présence éventuelle d'excipients peu compatibles avec la voie orale et à la biodisponibilité orale de ces spécialités. Elle permet cependant une plus grande facilité d'adaptation des doses unitaires au poids par rapport aux formes galéniques solides. Pour certains médicaments, cette pratique peut être validée (12).

Des formes injectables adultes peuvent également être utilisées par voie rectale, de manière plus ou moins validée (par exemple le diazépam et la théophylline). Cependant, seul un petit nombre de substances est administrable par cette voie : il s'agit de substances à pKa élevé, s'utilisant à faible dose (49).

L'administration de médicaments par voie injectable chez l'enfant pose également un problème majeur. En effet, l'inadéquation du dosage des spécialités injectables destinées à l'adulte et des posologies pédiatriques génère un risque important d'erreurs d'administration dû à la difficulté de prélever de très petits volumes et de réaliser des dilutions pour les infirmières (43). A cela s'ajoutent des difficultés d'ordre technique. Ainsi, l'abord veineux est délicat chez l'enfant du fait du petit calibre des veines du nouveau-né et du panicule adipeux du nourrisson. La voie intramusculaire est, elle, peu recommandée à cause du risque de blessure du nerf sciatique, de rétractions musculaires et du caractère douloureux de l'injection (14).

L'administration par voie percutanée ne pose pas de problème d'administration proprement dite mais pose de sérieux problèmes d'adaptation posologique.

En effet, l'excellente résorption cutanée des médicaments expose le nouveau-né et le nourrisson aux effets systémiques indésirables des médicaments appliqués sur la peau (5).

A l'origine de ces intoxications, on retrouve souvent des facteurs de risque ou un mésusage, tels que l'application de trop grandes quantités sur une surface corporelle relativement importante, un pansement occlusif ou une répétition abusive des applications (14).

Les préparations magistrales pour les enfants:

Des préparations pharmaceutiques peuvent être effectuées pour fabriquer une forme dont le dosage est adapté à l'enfant. Ces pratiques sont courantes en milieu hospitalier, comme l'a montré une enquête du groupe de pédiatrie de la société française de pharmacie clinique réalisée en 1997. Les formes orales sont les formes les plus fréquemment préparées (87%) et, parmi elles, les gélules sont largement préférées (97%) (43).

Cependant, les équipes cliniques et les pharmaciens se trouvent confrontés au problème de la réalisation de préparations dans le respect de la réglementation en vigueur (art L 511.1 du 8 décembre 1992 et des "bonnes pratiques de fabrication") (43).

Les préparations sont réalisées préférentiellement à partir d'une poudre mère procurée auprès des laboratoires ou des semi-grossistes comme la Cooper. Mais cela n'étant pas toujours possible, il est parfois nécessaire de déconditionner des spécialités adultes pour fabriquer les formes enfants.

Depuis le 26 décembre dernier, et la publication du décret sur les pharmacies à usage intérieur, les pharmacies hospitalières sont aujourd'hui officiellement autorisées à le faire (97). Néanmoins, persiste le problème du suivi des soins une fois l'enfant sorti de l'hôpital.

En effet, en pratique, les pharmaciens d'officine sont régis par la loi Talon, datée de 1982, qui leur interdit de déconditionner les spécialités en vue de faire une préparation si celle-ci n'est pas destinée à être appliquée sur la peau. Cependant, le texte sur les bonnes pratiques des préparations officinales daté de 1988 et donc postérieur à la loi Talon, prévoit : "*Lors de l'hospitalisation à domicile, le pharmacien d'officine doit être capable de prendre le relais du pharmacien d'établissement de soins, en fournissant au patient les mêmes préparations que celles qui lui étaient dispensées dans cet établissement, avec les mêmes garanties de qualité*"(97).

Un changement de la réglementation avait été envisagé par le biais d'un décret datant de juillet 1999, et autorisant la déconditionnement par les pharmaciens d'officine pour faciliter la poursuite des traitements pour les enfants qui sortent de l'hôpital mais il a été refusé par le ministère et est resté sans suite (97).

La situation est donc toujours aussi floue et, devant les sollicitations régulières pour des préparations pédiatriques, les pharmaciens d'officine hésitent à engager leur responsabilité.

Conclusion:

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont fortement différentes chez l'enfant et chez l'adulte et peuvent être à l'origine d'effets indésirables importants. La toxicité peut être liée soit à une accumulation de médicament ou de métabolites toxiques ou à la formation de métabolites particuliers par des voies de métabolisation spécifiques à l'enfant, soit à une toxicité spécifique de certains médicaments sur les organes en maturation. Ces caractéristiques rendent compte de la difficulté de transposer les données obtenues chez l'adulte à l'enfant.

L'adaptation posologique et les transformations de formes galéniques permettent de pallier au manque de médicament en pédiatrie mais n'assurent pas la sécurité d'utilisation du médicament chez un enfant.

Nous avons donc vu qu'il existe un manque de médicaments pédiatriques ayant l'AMM et qu'il est plus que délicat d'utiliser des médicaments de l'adulte sans un minimum de données pédiatriques. Pour pallier à ce manque de médicaments, les médecins et les pédiatres n'ont pas d'autre choix que d'employer des médicaments hors AMM en se basant sur des études françaises ou étrangères.

Nous allons maintenant évaluer la situation dans un domaine thérapeutique bien particulier: la gastro-entérologie.

B-Application aux principales pathologies de gastro-entérologie

1-Buts matériels et méthodes

1-1-Buts

Dans cette partie, nous allons étudier la situation actuelle en gastro-entérologie, dans les pathologies les plus fréquemment rencontrées à l'officine.

1-2-Matériels et méthodes

Chaque pathologie sera divisée en 2 parties :

- la première partie exposera **les généralités** concernant la pathologie étudiée
- la deuxième partie définira **la thérapeutique actuelle** utilisée, avec les consensus de traitement établis, avec une **discussion critique** des traitements évoqués, en exposant les éventuelles difficultés liées à l'utilisation des médicaments cités, et en comparant aux pratiques d'autres pays

Remarque : Il conviendra de bien distinguer, parmi les molécules qui n'ont pas l'AMM en pédiatrie, ce qui n'est pas autorisé chez l'enfant, et ce qui est contre-indiqué : dans ce cas, il existe une raison valable et la contre-indication sera indiquée.
D'autre part, notons que les posologies en caractères gras indiquées dans les différents tableaux sont issues de la bibliographie, les posologies en caractères normaux proviennent du VIDAL®.

Les différentes parties seront réalisées à l'aide de la littérature française et internationale, du VIDAL® et de différentes références bibliographiques, recherchées en grande partie grâce à internet.

2-Etude des pathologies :

2-1-Le reflux gastro-oesophagien et les régurgitations

2-1-1-Généralités

Définition : (100)

- Les **régurgitations** sont le rejet de lait plus ou moins digéré au cours ou au décours immédiat du repas. Elles constituent un symptôme d'une grande fréquence en période néonatale et chez le jeune nourrisson.

- Le **reflux gastro-oesophagien (RGO)** est défini comme le passage involontaire du contenu gastrique vers l'œsophage. Particulièrement fréquent chez le nourrisson et d'évolution souvent transitoire, le RGO peut en fait s'exprimer à tout âge. Sa manifestation est alors souvent atypique, d'ordre ORL, respiratoire ou neurologique.

Epidémiologie:

La prévalence d'une pathologie de RGO, objectivée par des critères de pHmétrie, est estimée à 8 % des nourrissons. (101)

Signes cliniques : (100)

- Manifestations oesophagiennes :
  - **Symptômes spécifiques**
    - **régurgitations**
    - **nausées**
    - **vomissements**
  - Symptômes pouvant être liés aux vomissements ou aux complications du RGO
    - signes d'anémie
    - hématémèse et mélaena
    - dysphagie
    - perte de poids
    - douleur épigastrique ou rétrosternale
    - irritabilité générale

- Présentations atypiques :

  RGO lié à un trouble respiratoire chronique (bronchite, asthme, pharyngite...)

  Rumination (quand le patient mâche et avale le contenu du reflux gastrique)

  Apnée

Mécanismes du RGO : (30)

Le principal mécanisme semble être la survenue de relaxations inappropriées du Sphincter Oesophagien Inférieur (SIO), c'est-à-dire d'épisodes de relaxation durant plus de 5 secondes et indépendants de la déglutition.

De manière plus rare, mais généralement responsable de RGO plus sévère, peut intervenir une hypotonie permanente du SIO qui est fréquemment associée à une oesophagite.

A ces 2 mécanismes se surajoutent éventuellement une malposition cardio-tubérositaire, une augmentation de la pression intra-abdominale, l'importance du volume intragastrique et le retard de vidange gastrique.

Enfin interviendront, de manière délétère, les anomalies de clairance oesophagienne.

2-1-2-La thérapeutique actuelle

Le RGO du nourrisson, compliqué ou non, peut être, dans certaines conditions, considéré comme normal et a le plus souvent une évolution favorable avec disparition des signes et des complications associées entre 1 et 2 ans (77).

Les recommandations de « bonne pratique clinique » publiés par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition* fournissent un consensus sur la stratégie à appliquer chez les nourrissons présentant des régurgitations simples ou un reflux gastro-oesophagien pathologique (77).

Phase 1 : Informer les parents
Mesures diététiques
Position, posture
Alginates (+/- anti-acides)

Phase 2 : Prokinétiques

Phase 3 : Anti-acides, Sucralfate
Anti-H2
Inhibiteurs de la pompe à protons

Phase 4 : Chirurgie anti-reflux

• Conduite pratique du traitement du RGO : (77)

* RGO non compliqué :

C'est essentiellement le cas du nourrisson régurgiteur de moins de 6 mois. Les mesures à appliquer dans un premier temps doivent être simples et bien expliquées : épaississement des prises lactées, éventuellement diminution du volume en fractionnant avec des prises plus nombreuses. La prescription d'un anti-acide (ou protecteur) à ce stade n'est pas utile. Après 2 à 3 semaines, si la symptômatologie persiste, un prokinétique sera prescrit.

* RGO compliqué :

Oesophagite peptique

Elle doit être traitée en associant des mesures posturales (surélévation de 10 à 30°) et la prescription d'un prokinétique et d'un inhibiteur de la sécrétion gastrique acide. Le traitement antisécrétoire doit être poursuivi 6 à 8 semaines.

• Durée du traitement (77) :

Le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois après la disparition des symptômes chez le nourrisson de moins de 1 an et jusqu'à la marche acquise pour un reflux apparu ou diagnostiqué plus tardivement.

2-1-2-1-Mesures générales et hygiénodiététiques

a-Information des parents

La première mesure consiste en une information détaillée des parents.
L'explication des phénomènes en cause, l'énoncé du caractère le plus souvent transitoire des symptômes, un schéma anatomique simple, contribuent à calmer l'inquiétude et favorisent l'adhésion thérapeutique (77).

b-Mesures diététiques

Un certain nombre de recommandations sont préconisées dans tous les cas :

- suppression de l'environnement tabagique
- éviction de toute cause de compression abdominale (vêtements, couches trop serrées, bandage herniaire inapproprié, position assise dans un siège rigide)
- fractionnement des repas
- chez le grand enfant, il faudra aussi éviter les boissons gazeuses, le chocolat, le thé et le café ; les jus de fruits acides consommés à jeun avant les repas seront déconseillés et le repas du soir ne devra pas être trop tardif (77).

* Epaississement de l'alimentation : (77)

Les épaississants sont efficaces pour corriger les régurgitations et améliorer le sommeil des nourrissons, même si leur efficacité sur les données pH – métriques est inconstante.

L'épaississement du lait des biberons peut être obtenu en ajoutant soit de la farine de maïs cuite (Maïzena®) à raison de 2 g / 100 ml de liquide, soit des pectines cellulosées (Gélopectose®) (3 à 5 g / 100 ml), soit des mucilages (la caroube, dans Gumilk®) (1 g / 100 ml). Tous les épaississants nécessitent un réchauffement préalable, obtenu en les incorporant au biberon de lait chaud.

Effets indésirables :

Les pectines et les mucilages contiennent des glucides non digestibles qui peuvent entraîner une fermentation colique excessive. L'utilisation de Maïzéna®, contraignante, peut exposer à des erreurs de reconstitution altérant l'équilibre diététique et l'efficacité.

* Laits pré-épaissis antirégurgitations :

Les laits et formules lactées pour nourrissons et de suite doivent avoir une composition conforme aux arrêtés du 1^{ier} Juillet 1976 et du 11 Janvier 1994 (77).

Les compositions des produits actuellement disponibles en France sont présentées dans le tableau 1 (annexe 1). En pratique, ces préparations donnent de bons résultats sur les régurgitations du nourrisson et représentent un progrès et une simplification pour les mères de famille au quotidien (77).

c-Mesures posturales (77)

Actuellement, les mesures posturales sont très discutées, en raison du risque de mort subite du nourrisson.

Le décubitus ventral avec proclive à 30° ne sera recommandé que chez les nourrissons ayant un reflux sévère et/ou compliqué, et il doit être proposé au-moins jusqu'à 6 mois.

Pour les nourrissons qui présentent des régurgitations simples, la position en décubitus dorsal doit être appliquée comme chez le nourrisson « non régurgiteur » : cette position est recommandée pour diminuer le risque de mort subite du nourrisson.

2-1-2-2-Les médicaments

Le traitement médicamenteux a 4 objectifs (77) :

- maintenir le bol alimentaire dans la cavité gastrique
- protéger la muqueuse oesophagienne du liquide acide et des sels biliaires non neutralisés
- favoriser la vidange antropylorique
- renforcer la pression du sphincter inférieur de l'œsophage

Selon les molécules, les médicaments utilisés dans le RGO agissent à différents niveaux (annexe 2).

a-Les agents prokinétiques

Un agent prokinétique agit en stimulant la motricité digestive.

L'agent prokinétique utilisé en première intention est le cisapride, commercialisé dans la spécialité PREPULSID®.

Pour les patients non-répondeurs au cisapride, d'autres substances peuvent être considérées : le métoclopramide, le dompéridone, et le bétanéchol.

Les effets indésirables sont plus fréquents et plus sérieux avec ces produits que pour le cisapride (100) : il s'agit surtout de douleurs gastrointestinales, diarrhée, réactions extrapyramidales, éruptions cutanées.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Cisapride	PREPULSID enfant et nourrisson®	OUI	Susp. buv. à 1 mg / ml R 65%	1 mg / kg / j enf < 25 kg : 0,6 à 0,8 mg/kg/j enf > 25 kg : 15 à 20 mg/j

Métoclopramide				**0,1 à 1 mg / kg / j (89)**
	PRIMPERAN enfant et nourrisson®	OUI	Sol. buv. (gouttes) à 2,4 mg / ml R 65 %	4 gouttes / kg / j
	PRIMPERAN®	OUI (que pour enf > 20 kg soit enf > 6 ans)	Cp et Suppositoires à 10 mg R 65 %	0,5 mg / kg 4 fois / j (soit 1 cp pour 20 kg de poids corporel)
Dompéridone				0,75 mg / kg / j
	MOTILIUM®	OUI	Susp. buv. à 1 mg / ml R 35%	A prendre ¼ h avant les repas
	PERIDYS®	OUI		
Bétanéchol				**9 mg / m^2 / j (77)**
	URECHOLINE® (Pharmacie centrale des hôpitaux)	NON	Cp à 25 mg NR	

Discussion :

* Le **cisapride** stimule la motricité du tractus digestif supérieur par effet cholinergique indirect qui active les plexus myentériques. Il augmente l'activité péristaltique oesophagienne, la pression du SIO et accélère la vidange gastrique (77). De nombreuses études pédiatriques, ainsi que l'observation quotidienne de nourrissons présentant un reflux confirment l'efficacité du cisparide et sa place dans la thérapeutique. Il y a maintenant un grand nombre de preuves suggérant que le cisapride représente le traitement de premier choix dans le RGO. Pratiquement toutes les études ont montré un bon contrôle à court et long terme du RGO, avec une motilité oesophagienne améliorée et une absence presque complète d'effets indésirables sérieux (100).

Cependant, de récents rapports ont montré que le cisapride était susceptible d'induire un allongement de l'espace QT et de potentielles arrythmies cardiaques, et ont soulevé de nombreuses questions quant à son utilisation chez l'enfant (84).

Mais certaines études relativisent cette inquiétude :

- Une étude réalisée par le département de gastro-entérologie et de nutrition de l'Institut National de Pédiatrie de Mexico (84), portant sur 120 nourrissons âgés de 27 à 29 mois a montré qu'un allongement de l'intervalle QT (= période entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation du ventricule) peut être observé avec ou sans cisapride.
- Une autre étude menée par Vikram Khoshoo et al., sur des nourrissons âgés de 3 à 6 mois, suggère qu'un traitement au cisapride à doses modérées n'engendre pas d'arrythmies ou de troubles de la conduction (53).

Selon le Comité Nord-Américain de Gastro-Entérologie Pédiatrique et de Nutrition, le risque d'effets indésirables du cisapride peut être réduit par de simples recommandations (90):

1. Eviter l'administration concommitante de médicaments contre-indiqués, susceptibles de majorer le risque d'arrythmies liées au cisapride (**macrolides** : ZECLAR®, JOSACINE®, RULID®... ; **antifongiques azolés** tels que fluconazole : TRIFLUCAN®, miconazole : DAKTARIN®, kétoconazole : NIZORAL®)
2. Limiter la dose à 0,8 mg / kg / j en 3 à 4 prises
3. Augmenter les efforts dans l'éducation des médecins et pharmaciens, et surtout des patients et des familles sur l'utilisation appropriée et les contre-indications du cisapride
4. Surveiller la kaliémie, magnésémie, calcémie, fonction hépatique et rénale dans les cas appropriés
5. Arrêter temporairement le traitement en cas de pathologie aiguë telle que diarrhée et vomissements, qui peuvent entraîner des anomalies électrolytiques
6. Ne pas systématiquement pratiquer un électrocardiogramme : celui-ci ne sera envisagé que chez des sujets à risque, et la décision est laissée au libre arbitre du clinicien.

Remarque : chez les prématurés, on pratiquera un ECG avant l'instauration du traitement et on débutera le traitement à demi-dose.

* Le **métoclopramide** (PRIMPERAN®), n'a pas d'indication dans le RGO au sens strict du terme; il est prescrit seulement pour les nausées et vomissements, mais il peut quand même être utilisé car il augmente la pression du sphincter inférieur oesophagien et favorise la vidange gastrique par action centrale et périphérique sur la musculature lisse intestinale en inhibant le tonus dopaminergique, et en libérant de l'acétylcholine.

Mais son utilisation est limitée par les effets indésirables antidopaminergiques. Il bloque le sous-type D2 de récepteur à la dopamine, et cette action centrale contribue à son efficacité en tant qu'anti-émétique. Seulement, elle est inévitablement potentialisée par d'autres agents bloquant le même récepteur incluant les anti-psychotiques (halopéridol, chlorpromazine) et les anti-émétiques (prométhazine), conduisant ainsi à des dyskinésies tardives et autres troubles du mouvement. Il faudra donc veiller à l'officine à surveiller les éventuelles interactions avec les médicaments pris simultanément, surtout si l'enfant est traité pour une autre pathologie que le RGO. (42)

* Le **dompéridone** est un dérivé du benzimidazole, qui bloque les récepteurs de la dopamine, mais possédant peu d'effets secondaires centraux car il franchit peu la barrière hématoméningée. En cas d'échec des traitements de première intention (position / épaississement de l'alimentation) dans le traitement des nourrissons et des enfants avec une régurgitation chronique et des vomissements, le dompéridone peut être bénéfique, mais à condition de suivre une thérapie de plus de 4 semaines pour obtenir une réponse clinique chez certains patients. (21)

* Le **bétanéchol** est un ammonium quaternaire utilisé sous forme de chlorure, qui possède une action muscarinique cholinergique (72) : c'est un dérivé estérifié de la choline, avec une activité cholinomimétique, qui exerce son effet moteur en se liant avec les récepteurs cholinergiques post-synaptiques des terminaisons nerveuses parasympathiques et en améliorant la contractilité des muscles lisses du tube digestif (89).

Aucune spécialité contenant du béthanéchol n'a d'autorisation de mise sur le marché en France, mais il est disponible à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l' Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (PCH – AGAM), qui fabrique un comprimé dispersible à 1 mg de béthanéchol à usage pédiatrique.(72)

Certaines pharmacies hospitalières réalisent des préparations de béthanéchol pédiatrique selon différentes modalités : (72)

- deux hôpitaux d'Ile de France réalisent des solutions buvables pédiatriques de béthanéchol à 1 mg / ml à partir de la matière première pharmaceutique
- certaines pharmacies hospitalières reconditionnent les comprimés de béthanéchol PCH – AGAM à 1 mg en gélules de dosages différents. Ceci permet de réaliser une adaptation posologique fine

- une alternative aux productions PCH- AGAM était la possibilité, par le biais d'une ATU nominative délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), de se procurer l'URECHOLINE® 25 mg en comprimés ou l'URECHOLINE® 5 mg injectable des laboratoires Merck Sharp Dohme & Chibret. Ceux-ci ayant arrêté la production en 2000, c'est la myocholine de Glenwood (cp et injectable) qui est désormais disponible sous ATU.

L'AFSSAPS peut accorder une ATU nominative pour les comprimés dans l'indication du RGO de l'enfant et du nourrisson résistant ou mal contrôlé par les traitements disponibles.

Les pharmacies hospitalières peuvent réaliser un déconditionnement à partir de ces comprimés en les broyant, les diluant à l'aide d'un excipient, et en les reconditionnant en gélules à un dosage adapté.

b-Anti-acides et protecteurs de la muqueuse oesophagienne

Mode d'action :

Les anti-acides tamponnent les ions H+ et neutralisent l'acidité du liquide gastrique.(77)

Administration :

En général, on conseille de les prendre 30 minutes après les repas. D'autre part, ces agents se comportant comme des pansements gastriques tapissant la muqueuse, il se peut que leur prise simultanée avec d'autres médicaments (notamment les antibiotiques) diminue l'absorption de ceux-ci ; il faudra donc veiller à prendre les anti-acides à distance des autres médicaments.(103)

Effets indésirables :

Les anti-acides à base de magnésium vont avoir tendance à entraîner un effet laxatif, contrairement à ceux contenant de l'aluminium qui auront un effet constipant. L'accumulation d'aluminium (responsable d'encéphalopathie) ne représente pas un risque tant que la fonction rénale est normale. (22)

On peut aussi observer une déplétion phosphorée en cas d'utilisation prolongée.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Aluminium et magnésium hydroxydes	MAALOX® TOPAAL® GELOX® SUPRALOX®	NON	Susp. buv. - R 65% (sauf MAALOX – NR)	**1 à 2 ml/kg/j sans dépasser 50 ml/j chez l'adolescent** (77)
Aluminium phosphate	PHOSPHALUGEL ®	NON	Susp. buv. en sachets ou flacon – R 65%	**1 à 2 ml/kg/j sans dépasser 50 ml/j** (77)
Diméticone (et gomme de caroube)	POLYSILANE JOULLIE nourrisson®	OUI	Granulés (50g) avec une c. mes. de 0,5 g R 65 %	**1 à 8 g/j** (77) 1 à 2 c. mes. à chaque biberon ou repas soit 4 à 6 c. mes. /j
	GEL DE POLYSILANE UPSA®	NON	Gelée orale (sachets ou tube) R 65 %	**de 1 càc à 1 sachet 3 à 4 fois/j**
Alginate de sodium (+ bicarbonate de sodium)	GAVISCON nourrisson®	OUI	Susp. buv. à 50 mg d' alginate/ml R 65 %	50 à 100 mg/kg/j soit 1 à 2 ml / kg / j 0-1 mois : 1 ml après chacun des 6 repas (50 mg 6 ×/j) 1-2 mois : 1,5 ml après chacun des 5 repas (75 mg 5 ×/j) 2-4 mois : 2 ml après chacun des 5 repas (100 mg 5 ×/j) 4-18 mois : 2,5 ml après chacun des 4 repas (125 mg 4×/j) > 18 mois : 5 ml après chacun des 4 repas (250 mg 4×/j)

	GAVISCON®	NON	Susp. buv. en flacon (à 50 mg/ml) ou en sachets (500 mg / sachet) R 65 %	
Diosmectite	SMECTA®	OUI	Sachets à 3 g R 65%	**3 à 10 g / j (77)** < 1 an : 1 sachet/j 1-2 ans : 1 à 2 sachets/j > 2 ans : 2 à 3 s/j
Argiles	ACTAPULGITE®	OUI (que pour enf > 10 kg)	Sachets à 3g R 65%	**3 à 10 g / j (77)** Enf > 10 kg : 2 s/j
	BEDELIX®	OUI	Sachets à 3g R 65%	< 2 ans : ½ sachet 1 à 2 fois/j 2-5 ans : ½ sachet 2 à 3 fois/j 5-10 ans : 1 sachet 2 fois/j
Sucralfate	KEAL® = ULCAR®	NON	Cp et susp. buv. en sachets à 1 g R 65 %	**Enf < 6 ans : 0,5 g, 4 fois / j** **Enf > 6 ans : 1 g, 4 fois / j (4)**

Remarque : les hydroxydes d'aluminium ou de magnésium, les phosphates d'aluminium et la diméticone peuvent être associés dans certaines spécialités.(77)

Discussion :

* Les hydroxydes d'aluminium et de magnésium (MAALOX®, TOPAAL®...) et le phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL®) n'ont aucune indication (ni contre-indication) concernant l'enfant dans les RCP du VIDAL français. Malgré tout, leur utilisation semble possible en France, puisqu'il existe des données posologiques trouvées dans la bibliographie française (77). Toutefois, cette utilisation s'effectue hors AMM et elle doit rester extrêmement prudente en raison de la forte teneur de ces spécialités en aluminium, qui peuvent exposer l'enfant à des taux sériques trop élevés (risque d'encéphalopathie).

Aucune forme pédiatrique n'est actuellement commercialisée, mais les spécialités disponibles sont proposées sous forme de suspensions buvables, ce qui permet tout de même une relative facilité d'utilisation pour l'enfant. En effet, en se basant sur la posologie requise (1 à 2 ml/kg/j) et sur le poids de l'enfant, il sera possible de déterminer le volume adéquat à administrer. Mais il se posera alors le problème du prélèvement de ce volume, puisqu'étant destinées aux adultes, ces spécialités sont conditionnées sans cuillères-mesures, ni pipettes graduées. De ce fait, lors de la délivrance, il sera important pour le pharmacien d'insister sur 2 points capitaux :

- calculer la dose exacte à prélever et l'indiquer de façon claire aux parents (éventuellement établir un tableau de posologie avec le volume requis par prises et la répartition des prises dans la journée) afin de minimiser les risques d'erreur de posologie
- s'assurer que les parents disposent d'un ustensile adéquat pour le prélèvement (ex. : seringue) ; au besoin leur en proposer un.

Cette pratique est tout de même risquée car les parents n'ont pas toujours une bonne compréhension, et un surdosage exposerait l'enfant à un risque majoré d'effets indésirables, donc ces molécules sont à utiliser avec la plus grande prudence.

* La diméticone :

Cette substance ne pose pas de problèmes majeurs puisqu'elle est disponible dans une forme adaptée à l'usage pédiatrique.

* Les alginates de sodium : (22)

Le GAVISCON® (suspension buvable en flacon) n'a pas d'AMM en France pour les enfants, du fait de l'existence d'une forme pédiatrique (GAVISCON nourrisson®).
Mais il est pourtant utilisable chez l'enfant en Angleterre (notamment chez l'enfant de 6 à 12 ans à raison de 1 à 2 càc / j, et pour l'enfant de 2 à 6 ans sur prescription médicale), avec toutefois quelques réserves. Cette forme contient une quantité importante de sodium, or il est préconisé de choisir un alginate à teneur faible en sodium et aluminium chez les enfants.

* Le diosmectite :

Le SMECTA® possède une AMM pédiatrique, mais le principal problème de cette spécialité est son administration. Il s'agit d'une poudre à délayer dans un peu d'eau peu appréciée par les enfants, donnant un effet « plâtre ». En officine, il sera donc important

d'insister sur la possibilité de mélanger la poudre à un aliment semi-liquide (bouillie, compote, purée, petits-pots…) mieux toléré et accepté par l'enfant.

* Les argiles :

L'ACTAPULGITE® et le BEDELIX® rencontrent le même problème d'administration que le SMECTA® ; leur délivrance doit donc être accompagnée des mêmes conseils.

* Le sucralfate : (KEAL®, ULCAR®)

Dans une étude réalisée par F. ARGUELLES-MARTIN et ses associés (4), il a été comparé l'efficacité du sucralfate dans le traitement de l'oesophagite de reflux, par rapport à la cimétidine, chez les enfants. Cette étude incluait 75 patients souffrant d'oesophagite (diagnostiquée par endoscopie) dont les âges variaient entre 3 mois et 13 ans. Les patients étaient homogènes en âge, sexe, statut nutritionnel, symptômes et degré d'oesophagite.
Les patients ont été divisés en 3 groupes de 25, et tous ont été traités avec la cimétidine ou du sucralfate en comprimés ou du sucralfate en suspension (les doses de sucralfate sont indiquées dans le tableau). Un examen clinique fut effectué au 14^{e}, 28^{e}, 42^{e} et 56^{e} jour, avec une endoscopie au 28^{e} jour, répétée au 56^{e} jour si l'évolution n'était pas satisfaisante.
Les données ont montré qu'il n'y avait pas de différences entre les 3 groupes, et ont permis de conclure que le sucralfate était une substance utile pour le traitement de l'oesophagite peptique chez les enfants.

En France, le sucralfate est autorisé chez les enfants (sauf pour les prématurés et les nouveaux-nés dysmatures, et pour les enfants de moins de 6 ans pour la forme comprimé) mais il est indiqué seulement dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

c-les antisécrétoires

Ces produits ne sont indiqués qu'en cas d'**oesophagite** secondaire à un reflux.

* Les anti-histaminiques H2 :

Cette classe est représentée par la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine.

Mode d'action :

Ces molécules inhibent ou bloquent les récepteurs H2 de l'histamine qui, s'ils sont stimulés, sont responsables d'une hypersécrétion acide gastrique.

Administration :

Ils sont à prendre au moment des brûlures et ou des régurgitations.

Effets indésirables :

On peut observer une diarrhée, asthénie, des céphalées, états fébriles, éruptions cutanées et parfois une élévation transitoire des transaminases ou de la créatininémie.

Ne pas oublier, pour ces molécules anti-H2, l'effet sédatif produit.

Remarque : la cimétidine est un inhibiteur de certaines enzymes du métabolisme hépatique. Ce mécanisme peut être à l'origine de l'augmentation des concentrations de médicaments, notamment ceux à marge thérapeutique étroite, métabolisés par ces mêmes voies. Leurs effets, notamment indésirables, peuvent alors être majorés. Une adaptation de la posologie de ces médicaments pourra alors être effectuée pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt. Toutefois, en pratique courante, et en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale, ces interactions ne sont pas susceptibles d'avoir un retentissement pharmacocinétique et donc, a fortiori, une traduction clinique tant que la dose quotidienne de cimétidine est inférieure à 800 mg (ce qui est le cas chez l'enfant). (103)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Cimétidine	TAGAMET®	OUI	Cp effervescents à 200 mg R 65%	NN : 5 mg/kg/j < 1 an : 20 mg/kg/j 1-12 ans : 20 à 30 mg/kg/j 4 à 6 prises / j
Ranitidine	AZANTAC® RANIPLEX®	NON	Cp pell. / eff. à 150 mg Cp pell. / eff. à 300 mg R 65 %	**5 à 15 mg / kg /j (77)** 1 prise matin et soir pendant ou en-dehors des repas, ou 1 prise unique le soir

Remarque : La ranitidine a une puissance d'action beaucoup plus importante que la cimétidine, à posologie comparable. Elle est plus efficace que les antiacides dans la cicatrisation des oesophagites par RGO. La combinaison ranitidine-dompéridone est plus efficace que la dompéridone seule. (72)

Les doses des nouveaux anti-H2 (famotidine et nizatidine) chez les enfants ne sont pas encore connues (100).

Discussion :

* la cimétidine :

Posologie

Les posologies recommandées par l'AMM varient de 5 à 30 mg / kg / j selon l'âge, or une étude randomisée en double aveugle menée par J. LAMBERT, M. MOBASSALEH et R.J. GRAND à l'université de médecine de Boston (55) a suggéré que les doses standard de cimétidine en pédiatrie sont parfois trop faibles pour entraîner une suppression de l'acidité gastrique, et a montré l'efficacité et l'innocuité de doses plus élevées. Cette étude incluaient 27 patients, souffrant de symptômes gastro-intestinaux et/ou pulmonaires liés à un RGO.
Un groupe de 23 patients (de 3 à 14 ans) ont reçu chacun des doses de 5, 7,5 et 10 mg / kg de cimétidine à 8 heures d'intervalle, et 8 d'entre eux qui n'ont pas répondu à ces premiers dosages ont été traités avec des doses supplémentaires de 15 mg / kg. Quatre patients ont reçu d'emblée les doses élevées de 10 et 15 mg / kg, à cause d'échecs thérapeutiques antérieurs avec de faibles doses de cimétidine. Dix de ceux répondant peu aux fortes doses ont reçu un 2^{e} anti-H2, la ranitidine, à la dose de 3 à 6 mg / kg. L'efficacité de la suppression de l'acide gastrique a été définie par un pH gastrique supérieur à 4.

⇒ A la dose recommandée de 7,5 mg / kg, 52 % des patients avaient une suppression de l'acidité gastrique pendant moins de 2 heures ;

⇒ A 10 mg / kg / prise, 75 % ont montré une suppression de plus de 2 heures avec une action d'apparition plus rapide ;

⇒ A 15 mg / kg / prise, 69 % ont eu une suppression pendant plus de 2 heures, 38 % pendant plus de 3 heures.

On constate donc que plus la dose est élevée, plus l'action est rapide et perdure plus longtemps. Les doses standard (10 à 30 mg / j) utilisées en pédiatrie peuvent donc se révéler trop faibles pour obtenir une suppression de l'acide gastrique optimale chez certains patients. **Un grand nombre des patients de cette étude ont obtenu une inhibition significativement meilleure de l'acidité avec 15 mg / kg / prise (soit 60 mg / kg / j) de cimétidine, sans aucun effet indésirable toxique.**

Ceci peut nous laisser penser qu'on pourrait peut-être utiliser en France des posologies plus élevées chez l'enfant ; mais si l'on compare à ce qui est appliqué en Angleterre, on constate que les posologies recommandées pour la cimétidine sont identiques à la France.

Administration

La seule forme autorisée chez l'enfant en France est la forme comprimé effervescent à 200 mg. Ce comprimé est à dissoudre dans de l'eau. Pour l'administrer à un enfant, il faudra calculer la dose nécessaire en fonction de son poids d'après les posologies recommandées, puis déterminer un volume d'eau adéquat pour dissoudre le comprimé à 200 mg afin d'obtenir une solution avec une concentration fixée de cimétidine. On prélèvera ensuite cette solution.

Exemple : un bébé de moins de 1 an, pesant 6 kg, doit recevoir 20 mg / kg / j de cimétidine soit 120 mg dans la journée (en 4 à 6 prises). Comme le comprimé effervescent ne peut pas être broyé (au risque de perdre ses propriétés galéniques) et qu'un comprimé entier représente une dose trop importante, on va donc dissoudre la totalité du comprimé dans un volume choisi d'eau (ici, prenons un verre de 20 ml) : on obtient une solution à 10 mg / ml, dont on devrait prélever 12 ml dans la journée afin de donner la dose adéquate ; mais ne connaissant pas la stabilité de la solution ainsi reconstituée, on préfèrera conseiller de renouveler la préparation avec un nouveau comprimé, pour chaque nouvelle prise. Ainsi, on pourra par exemple conseiller 4 prises de 3 ml de chaque nouvelle solution OU 6 prises de 2 ml.

En officine, quand la cimétidine est prescrite à un enfant dont le poids ne nécessitera pas l'utilisation d'un comprimé entier, le pharmacien doit veiller à effectuer ce calcul avec les parents et à expliquer la démarche à suivre afin d'administrer la dose journalière et éviter les surdosages. De ce fait, en ce qui concerne les enfants en bas âge, l'administration de la cimétidine peut donner lieu à des erreurs de dosage, surtout si les explications n'ont pas été assez claires ou si les parents n'ont pas compris.

* La ranitidine :

Apparemment, la solution injectable serait utilisée par voie orale chez des enfants dans certains protocoles validés, hors AMM (43). Ainsi, au cours d'une étude effectuée au CHU de Rouen et de Bois-Guillaume en 1989, la ranitidine sous forme injectable a été administrée oralement à la dose de 5 mg / kg 2 fois / j chez 20 nourrissons âgés de 1 à 6 mois, pendant 1 à 3 mois. Les résultats ont montré que la dose de 5 mg / kg augmentait le ph (donc diminuait l'acidité) pendant 9 à 10 h, sans provoquer d'effets indésirables. (66)

Mais l'absence actuelle de forme pédiatrique adaptée (ex : une suspension buvable) rend l'utilisation de la ranitidine relativement difficile, surtout que celle-ci s'effectue hors du cadre de l'AMM.

* Les inhibiteurs de la pompe à protons :

L'oméprazole sera indiqué en traitement de première intention dans l'oesophagite prouvée par endoscopie (77). L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons très efficace dans le traitement des oesophagites peptiques des adultes. Son évaluation vient d'être faite en pédiatrie et pour l'oesophagite peptique cette molécule vient de recevoir l'AMM pour les enfants de plus de 1 an. (77)

Mode d'action :

L'oméprazole est un benzimidazole substitué, qui agit comme une prodrogue, c'est-à-dire qu'il nécessite une modification de sa structure pour devenir actif. Il inhibe la sécrétion acide à la surface luminale des cellules pariétales en se liant à la pompe H+ / K + ATPase, ce qui entraine une suppression temporaire de la production d'acide gastrique.

Malgré la demi-vie relativement courte de l'oméprazole dans le plasma (< 1 h dans la plupart des cas), la suppression de la sécrétion acide persiste pendant 12 à 15 heures, grâce à la liaison covalente de la molécule avec les pompes à protons (3).

Administration :

Administrer de préférence le soir.

Effets indésirables :

On peut observer une fatigue, des vertiges, une diarrhée ou une constipation, des douleurs abdominales, des éruptions cutanées.(103,101)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Oméprazole	MOPRAL® = ZOLTUM®	OUI (pour enf > 1 an)	Microgranules gastrorésistants en gélules à 10 et 20 mg R 65%	1 mg/kg/j enf de 10 à 20 kg : 10 mg/j enf > 20 kg : 20 mg/j

Discussion :

Posologie

Au cours d'une étude menée par T. ANDERSSON et al (3), concernant la pharmacocinétique de l'oméprazole, les résultats ont montré que plus l'enfant était jeune, plus le catabolisme était augmenté (capacité métabolique maximum entre 1 et 6 ans).

Ceci pourrait expliquer la nécessité de **doses / kg plus élevées** en pédiatrie pour l'oméprazole, surtout pour les enfants les plus jeunes.(3, 52)

En effet, la dose la plus basse utilisée au cours de cette étude variait entre 0,7 et 1,4 mg / kg / j (soit environ la posologie actuellement recommandée en France : 1 mg / kg / j), ce qui correspond à une dose de 50 à 110 mg pour un adulte de 70 à 80 kg .

Administration (52)

La présentation de l'oméprazole disponible en France est la forme « microgranules gastrorésistants en gélules », or cette forme n'est pas recommandée pour l'enfant de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route.

En théorie, la gélule de gélatine reste intacte durant son bref transit dans l'œsophage et se dissout dans l'estomac acide pour libérer les granules de la prodrogue oméprazole. Le polymère de l'enveloppe des granules ne se dissout qu'à ph > 6, permettant la libération de l'oméprazole dans le duodénum (alcalin). Si la prodrogue était libérée dans l'estomac (acide), elle serait convertie en une forme sulfonamide active dans la lumière gastrique où la réaction avec les pompes à protons est impossible.

Idéalement, la gélule intacte est administrée oralement, sans mâcher ni croquer, mais chez les enfants cette administration est difficile voire impossible. Chez les jeunes enfants incapables d'avaler les gélules ou les comprimés tels que, les gélules sont ouvertes et les granules sont mélangés à un aliment légèrement acide (yaourt, compote de pommes...), pour éviter la désagrégation de l'enveloppe protectrice des granules. La préparation doit être avalée sans mâcher, mais la plupart des enfants trouve ça difficile d'avaler un aliment semi-liquide sans le mâcher un peu. Seulement, le fait de croquer ne serait-ce que quelques granules produit un goût amer (ressemblant à la quinine), aboutissant à une mauvaise observance et un certain dégoût pour le véhicule lui-même.

La solution injectable ne peut être utilisée par voie orale, contrairement à la ranitidine, car les molécules d'oméprazle en solution sont détruites au niveau gastrique (43).

2-2-Les vomissements

2-2-1-Généralités

Définition : (24)

Les vomissements se définissent comme des rejets alimentaires ou non, de moyenne ou de grande abondance, provenant du tractus digestif supérieur (œsophage exclu).

Signes cliniques : (24)

Emission de vomissements de nature alimentaires ou purement sécrétoires, sanglants ou bileux, avec parfois retentissement sur l'état général : perte de poids avec signes de déshydratation ou de dénutrition.

Etiologie : (24)

* Vomissements récents fébriles :

- Cause digestive (gastro-entérite) ou extra-digestive (otite principalement, infection urinaire, méningite)
- Affection chirurgicale (invagination intestinale aiguë, hernie étranglée, appendicite aiguë)
- Cause neurologique exceptionnellement (hématome sous-dural, maltraitance, hypertension intracrânienne toxique ou tumorale)

* Vomissements anciens non fébriles :

- Erreur de régime (suralimentation)
- Cause mécanique (sténose du pylore, reflux gastro-oesophagien, malposition cardio-tubérositaire).

Les vomissements peuvent être liés plus rarement à une intolérance aux protéines de lait de vache et exceptionnellement à une cause métabolique (intolérance au fructose, hyper-ammoniémie, amino-acidopathie) ou à une anomalie surrénalienne (hyperplasie congénitale des surrénales).

2-2-2-La thérapeutique actuelle

Aucun traitement symptomatique de vomissements ne saurait être prescrit à l'aveugle. Le traitement impose l'identification d'une cause et le traitement de celle-ci.

Nous n'aborderons donc que le traitement symptomatique des vomissements avec les anti-émétiques (d'action centrale et périphérique), et les modificateurs de la motricité digestive.

2-2-2-1-Les médicaments

a-Les antiémétiques d'action centrale

Ce sont principalement les antagonistes de la sérotonine ou anti-5-HT_3 (sétrons), qui sont indiqués dans les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes, qui représentent la grande majorité des chimiothérapies effectuées chez l'enfant cancéreux. (96)

Ces molécules sont dénuées des effets indésirables (syndrômes extra-pyramidaux) observés avec les antidopaminergiques.(96)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Ondansétron	ZOPHREN®	OUI (que pour enf > 2 ans)	Cp à 4 mg et 8 mg Sirop à 4 mg / 5 ml Sol. inj. à 2 mg / ml R 65 %	VO : Enf 10 à 25 kg : 4 mg, 2 fois / j pendant 5 j maximum Enf > 25 kg : 8 mg, 2 fois / j pendant 5 j maximum IV : 5 mg / m^2 en IV lente

Parmi les sétrons, seul le ZOPHREN® a l'AMM. Il est également présenté sous une forme galénique adaptée à l'enfant.

b-Les antiémétiques d'action périphérique

* Les antidopaminergiques :

Le dompéridone, la métopimazine et l'aliprazide bloquent les récepteurs dopaminergiques, mais ces produits se distinguent des neuroleptiques par leur faible franchissement de la barrière hématoencéphalique (67). Ils sont plutôt utilisés dans les nausées et vomissements des chimiothérapies peu émétisantes et dans les autres étiologies (96).

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Dompéridone	MOTILIUM® PERIDYS®	OUI	Suspension buvable à 1mg / ml R 35 %	0,75 mg / kg / j
Métopimazine	VOGALENE®	OUI	Lyophilisat oral à 7,5 mg / cp Solution buvable à 1 mg / ml Gouttes buvables à 4 mg / ml R 65%	Enf < 6 ans : 1 mg / kg / j Enf 6-12 ans : 7,5 à 15 mg / j Enf < 6 ans : 1 càc / 5 kg / j de sol. buv. à 0,1 % OU 10 gouttes / kg / j de sol. buv. à 0,4 % Enf 6-12 ans : 1 à 2 lyophilisats oraux / j OU 1 à 3 càc / j de sol. buv. à 0,1 % OU 75 à 150 gouttes / j de sol. buv. à 0,4 %
Aliprazide	PLITICAN®	OUI	Cp sécable à 50 mg NR	5 mg / kg / j
Métoclopramide	PRIMPERAN enfant et nourrisson®	OUI	Sol. buv. (gouttes) à 2,4 mg / ml R 65 %	0,1 à 1 mg / kg / j (70) 4 gouttes / kg / j
	PRIMPERAN®	OUI (que pour enf > 20 kg soit enf > 6 ans)	Cp et suppositoires à 10 mg R 65 %	0,5 mg / kg, 4 fois / j (soit 1 cp pour 20 kg de poids corporel)

Discussion :

* La dompéridone possède une activité anti-émétique puissante par un effet dopaminobloquant périphérique :

- elle bloque les récepteurs dopaminergiques de la zone chémoréceptrice (située en dehors de la barrière hémato-encéphalique)
- elle augmente la vitesse de vidange de l'estomac
- elle s'oppose au reflux des particules solides ou liquides dans le sens duodéno-oesophagien. (103)

* Antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité anti-dopaminergique élective (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique. (103)

Avec ces 2 substances, il faudra surveiller les effets indésirables neurovégétatifs (somnolence, syndrome extra-pyramidal...), particulièrement chez l'enfant, notamment en cas de surdosage : bien insister donc sur la nécessité d'administrer la dose recommandée, et de respecter le nombre de prises journalières en évitant l'auto-médication.

Heureusement, ces molécules ne présentent qu'un très faible passage de la barrière hémato-encéphalique et ce risque est relativement limité.

En ce qui concerne les formes disponibles pour l'usage pédiatrique, on peut constater qu'elles sont relativement bien développées pour ces 2 molécules, puisqu'elles sont présentées entre autres sous forme de suspension buvable : forme fractionnable qui facilite considérablement l'administration. Ceci est surtout valable pour le VOGALENE®, commercialisé sous de nombreuses formes (élargissant ainsi l'éventail de ses possibilités d'utilisation chez l'enfant) et notamment la forme « suspension buvable en gouttes à 0,4 % », particulièrement adaptée à l'utilisation chez le nourrisson.

* L'aliprazide est un anti-émétique, et présente une très faible action neuroleptique centrale et aucune action sur les neurotransmissions cholinergiques. (103)

Dans les RCP du VIDAL®, il est donné une posologie pédiatrique (5 mg / kg / j), pour « l'enfant », sans limite d'âge. A partir de quel âge peut–on donc réellement l'utiliser, sachant que ce médicament n'est pas contre-indiqué chez le nourrisson ?

En fait, les classifications internationales considèrent que le terme « enfant » peut être utilisé seulement dès 24 mois ; dans le cas de l'aliprazide, on ne pourra donc pas l'administrer à un nourrisson en théorie, mais aucune contre-indication n'a été formulée à ce sujet : tout ceci reste assez flou, et traduit peut être le fait qu'aucune étude n'a été effectuée chez le très jeune enfant avec cette molécule.

Quoiqu'il en soit, même si on voulait l'administrer chez un nourrisson, on serait confronté au problème de la forme galénique : en effet, la seule spécialité disponible est conditionnée sous forme de comprimés à 50 mg. Comme la posologie est 5 mg / kg / j, si l'enfant pèse moins de 10 kg (soit un nourrisson de 1 an environ), il ne pourra recevoir un comprimé entier, ce qui obligera à un déconditionnement, puis un broyage pour mélanger la poudre à l'aliment du nourrisson. Autant d'étapes supplémentaires qui augmentent le risque d'erreur de dosage.

En résumé, malgré l'absence d'indication à ce sujet dans le VIDAL®, on concluera que ce médicament sera à éviter chez l'enfant de moins de 2 ans.

* Les antihistaminiques :

Le diphénhydrinate, la diphénhydramine et la prométhazine sont des antihistaminiques H1, qui s'opposent aux effets de l'histamine et qui possèdent :

- un effet sédatif, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- un effet adrénolytique périphérique. (103)

Le pouvoir anticholinergique participe vraisemblablement beaucoup à l'effet antiémétique. Ils sont moins efficaces que les antidopaminergiques, sauf dans le mal des transports. Ils donnent une somnolence qui n'est pas chez l'enfant aussi gênante que chez l'adulte.(67)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Diphénhydrinate	NAUSICALM®	OUI (que pour enf > 2 ans)	Gélules à 50 mg Sirop à 15,7 mg / 5 ml NR	2-6 ans : 23 à 63 mg / j (max : 75 mg / j) 6-15 ans : 47 à 125 mg / j (max : 150 mg / j) 2-6 ans : ½ à 1 càc, 3 à 4 fois / j (poso max : 5 càc) 6-15 ans : 1 à 2 càc, 3 à 4 fois / j (poso max : 10 càc) OU ½ à 1 gélule, 3 fois / j
Diphénhydramine	NAUTAMINE®	OUI (que pour enf > 2 ans)	Cp à 90 mg NR	2-6 ans : ½ cp 6-12 ans : 1 cp ½ heure avant le voyage, renouvelable 1 fois
Prométhazine	PHENERGAN®	OUI	Sirop à 0,1 % R 65 %	1-2 ans : 5 mg, 2 fois / j 2-5 ans : 5 mg, 3 fois / j 5-12 ans : 5 à 10 mg, 2 à 3 fois / j (max 25 mg / j) Enf > 12 ans : 10 à 20 mg, 4 fois / j (max 50 mg / j)

Ne pas oublier, avec cette classe médicamenteuse, de surveiller l'éventuelle apparition d'effets indésirables anticholinergiques.

Sinon, on peut souligner la présence de formes adaptées à l'enfant, puisque ces molécules sont commercialisées sous forme de suspension buvable (NAUSICALM®, PHENERGAN®), d'où une facilité d'administration.

c-Les stimulants de la motricité digestive

Dans cette classe médicamenteuse, figurent la trimébutine (DEBRIDAT®) et le cisapride (PREPULSID®), dont les formes et posologies pédiatriques sont exposées dans d'autres chapitres.

Le métoclopramide (PRIMPERAN®) est aussi un stimulant de la motricité digestive, mais il a été classé avec les antidopaminergiques à cause de son mécanisme d'action. Il s'agit d'un neuroleptique antagoniste de la dopamine, qui prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

Nous ne reviendrons pas sur ces molécules qui sont traitées plus en détail par ailleurs.

2-3-La constipation

2-3-1-Généralités

Définition :

En général, elle se définit par une altération de la fréquence, la taille, la consistance et la facilité d'évacuation des selles (60,61). Plus précisément, elle est caractérisée par l'émission difficile de selles à un rythme n'excédant pas une à deux fois par semaine. Les selles sont généralement dures, sèches, entraînant une douleur à la défécation.

La plupart du temps, ce problème est transitoire et sans conséquence, mais une constipation chronique peut parfois se développer, comme le prouve une étude anglaise (62), dans laquelle 5% des enfants sont restés constipés pendant plus de 6 mois.

Epidémiologie :

La constipation représente le motif principal de consultation pour 3% de toutes les visites en pédiatrie et pour 25% des enfants présentés aux pédiatres gastro-entérologues (95,75,36,78,60,18).

Signes cliniques :

Le diagnostic de constipation est établi d'après des critères standardisés (95), et nécessite la présence d'au moins deux ou plus des symptômes suivants, depuis au moins 3 mois :

1 – effort à la défécation
2 – selles dures, « en petits morceaux »
3 – sensation d'évacuation incomplète
4 – sensation d'obstruction ano- rectale
5 – manœuvres manuelles pour faciliter la défécation
6 – 2 (ou moins) selles par semaine

On peut parfois observer des symptômes associés tels que : anorexie, ténesme, douleurs à la défécation, fissure et saignement au niveau anal.

Etiologie :

Chez la plupart des enfants, la constipation est considérée comme fonctionnelle (95).

**** La constipation fonctionnelle :***

La rétention fécale fonctionnelle ou « constipation idiopathique chronique » :

Elle représente le trouble le plus fréquent de la défécation chez les enfants et elle est causée par la rétention volontaire des selles, dans la crainte d'une défécation douloureuse. Ceci est considéré comme une réponse inadaptée à l'urgence de déféquer.

Beaucoup d'évènements peuvent aboutir à une défécation désagréable (95,18) :

- un apprentissage agressif de la propreté (les parents attachent une grande importance au fait que leur enfant réussisse à aller à la selle (36)) dû au conflit entre l'impulsion naturelle et agréable de l'enfant à déféquer ET la contrainte parentale à établir le contrôle de son intestin
- un changement d'habitude ou de régime alimentaire
- une pathologie intercurrente
- un ajournement de la défécation (enfant trop occupé, toilettes occupées...)

Après avoir éprouvé une défécation douloureuse, l'enfant redoute d'aller à la selle et retient volontairement ses selles. Mais le rectum s'accommode au contenu et l'urgence pour déféquer disparaît. Comme le cycle est répété, des tas de selles dures s'accumulent dans le rectum et sont évacués avec une grande douleur, terrorisant l'enfant et favorisant ainsi l'installation d'un cercle vicieux. Une fois le rectum dilaté, la limite pour aller déféquer augmente. De plus, le rectum constamment plein entraine des souillures fécales qui énervent les parents et entrainent l'humiliation de l'enfant avec une perte de l'estime de soi (18).

Les facteurs diététiques : (75)

La diététique joue un rôle dans le maintien d'une défécation normale : la malnutrition et la déshydratation peuvent être compliquées par l'apparition d'une constipation.
Un grand nombre de composants diététiques ont été impliqués comme favorisant la constipation, incluant un apport faible de fibres.

- l'alimentation du nourrisson :

L'allaitement maternel joue un rôle sur la consistance et la fréquence des selles.

En effet, dans les 20 premières semaines de vie, les enfants nourris au sein ont des selles plus molles que les enfant nourris au lait infantile. Hyams et ses associés ont montré que les enfants allaités ont une fréquence de selles augmentée et une consistance plus pauvre comparés aux enfants nourris aux laits infantiles et aux laits de soja, et ils ont suggéré que ceci était dû à une teneur plus faible en graisses et en hydrates de carbone du lait maternel. (75)

• l'apport de fibres :

Un apport inadéquat en fibres peut entraîner une constipation car elles diminuent le temps de transit en ramollissant les selles et en augmentant leur fréquence par différents mécanismes :

- théorie de l'éponge hydratante : les fibres insolubles captent l'eau de la lumière intestinale
- théorie de la fermentation : les bactéries de la lumière intestinale fermentent les fibres solubles, entrainant une augmentation du volume des selles par production de « bioproduits », avec augmentation du biotope, ayant des propriétés laxatives.

Les médicaments :

La constipation peut être la complication de certaines classes médicamenteuses (75).

- Les anticonvulsivants (particulièrement la carbamazépine TEGRETOL® et l'acide valproïque (75)) (59),
- Les sirops anti-tussifs à base de codéine (59),
- Les anticholinergiques présents dans les spécialités antispasmodiques (alcaloïdes de la belladone : atropine, hyoscyamine, scopolamine) qui diminuent la motilité intestinale en inhibant l'effet de l'acétylcholine sur les sites muscariniques (75),
- Les agents anti-diarrhéiques (chlorhydrate de diphénoxylate DIARSED®, chlorhydrate de lopéramide IMODIUM®) (75),
- La cholestyramine QUESTRAN® (responsable d'obstruction physique) (75),
- Le bismuth (75),
- les antidépresseurs tricycliques (75),
- Les antihistaminiques H1 et les opiacés (75).
- Le phénobarbital (18),
- le sucralfate, les anti-acides (18),
- les anti-hypertenseurs (18).

** La constipation d'origine organique :* (la plus rare)

Les obstacles anatomiques : anomalies structurales de l'anus et du rectum :

Tout trouble péri-anal (fissures anales, hémorroïdes, sténose anale, anus antérieur déplacé…) entraînant une douleur à la défécation peut engendrer un cercle vicieux de douleur et de retenue des selles, aboutissant à la constipation (75).

Le traitement de ces anomalies sera chirurgical et associera une rééducation anorectale.

Les obstacles fonctionnels ou troubles de la propulsion intestinale :

* Dans ce cadre s'intègre : la maladie de Hirschsprung.

= Mégacôlon aganglionnaire congénital

Il s'agit du défaut de la motilité intestinale le plus connu, touchant 1/5000 naissances (75,59,61). Les garçons sont 4 fois plus touchés que les filles (59,61).

Cette pathologie résulte de l'absence de ganglions entériques à la fois dans le plexus sous-muqueux (Meissner) et myentérique (Auerbach) de la partie de côlon impliqué.

L'absence de ces cellules ganglionnaires aboutit à la perte du réflexe recto-anal inhibiteur (le sphincter anal interne ne se relaxe pas lors de la distension de l'ampoule rectale) , ce qui empêche la relaxation du segment impliqué. Les enfants atteints souffrent généralement de **constipation**, distension abdominale, vomissements et diarrhée. Dans cette pathologie, le traitement est chirurgical uniquement.

* La pseudo-obstruction intestinale chronique : (61)

Ce trouble est rare mais grave, de fréquence égale entre les 2 sexes.

La pseudo-obstruction intestinale chronique est caractérisée par des symptômes récurrents de constipation, diarrhée et de distension abdominale gazeuse. Le terme de « pseudo-obstruction intestinale chronique » recouvre un groupe hétérogène de troubles neuromusculaires entériques (75): il peut s'agir d'une myopathie spécifique, ou d'une dégénérescence des ganglions ou des nerfs (neuropathie). Cette affection peut toucher une partie ou tout le tractus gastrointestinal. Le traitement sera mixte : médico-chirurgical.

Les anomalies métaboliques ou endocrines :

* les anomalies électrolytiques : hyponatrémie, hypokaliémie et hypercalcémie (75)

* l'hypothyroïdie : (75)

* le diabète : (75)

Ces anomalies peuvent toutes entraîner une constipation.

2-3-2-La thérapeutique actuelle de la constipation fonctionnelle chronique

Le traitement de la constipation chronique est organisé selon un plan précis, incluant une modification du comportement et des approches psychologiques, et se déroule en plusieurs phases (59,61) : - explications

- évacuation de la zone encombrée
- prévention de la réaccumulation des selles (promotion d'habitudes alimentaires et d'une hygiène de vie (44))

**** Explications :***

La capacité des professionnels de santé à exposer le problème de la constipation est l'un des aspects les plus importants de la thérapie (78).

Il faut expliquer aux parents que la constipation n'est pas une maladie et que l'efficacité de la prise en charge dépend de leur compréhension du trouble, de la rigueur avec laquelle ils suivront le traitement, et de leur persévérance (44). La démystification de la constipation (en dédramatisant, déculpabilisant et en évitant toute focalisation excessive sur la défécation de l'enfant (44)), associée à une explication de la pathogénèse de ce trouble sont les premières étapes du traitement (18).

La famille doit également être informée de la nécessité de la durée du traitement (6 à 12 mois de mois de traitement pour assurer la guérison (78)) et de la façon de le moduler en fonction de la fréquence et de la consistance des selles.

La connaissance du trouble et l'exposé du plan de traitement élimine la frustration des parents et de l'enfant et améliore l'observance au traitement prolongé nécessaire (61).

**** Evacuation de la zone encombrée :***

Cette évacuation peut être facilitée par un traitement par voie orale ou rectale.

Par voie orale, **l'huile minérale** (avec AMM) **et les solutions de polyéthylène glycol** (hors AMM) (cf « laxatifs lubrifiants » et « laxatifs osmotiques ») à doses élevées, ont fait preuve de leur efficacité (18).

Bien qu'il n'y ait pas d'essais contrôlés démontrant l'efficacité de doses élevées d'hydroxyde de magnésium, lactulose, sorbitol, séné ou bisacodyl pour l'évacuation initiale, ces laxatifs ont été utilisés avec succès dans cette indication (18), même si actuellement seuls le lactulose, le sorbitol et le bisacodyl ont une AMM en France en pédiatrie.

Par voie rectale, les lavements salins hypertoniques ou à base de phosphate de sodium (NORMACOL LAVEMENT enfant®) sont efficaces (59,78,18), mais ne détiennent pas l'AMM pour la plupart.

L'évacuation a aussi été réalisée avec des suppositoires à la glycérine chez les nourrissons et des suppositoires de bisacodyl chez des enfants plus âgés (18).

**** Prévention de la réaccumulation de selles : Phase de maintenance :***

Cette phase est composée de 3 parties :

- une modification diététique
- une modification du comportement
- une intervention médicamenteuse avec des laxatifs

2-3-2-1-La diététique et le comportement

a-La diététique

La prise en charge diététique est essentielle et constitue le traitement de première intention. Mesures (78) :

- Limiter la consommation de riz et carottes
- Prendre une fois par jour des légumes verts, de préférence mixés (haricots verts, courgettes, épinards)
- Proposer : pruneaux, compote, céréales type « all-bran » ou pain de son
- Ne pas abuser des sucreries et du chocolat
- Boire beaucoup d'eau
- Mettre des graisses non cuites dans les aliments, beurre, huile végétale dans les purées de légumes
- Limiter la consommation de laitages à 700-800 ml d'équivalent lacté.

Remarque : Les fibres :

L'agent prophylactique et thérapeutique le plus satisfaisant dans la constipation fonctionnelle est un régime riche en fibres. Ce sont des composants d'origine végétale résistant aux enzymes digestives et se retrouvant donc peu ou non modifiées dans le côlon. Elles augmentent directement la teneur en eau des selles, car elles sont par elles-mêmes hydrophiles, et celles qui résistent le mieux à la fermentation augmentent la masse fécale (78). L'apport de fibres idéal est déterminé par une formule simple (78) :

Age de l'enfant + 5 = nombre de grammes de fibres par jour

b-Le comportement

Il faut ajouter aux mesures diététiques une hygiène et une régularité de vie associées à une activité physique suffisante (44). L'enfant doit apprendre à aller aux toilettes à heures fixes, en particulier après le repas lorsque le réflexe gastro-coloexonérateur favorise une défécation physiologique (44). L'enfant (> 2 ans ½ (59)) est encouragé à s'asseoir sur les toilettes pendant au-moins 5 minutes 2 à 3 fois par jour après les repas. Il est aussi souvent recommandé à l'enfant et à ses parents de noter sur un calendrier la fréquence des selles, représentant ainsi un encouragement pour l'enfant et une aide pour l'adaptation et le réajustement du traitement pour le praticien (18). Une prise en charge psychologique peut se révéler nécessaire si la composante est importante.

2-3-2-2-Les médicaments

Le traitement médicamenteux est indiqué quand les mesures traditionnelles (hygiéno-diététiques) échouent, ou quand on souhaite maintenir une défécation quotidienne.
Les différentes classes pharmacologiques utilisées sont :

- les laxatifs, par voie orale ou rectale
- certains agents prokinétiques
- d'autres molécules, moins fréquentes.

a-Les laxatifs

Les laxatifs doivent être utilisés en fonction de l'âge, du poids et de la sévérité de la constipation. On ne donne qu'une dose d'initiation de traitement pour chaque enfant, qui devra être ajustée par la suite de façon à induire 1 à 2 selles par jour. Puis, lorsque la dose adéquate est établie, elle est maintenue pendant approximativement 3 mois pour aider l'intestin distendu à regagner ses fonctions (59).

* Les laxatifs de lest : (Ce sont **les mucilages**)

Mode d'action :

Ils agissent en augmentant le volume des selles, car ils sont indigestibles et colloïdaux ; leur effet maximal ne se manifeste qu'au bout d'une semaine environ.(103)

Administration :

Ces laxatifs doivent être ingérés de préférence avant les repas, avec suffisamment d'eau.(103)

Effets indésirables :

Le plus souvent, ils provoquent des sensations de ballonnement abdominal.(103)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Gomme guar				0,4 à 0,6 g / j
	MULKINE®	OUI	Granulés à 0,20 g de gomme guar + 0,85 g de montmorillonite beidellitique / càc NR	soit 2 à 3 càc / j
	MUCIPULGITE®	NON	Granulés à 200 mg de gomme guar + 850 mg d'attapulgite de mormoiron activée/c. mes. de 3,4 g – NR	
Psyllium				
	PSYLIA®	NON	Sachets à 3,6 g de psyllium R 35 %	
	PSYLLIUM LANGLEBERT®	NON	Granulés à 250 g de psyllium / boîte de 250 g NR	
	TRANSILANE®	NON	Granulés à 40,231 g d'hémicellulose de psyllium / 100 g de poudre ou sachets à 2,816 g d'hémicellulose de psyllium R 35 %	
Ispaghul				**6 - 12 ans : 1,7 à 5,1 g / j (22)**
	MUCIVITAL®	NON	Gélules à 430 mg Sachets à 5 g NR	
	SPAGULAX®	NON	Sachets à 2,143 g R 35 %	

	SPAGULAX® - au citrate de potassium - au sorbitol - mucilage pur	 NON NON NON	 Granulés à 2,60 g / càc Sachets à 5,6 g (+ 3,8 g de sorbitol) Granulés à 3 g / càc ou sachets à 7 g R 35 %	
Sterculia	INOLAXINE® KARAYAL® NORMACOL®	NON NON NON	Granulés à 5 g / càc NR Granulés à 6 g / c.mes. de 10 g (+ 100 mg oxyde de Mg, 500 mg sulfate de Mg, 2 g Kaolin lourd) R 65 % Granulés à 3,05 g / càc ou sachets à 6,1 g R 35 %	**6 – 12 ans : 3,5 à 14 g / j (22)**

Discussion :

La majorité des mucilages n'ont pas d'AMM en France chez l'enfant (sauf MULKINE®, à base de gomme guar) ; cependant, certaines publications étrangères nous démontrent que leur utilisation est possible.

Ainsi, en Angleterre, l'équivalent du VIDAL français (22) propose l'utilisation chez l'enfant de différents laxatifs de lest tels que :

- l'ispaghul
- le sterculia

Les posologies préconisées pour chacun sont indiquées dans le tableau.

En ce qui concerne le psyllium, nous n'avons pas trouvé de publication indiquant leur utilisation hors de la France.

En théorie, on peut donc utiliser l'ispaghul, le sterculia et la gomme guar chez l'enfant âgé d'au-moins 6 ans en France aussi, puisque cela est possible dans d'autres pays.

Seulement, toutes les spécialités contenant des laxatifs de lest en France n'ont aucune indication posologique pédiatrique, sauf MULKINE® (et dans ce cas : sans limite d'âge) mais ne sont pas formellement contre-indiquées chez l'enfant non plus : leur utilisation

en pédiatrie n'est donc pas référencée dans l'AMM mais elle semble toutefois possible, hors AMM, aux posologies indiquées dans le tableau, en se basant sur les données d'autres pays. Comme ces spécialités n'ont pas d'indication pédiatrique en France, on se trouve confronté à un problème galénique : aucune formulation n'est réellement adaptée pour administrer les doses requises. En effet, étant destinées aux adultes, ces spécialités sont trop dosées pour pouvoir être utilisées et administrées telles que aux enfants. Souvent proposées sous la forme de sachets, granulés, contenant la dose adéquate pour l'adulte, elles imposent, pour être données à l'enfant, de déconditionner les granulés pour peser la quantité désirée, de diviser les sachets...ce qui entraîne l'administration d'une dose plus ou moins exacte.

En conclusion, on retiendra, pour ces molécules, une utilisation possible puisqu'on dispose de données posologiques, mais pénalisée par un inconvénient galénique, qui reste minime (puisque surmontable malgré tout) : une situation qui n'est donc pas trop mauvaise pour les laxatifs de lest.

* Les laxatifs osmotiques :

Dans cette catégorie, on retrouvera les sucres et polyols, le polyéthylène glycol et d'autres laxatifs à effet osmotique (poloxamère, hydroxyde de magnésium).

Mode d'action :

Ce sont des ions (ou molécules) osmotiquement actifs, très faiblement absorbés par l'intestin, et qui entraînent une excrétion d'eau pour maintenir l'isotonicité avec le plasma.(89)

* L'effet primaire osmotique du lactulose (et du lactitol), non absorbé dans l'intestin supérieur, peut être augmenté dans l'iléon distal et dans le côlon par la métabolisation bactérienne du disaccharide en lactate et autres acides organiques qui ne sont que partiellement absorbés. Il semblerait alors que la réduction concommitante du ph luminal augmenterait la motilité et les sécrétions (27).

* Le PEG 4000 (polyéthylèneglycol 4000) ou macrogol 4000 est constitué de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaison hydrogène. Administré par voie orale, il entraîne un accroissement du volume des liquides intestinaux. Le volume de liquide intestinal non absorbé est à l'origine des propriétés laxatives de la solution.

Administration :

Ces médicaments agissent en 24 à 48 heures, et sont à prendre purs ou dilués dans l'eau.(103)

Effets indésirables :

Les plus fréquents seront des ballonnements, douleurs abdominales avec éventuellement nausées et vomissements, et parfois diarrhée.(103)

Sucres et polyols

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Lactulose				**1,3 ml/kg/j (soit 0,665 g/kg/j) (18)**
	DUPHALAC®	OUI (sauf sachets : enf de 7 à 14 ans seulement)	Sol. Buvable 66,5% Sachets 10 g/15 ml R 35 %	0-12 mois : 1 càc / j 1-6 ans : 1 à 2 càc / j 7-14 ans : 2 à 3 càc OU 1 s / j
	MELAXOSE® = TRANSULOSE®	NON	Gelée orale en pot à 1,75 g / càc (+ 3,2 g / càc d'huile de paraffine) R 35 %	
Lactitol				0-12 mois : 2,5 g/j 1-6 ans : 5 g/j 7-14 ans : 10 g/j
	IMPORTAL enfants et jeunes enfants®	OUI	Sachets à 5g et 2,5g R 35 %	0-12 mois : 1 s à 2,5 g / j 1-6 ans : 2 s à 2,5 g OU 1 s à 5 g / j 7-14 ans : 2 s à 5 g OU 1 s à 10 g / j
	IMPORTAL®	OUI pour les enfants de 7 à 14 ans	Sachets à 10 g R 35 %	
Pentaérythritol				2,5-10 g / j
	AUXITRANS®	OUI (mais pas de limite d'âge)	Sachets à 5g R 35 %	½ à 1 s / j
Sorbitol				**1 à 3 ml / kg /j (18)** entre 2 et 7 g / j selon l'âge
	SORBITOL DELALANDE®	OUI (mais pas de limite d'âge)	Sachets à 5g NR	½ s / j
	NIVABETOL®	OUI (à partir de 2 ans)	Sol. buv. à 2 g / c. mes. de 5 ml R 35 %	> 2 ans : 1 c. mes. / j

	HEPARGITOL®	OUI (à partir de 2 ans)	Sachets bipoches (*poche A* : 1.845 g de sorbitol + 0,878 g d'acide citrique *poche B* : 1.57 g de sorbitol + 500 mg arginine chlorhydrate + 66 mg de sulfate de sodium anhydre + 119 mg d'hydrogénophospha-te de sodium) R 35 %	2-5 ans : 1 s/j ou tous les 2j > 5 ans : 1 à 2 s/j
	HEPACHOLINE®	NON	Sol. buv. à 5 g / gobelet doseur de 10 ml (+ 0,567 g de choline citrate) NR	
	HEPAGRUME®	NON	Ampoules de 10 ml à 3 g - NR	
	NORBILINE®	NON	Sol. buv. en ampoules de 5 ml à 4,311 g (+ 2 mg de prozapine chlorhydrate) – NR	

Discussion :

Le seul problème est posé par quelques substances (sorbitol et pentaérythritol) commercialisées dans des spécialités qui sont autorisées chez l'enfant (les RCP du VIDAL® donnent une posologie « enfant », assez générale), mais sans aucune précision sur l'âge limite d'utilisation : tout ceci reste assez flou quant à l'utilisation de ces molécules. Elles ont bien été étudiées chez l'enfant puisque leur usage est permis, mais ces études n'ont pas été poursuivies pour développer une forme pédiatrique spécifique (exemple de SORBITOL DELALANDE®, qui n'existe qu'en sachets à 5 g, alors que la dose en pédiatrie est de 2,5 g, soit ½ sachet). Mais ceci est modéré par le fait que d'autres molécules (ex : le lactulose), efficaces et largement recommandées dans tous les consensus, sont disponibles sous des formes appropriées.

En conclusion, la situation est assez bonne pour la catégorie des « sucres et polyols » même si on observe une certaine irrégularité des RCP selon les spécialités, pour une même molécule : certaines ont une limite d'âge, d'autres non.

Le polyéthylène glycol

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Polyéthèneglycol				**Désimpaction : 25 ml / kg / j par une sonde nasogastriqe OU 20 ml / kg / j, 4 h / j Maintenance : 5 à 10 ml / kg / j (18)**
	KLEAN-PREP®	OUI (que pour enf > 3ans)	Sachets à 59 g (+ 5,685 g de sulfate de sodium anhydre + 1,685 g de bicarbonate de sodium + 1,465 g de chlorure de sodium + 0,742 g de chlorure de potassium) R 65 %	3-5 ans : 90 ml/kg/j 5-10 ans : 80 ml/kg/j > 10 ans : 70 ml/kg/j
	MOVICOL®	NON	Sachets à 13,125 g (+ 178,5 mg de bicarbonate de sodium + 46,6 mg de chlorure de potassium + 350,7 mg de chlorure de sodium) R 35 %	
	TRANSIPEG®	NON	Sachets à 2,95 et 5,9g R 35 %	
	COLOPEG®	NON (Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans)	Sachets avec la même composition que KLEAN-PREP® R 65 %	
	FORTRANS®	NON (Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans)	Sachets à 64 g (+ 5,7 g de sulfate de sodium anhydre + 1,68 g de bicarbonate de sodium + 1,46 g de chlorure de sodium + 0,75 g de chlorure de potassium) R 65 %	
	FORLAX®	NON	Sachets à 10 g R 35 %	**6–12 mois : 3,75 g /j 13 mois-3 ans : 6 g /j 4-7 ans : 11,7 g / j 8-15 ans : 16 g / j (38)**

Discussion :

Seul le KLEAN-PREP®, à base de PEG, est autorisé chez l'enfant, à partir de 3 ans, et il n'est même pas indiqué pour la constipation au sens propre du terme, mais pour « le lavage colique assurant la préparation des patients aux explorations ou à la chirurgie » (103).

Pourtant, une étude multicentrique randomisée effectuée en France en 2000 a permis de déterminer la dose efficace de macrogol 4000 chez des enfants constipés chroniques ambulatoires, âgés de 6 mois à 15 ans, après 3 mois de traitement. Sur 102 enfants inclus, 96 ont été analysés, et au bout de 3 mois de traitement, un transit normal a été retrouvé chez plus de 92% des enfants, permettant de définir la dose efficace de PEG 4000 selon l'âge. Ces doses efficaces sont indiquées dans le tableau pour la spécialité FORLAX®.(38)

Cette étude se rallie à la position de la Société Nord – Américaine de Gastroentérologie Pédiatrique et de Nutrition, qui propose l'utilisation d'une solution de polyéthylèneglycol / électrolytes dans la constipation à la dose de 5 à 10 ml/kg (18).

D'autre part, le PEG a déjà prouvé son efficacité dans le processus d'évacuation de la zone encombrée chez les enfants constipés (95).

L'utilisation du PEG en pédiatrie est donc possible (puisqu'il existe des études montrant son efficacité et les posologies utilisables) et semble efficace mais là encore, il n'existe pas de spécialités en France destinées aux enfants :

⇒ Le FORLAX® est commercialisé en sachets dosés à 10 g de macrogol 4000 : difficile, dans ces conditions, de parvenir dans la pratique à administrer 3,75 g de PEG à un enfant de 6 mois constipé . Il en est de même pour les autres spécialités, dont les dosages ne sont pas adaptés.

Il paraît aussi surprenant que seul le KLEAN-PREP® soit autorisé chez l'enfant dès 3 ans, car, en comparant les compositions de quelques produits (KLEAN-PREP® et COLOPEG®), on constate que les sachets contiennent les mêmes substances, aux mêmes doses, alors que le COLOPEG® est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans : cette contre-indication ne peut être liée à un danger réel pour l'enfant (sinon le KLEAN-PREP® n'aurait pas l'AMM), et n'est expliquée que par l'absence d'études du COLOPEG® chez l'enfant, puisqu'une spécialité identique est déjà commercialisée.

En conclusion, il apparaît clairement des irrégularités criantes des RCP du VIDAL® pour une même molécule qui est commercialisée avec l'AMM pédiatrique dans une spécialité, sans l'AMM dans une autre, et même avec une contre-indication chez l'enfant dans certains cas.

Autres laxatifs osmotiques

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Poloxamère	IDROCOL®	OUI (que pour enf > 6 ans)	Ampoules de 10 ml	> 6 ans : 3 g/j (1 ampoule le matin à jeun dans ½ verre d'eau)
Hydroxyde de magnésium	CARBONEX®	NON	Pdre à 70g/100 g	**1 à 3 ml / kg / j (18)**
	CHLORUMA-GENE®	NON	Pdre à 100 g / 100 g	
	MAGNESIE SAN PELLEGRINO®	NON	Pdre. à 4,05 g / c. mes. de 5,5 ml	

Discussion :

Là encore, on observe un décalage de la situation en France par rapport aux autres pays, en ce qui concerne l'hydroxyde de magnésium. En effet, cette molécule est recommandée dans le traitement de la constipation aux USA par la société nord-américaine de gastro-entérologie pédiatrique et de nutrition, à la posologie de 1 à 3 ml / kg / j (18). Cette dose est d'autant plus facilement administrable aux USA, puisque l'hydroxyde de magnésium est disponible là-bas sous forme de sirop à 400 mg ou 800 mg / 5 ml; en France, les seules spécialités disponibles sont commercialisées seulement sous forme de poudre, n'ayant pas d'indication en pédiatrie d'une part, et dans des dosages ne facilitant pas l'adaptation chez l'enfant d'autre part.

* Les laxatifs lubrifiants : (103)

Mode d'action :

L'huile de paraffine est la plus utilisée. Non résorbée, elle agit par action mécanique en lubrifiant le contenu colique mais présente l'inconvénient d'entraîner parfois un suintement anal . Le délai d'action de la paraffine est de 6 à 8 heures.

Administration :

La prise est recommandée le matin à jeun .

Effets indésirables :

L'administration de paraffine liquide à de jeunes enfants doit être prudente en raison du risque d'inhalation bronchique et de pneumopathie lipoïde.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Huile de paraffine	LANSOYL gelée®	OUI (unidoses : AMM pour enf > 12 ans)	Gelée orale à 1g / ml et unidoses NR	**- Traitement évacuateur : 15 à 30 ml/année d'âge - En entretien : 1-3 ml/kg/j (18)** 0-2 ans : ½ à 1 càc/j 2-15 ans : 1 à 3 càc/j > 12 ans : 1 à 2 unidoses/j
	LAXAMALT®	OUI	Poudre orale R 35%	0-6 ans : 1 càc/j > 6 ans : 1 à 2 càs/j
	LUBENTYL®	OUI	Gelée orale R 35 %	½ càc/j
	TRANSITOL®	OUI (enf > 6 ans)	Gelée orale NR	> 6 ans : 1 à 2 càc/j
	NUJOL®	OUI (enf > 6 ans)	Sol. Buv. NR	> 6 ans : 2 à 3 càc/j

Remarque : Il paraît intéressant de noter que certaines spécialités, contenant pourtant aussi de l'huile de paraffine, ne sont autorisées que chez l'enfant de 6 ans, alors que d'autres peuvent être utilisées chez le nourrisson.

* Les laxatifs stimulants : (103)

Mode d'action :

Ces agents stimulent l'accumulation de l'eau et des électrolytes dans la lumière intestinale et ils augmentent la motilité.

Administration :

Comme ces dérivés agissent en premier lieu sur le côlon, l'effet laxatif ne se produit pas avant 6 heures. Il sont fréquemment pris au coucher pour produire leur effet le lendemain matin.

Effets indésirables :

L'utilisation de ces agents doit être limitée à 10 jours consécutifs (27). En effet, la prise prolongée de dérivés anthracéniques peut entraîner 2 séries de troubles : (103)

- la maladie des laxatifs avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalie hydroélectrolytiques avec hypokaliémie,
- une situation de dépendance avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Séné				**• En Angleterre : 3,75 à 7,5 mg/j pour enf 2 à 6 ans 7,5 à 15 mg/j pour enf > 6 ans (22)** **• Aux USA : 4,4 à 13,2 mg/j pour enf 2 à 6 ans 8,8 à 26,4 mg/j pour enf 6 à 12 ans (18)**
	SENOKOT®	NON	Cp à 152 mg et granulés NR	
	PURSENNIDE®	NON	Cp à 20 mg (sennosides calciques) NR	
Bisacodyl				**• Aux USA : > 2 ans : 5 à 10 mg / j par voie rectale 5 à 15 mg / j par voie orale (18)**
	CONTALAX® DULCOLAX®	OUI (enf > 6 ans)	Cp à 5 mg NR	> 6 ans : 1 cp / j
Docusate de sodium				**• En Angleterre : > 6 mois : 12,5 mg, 3 fois / j 2-12 ans : 12,5 à 25 mg, 3 fois / j (22)**
	JAMYLENE®	OUI (enf > 6 ans)	cp à 50 mg NR	> 6 ans : 1 à 3 cp / j

Remarque : Il existe d'autres spécialités contenant du séné, mais celles-ci n'ont pas été référencées ici car elles contiennent d'autres principes actifs, en association avec le séné. Seuls le SENOKOT® et le PURSENNIDE® sont cités car ce sont les seules spécialités à base de séné uniquement.

Discussion :

* Le séné :

En France, selon l'AMM, ce laxatif stimulant est contre-indiqué chez l'enfant.
Mais cette contre-indication doit être modérée par le fait que les spécialités à base de séné sont formellement contre-indiquées seulement pour l'enfant de moins de 10 ans et que l'utilisation chez l'enfant de 10 à 15 ans est une contre-indication relative (elle est donc possible mais pas couverte par l'AMM).

Par ailleurs, le séné est utilisé dans d'autres pays (notamment en Angleterre et aux USA) en pédiatrie dès l'âge de 2 ans à des posologies établies, ce qui laisse supposer qu'il serait possible de l'utiliser en France, si il existait des formes appropriées. Or les spécialités disponibles en France sont beaucoup trop dosées pour pouvoir être utilisées chez l'enfant, si l'on se réfère aux posologies recommandées dans les autres pays. Ceux-ci possèdent d'ailleurs des formes et des dosages appropriés (contrairement à la France) :

- En Angleterre : le séné est disponible en comprimé à 7,5 mg de sennosides ou en sirop à 7,5 mg/5 ml
- Aux USA : le séné est disponible en comprimé à 8,8 mg ou en sirop à 8,8 mg/5 ml de sennosides

D'autre part, l'AMM indique pour certaines spécialités (SENOKOT®, PURSENNIDE®) une contre-indication relative ou absolue pour l'enfant de moins de 12 ans, en précisant « sauf prescription médicale » ; cela signifie bien qu'on peut l'utiliser dans ce cas-là, si le médecin l'a prescrit : il ne s'agit donc pas d'une contre-indication parce que le médicament est un danger, mais surtout par manque d'évaluation.

De ce fait, on peut se demander dans quelle mesure on doit tenir compte de la contre-indication, sachant que le séné est utilisé ailleurs chez l'enfant de moins de 12 ans...

* Le bisacodyl :

Aux USA, le bisacodyl est autorisé à partir de 2 ans (18), contre seulement 6 ans en France : on peut donc utiliser cette molécule en France, mais cette autorisation est limitée par

une restriction d'âge plus sévère qu'aux USA. Ceci est dû au fait que la seule forme disponible pour l'enfant en France est la forme comprimé car les suppositoires, contenant 10 mg de bisacodyl, sont réservés à l'adulte. Ceci s'oppose aux pratiques étrangères, puisqu' aux USA, les suppositoires (à 10 mg) sont utilisables chez l'enfant (à raison de ½ à 1/j) (18) et qu'en Angleterre, il existe même des suppositoires pédiatriques dosés à 5mg (22).

* Le docusate de sodium :

La seule spécialité ayant l'AMM pour l'enfant est le JAMYLENE®, qui se présente sous la forme de comprimés à 50 mg, et qui est contre-indiqué pour les enfants de moins de 6 ans. Or, cette substance pourrait être utilisée dès 6 mois, comme cela se pratique en Angleterre où **il existe une solution pédiatrique dosée à 12,5 mg / 5 ml** (22).
Malheureusement, il n'existe pas encore l'équivalent en France, ce qui limite l'utilisation de cette molécule.

* Les laxatifs par voie rectale : (103)

Mode d'action :

Ils provoquent l'évacuation rapide du rectosigmoïde en déclenchant le réflexe de la défécation.

Administration :

Leur délai d'action se situe entre 5 et 30 minutes, donc à administrer dans ce délai avant le moment choisi pour l'exonération.

Effets indésirables :

Ils peuvent entraîner de rares sensations de brûlure anale.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Tartrate acide de potassium + bicarbonate de sodium	EDUCTYL® enfant	OUI	Suppositoires enfant à 575 mg de tartrate acide de K+ et 350 mg de bicarbonate de sodium R 35%	1 / j
Sorbitol	MICROLAX bébé®	OUI	Gel rectal en unidoses à 2.679 g NR	1 / j

Phosphate mono et disodique	NORMACOL LAVEMENT enfant®	OUI (pour enf > 2 ans)	Sol. rectales unidoses de 60 ml (10,92 g de phosphate monosodique et 4,8 g de phosphate disodique) R 65%	1 dose / j **(> 2 ans : 6 ml / kg, jusqu'à 135 ml) (18)**
Glycérol	BEBEGEL®	OUI	Gel rectal en unidoses à 3,90 g NR	0-2 ans : 1 dose, avec interruption de 24h tous les 3 jours 2-6 ans : 1 dose > 6 ans : 1 dose, à renouveler dans la ½ heure ou l'heure qui suit si besoin

Remarque : Les suppositoires d'EDUCTYL® sont en fait destinés, comme leur nom l'indique, à la rééducation du sphincter anal, et ne sont pas vraiment considérés comme des laxatifs, au sens propre du terme.

Dans cette classe médicamenteuse, on constate qu'il n'y a pas de problèmes particuliers, puisque les molécules utilisables ont une AMM pédiatrique et sont commercialisées dans une forme spécifique à l'enfant.

* Autres laxatifs :

Comme cela a été dit dans l'exposé de la thérapeutique actuelle, les lavements et solutions buvables à base de phosphate sont très efficaces dans l'évacuation de la zone encombrée, qui représente la première étape du traitement lors de constipation sévère.

L'action dans la constipation est liée au pouvoir «détergent» des phosphates de sodium, considérés comme des laxatifs salins. Ils provoquent un appel d'eau dans la lumière intestinale. L'accroissement du volume intra-intestinal ainsi obtenu stimule le péristaltisme et propulse rapidement le contenu de l'intestin grêle vers le côlon. Les phosphates de sodium présents à ce niveau empêchent la résorption normale de l'eau. Le contenu colique reste fluide et son élimination s'effectue rapidement. (103)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Phosphate de sodium	FLEET PHOSPHOSODA®	NON	Sol. buv. en flacons de 45 ml à 10,8 g d'hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté + 24,4 g de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté R 65 %	
Phosphate de sodium et bisacodyl	PREPACOL coffret®	NON (contre-indiqué chez l'enfant)	Cp à 5 mg de bisacodyl + sol. orale à 9,54 g de phosphate disodique et 41,74 g de phosphate monosodique NR	

Le problème est qu'aucune de ces spécialités n'est autorisée chez l'enfant, alors qu'elles sont utilisées en France; mais aucune bibliographie n'a permis d'argumenter ceci ni de déterminer une posologie efficace.

b-Les agents prokinétiques

* Le **cisapride** (PREPULSID®) diminue le temps total de transit gastrointestinal. En fait, il est plus connu pour ses effets sur la motilité oesophagienne et gastrique, mais il exerce aussi une action prokinétique sur l'intestin (36). Il augmente la motilité gastrointestinale en stimulant les récepteurs à la sérotonine et en provoquant la libération d'acétylcholine du plexus myentérique (76).

Lors d'une étude en double aveugle, contre placebo, menée par S. Nurko et ses associés, sur une population de 40 enfants âgés de 2 à 16 ans, pendant 12 semaines, il a été démontré l'efficacité du cisapride dans le traitement de la constipation à la dose initiale de 0,2 mg/kg/prise 3 fois/j pendant au-moins 4 à 5 semaines, avec possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 0,3 mg/kg/prise 3 fois/j en cas d'absence de réponse. (76)

Une autre étude, randomisée en double aveugle contre placebo, effectuée dans le département de pédiatrie de l'université de Jordanie, pendant 8 semaines sur 73 enfants a confirmé cette théorie. Il a été administré 0,3 mg / kg 4 fois / j de cisapride à un groupe

d'enfants, et un placebo à un 2e groupe et les résultats ont permis de conclure que le cisapride avait une action dans le traitement de la constipation idiopathique de l'enfant. (48)

Le cisapride existe en forme pédiatrique en suspension buvable enfant et nourrisson à 1 mg/ml avec mesurette graduée et cuillère-mesure de 5 ml.

Cependant, même si certaines études ont démontré une efficacité du cisapride dans le traitement de la constipation, celle-ci est controversée. D'autre part, parce que les enfants constipés ne souffrent que rarement de troubles de la motilité intestinale intrinsèque, il n'est pas nécessaire d'utiliser un agent prokinétique comme traitement de première intention (76), et le cisapride ne sera employé qu'en deuxième intention, après les laxatifs classiques et les mesures hygiéno-diététiques.

De plus, le PREPULSID® ne possède pas l'AMM dans l'indication « constipation » et son utilisation dans ce cadre se fera donc hors AMM.

* La **trimébutine** (DEBRIDAT®) est avant tout un antispasmodique musculotrope mais elle exerce aussi une action sur la motricité digestive en la stimulant : de ce fait, elle peut être utilisée dans le traitement de la constipation.

Mais à l'heure actuelle, aucune étude ne confirme son efficacité dans la constipation ; d'autre part, elle n'est indiquée que dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires, ainsi que des douleurs des troubles du transit, de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux : elle a l'AMM pédiatrique, mais pas dans l'indication "constipation".

Formes utilisables pour l'enfant et posologies recommandées :

Sachets à 74,4 mg de trimébutine – R 35%	Enf > 5 ans : 1 sachet 2 fois/j ou 1 dose de 5 ml/kg poids/j
Granulés pour suspension buvable à 4,8 mg/ml de trimébutine avec mesurette graduée – R 35%	Enf < 5 ans : 1 à 3 ml/kg/j
Granulés pour suspension buvable en flacon avec gobelet doseur – R 35%	0-6 mois : 2,5 ml, 2 à 3 fois/j (12 mg 2 à 3 fois/j) 6 mois - 1 an : 5 ml, 2 fois/j (24 mg 2 fois/j) 1-5 ans : 5 ml, 3 fois/j (24 mg 3 fois/j) > 5 ans : 10 ml, 3 fois/j (48 mg 3 fois/j)

Remarque : Ces 2 agents prokinétiques ne doivent pas être utilisés comme unique traitement et ne le seront qu'après exploration de la motricité colorectale (44).

c-Autres

* Les alpha-bloquants type **dihydroergotamine** ont été proposés chez les enfants présentant une constipation terminale avec antagonismes rectoanaux (44). Une efficacité est obtenue dans environ 50% des cas. La posologie est de 3 à 10 gouttes/kg (23).

D'autre part, il faut rappeler le risque d'ergotisme lié à la DHE, en cas de surdosage notamment : on observera une vasoconstriction sévère des extrêmités avec, comme premiers signes cliniques, des sensations d'engourdissement et de paresthésies (fourmillements) au niveau des doigts et des orteils. Ce produit sera donc à utiliser avec précaution.

* Les **anticholinestérasiques** de synthèse de type GENESERINE® (éséridine, en granule à 1,02 mg/granule et en sol. buv. de 30 ml à 0,068 mg/goutte) et PROSTIGMINE® (néostigmine, sol. inj. à 0,5 mg/ml) ont été utilisés en cas de constipation terminale associée à un mégarectum (44,22).

En inhibant la cholinestérase, ces produits entrainent un renforcement du tonus vagal, efficace notamment dans la sphère digestive, au niveau de la motricité et des fonctions sécrétrices (103). En effet, ces molécules prolongent et augmentent les effets muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine :

- augmentation de l'intensité et du rythme des contractions des fibres musculaires lisses **(action péristaltigène)**
- normalisation de la force des contractions des muscles striés (action antimyasthénique) en favorisant la transmission de l'influx nerveux (103).

Les posologies en pédiatrie sont de (103) : - néostigmine :0.04 mg/kg/injection
- éséridine : NN : 5 gouttes/j
Nourr. : 10 à 20 gouttes/j
Enf. : 10 à 30 gouttes/j
> 10 ans : 30 gouttes 2 à 3 fois/j

L'utilisation de ces produits est quasi abandonnée (44).

A l'heure actuelle, ni la DHE, ni les anticholinestérasiques type GENESERINE® et PROSTIGMINE® n'ont l'AMM pour le traitement de la constipation.

2-4-La diarrhée

On distingue 2 types de diarrhées : la diarrhée aiguë et la diarrhée chronique.
Il ne sera traité ici que la diarrhée aiguë.

2-4-1-Généralités

Définition :

La diarrhée aigue se définit cliniquement comme l'émission trop fréquente de selles trop liquides correspondant à une augmentation du contenu fécal en eau, par un phénomène sécrétoire. Cette modification du nombre et du caractère des selles s'est faite brutalement et dure depuis moins d'une semaine (31). Sa gravité dépend de l'abondance des selles, de la cause, de l'âge, de l'état nutritionnel, du terrain et de l'importance des vomissements associés ; ses risques sont la déshydratation et / ou la pérennisation de la diarrhée risquant d'entraîner une malnutrition. Le risque de déshydratation est d'autant plus élevé que l'enfant est plus jeune (91). **Toute déshydratation grave**, caractérisée par une perte supérieure à 10 %, **expose l'enfant au risque de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital**, et doit faire discuter l'hospitalisation (50).

Epidémiologie :

Fréquemment à l'origine des consultations en Occident, elle représente un coût important en terme de santé publique. En effet, 70 % des enfants entre 0 et 5 ans souffrent d'une diarrhée aiguë, le plus souvent d'origine virale (50).

En 1980, le taux de mortalité de la diarrhée aiguë chez l'enfant de moins de 5 ans avoisinaient les 5 000 000 de morts par an. Aujourd'hui, bien que toujours élevé, ce taux s'est réduit à 2 000 000 de morts par an (83).

Signes cliniques : (7,91)

- Selles molles à liquides, d'odeur fétide, putréfactive ou d'odeur fade ou acide, parfois glairo-sanglantes
- Association à des vomissements possible
- Fièvre éventuelle, altération de l'état général

Physiopathologie : (31)

Le phénomène diarrhée correspond au débordement des capacités du côlon à réabsorber le volume d'eau déversé par l'iléon. L'intestin est, en effet, le siège permanent de mouvements d'eau et d'électrolytes qui résultent de l'équilibre entre sécrétion et absorption.

* Le cycle entérosystémique de l'eau :

Le transfert d'eau à travers la muqueuse intestinale est un phénomène passif selon un gradient osmotique qui dépend des mouvements d'électrolytes.

Ce passage d'eau a lieu principalement au niveau de l'espace intercellulaire, à travers l'espace jonctionnel qui est plus perméable au niveau jéjunal qu'iléal.

L'absorption des électrolytes a lieu au niveau des villosités avec comme « moteur » principal le sodium. Le sodium peut pénétrer dans l'entérocyte par diffusion et surtout par transport couplé principalement à l'absorption du glucose mais aussi du chlore ou des acides aminés. Ce principe du cotransport glucose-sodium est à la base des modalités thérapeutiques de réhydratation orale par solution hydro-gluco-électrolytique.
La sécrétion d'eau dans la lumière suit le chlore et siège au niveau des cryptes.

Etiologie :

La diarrhée peut être liée à une infection bactérienne, virale ou éventuellement parasitaire. Les diarrhées virales sont les plus fréquentes (80%) sous nos climats avec comme agent étiologique prédominant chez le nourrisson le rotavirus, responsable des diarrhées hivernales. (31)

2-4-2-La thérapeutique actuelle

Chez le nourrisson particulièrement, le traitement a 2 objectifs essentiels :

- prévenir ou corriger la déshydratation
- et empêcher la dénutrition.

2-4-2-1-La réhydratation et la réalimentation

a-Prévention et / ou correction des désordres hydro-électrolytiques

Le risque de déshydratation est majoré par le jeune âge et / ou les vomissements. (91)

* Déshydratation inférieure à 5 % du poids du corps :

Dans ce cas, on préconisera une réhydratation per os par un soluté de réhydratation hydro-gluco-électrolytique.

L'introduction des solutés de réhydratation orale depuis les années 1970 dans le Tiers-Monde a permis de réduire la mortalité des diarrhées aiguës chez l'enfant de plus de 60 %. (37)

Composition

La formule classique de l'OMS / UNICEF est :

Pour 1 litre d'eau :

- 3,5 g de chlorure de sodium
- 2,5 g de chlorure de potassium
- 1,5 g de bicarbonate de sodium
- 20 g de glucose

Cette formule contient 90 mEq / l de sodium.

• En Europe, les SRO utilisés sont moins riches en sodium et les sociétés de pédiatrie des pays occidentaux conseillent 60 mEq / l de sodium, voire moins. (37, 31)

Ceci s'explique par le fait que le type de diarrhée et les conditions socio-économiques en Europe sont différents de ceux rencontrés dans les pays en voie de développement. (47)

De ce fait, les recommandations actuelles pour les enfants européens sont en faveur d'une solution contenant (41):

- du glucose (ou un polymère de glucose) à la concentration de 74 à 111 mmol / l
- 60 mEq / l de sodium (pour minimiser le risque d'hypernatrémie, tout en conservant une solution efficace pour la prévention de la déshydratation, la réhydratation et la maintenance de l'hydratation)
- 20 mEq / l de potassium
- 10 mEq / l de citrate (le citrate est préféré au bicarbonate pour des raisons de conservation)

et dont l'osmolarité (= quantité de particules molaires ioniques dissoutes dans une solution) n'excède pas 200 à 250 mosmol / kg.

Remarque :Ces solutés contiennent du glucose afin de faciliter l'absorption entérocytaire du sodium (pompe Na – K) et fournir un petit apport énergétique, et des électrolytes pour en compenser la perte fécale.

Utilisation

Ces solutions se présentent souvent sous forme de poudre à reconstituer.

- 1 sachet dans **200 ml d'eau**
- Ne rien ajouter (pas de sirops, sinon risque d'augmenter l'osmolarité)
- Conserver au réfrigérateur
- Donner par petites quantités (*) : 5 à 10 ml / kg / prise
- A volonté (c'est-à-dire souvent : toutes les 15 à 60 minutes) (*)

(*) : de manière à assurer un apport de 100 ml / kg les 6 premières heures.

Remarque : Les vomissements ne sont pas une contre-indication à la réhydratation orale. L'idéal est d'administrer de petits volumes (5 ml) toutes les 2 minutes. Les vomissements vont alors progressivement disparaître, permettant d'augmenter les apports. (50)

Dans tous les cas, il faut prendre le temps d'expliquer aux parents :

- **les modalités d'utilisation des SRO**
- **les risques évolutifs** (risque de déshydratation trop importante)
- **les signes d'alarme :** - déshydratation aiguë (persistance du pli cutané, yeux creux, signes de collapsus, soif vive, sécheresse des muqueuses, somnolence, hypotonie des globes oculaires),
  - dénutrition,
  - infection systémique
- **la conduite à tenir en cas d'échec**

Les différentes SRO disponibles sur le marché français, ainsi que leur composition, sont exposées dans le tableau de la page suivante.

Composition pour 1 litre reconstitué	ADIARIL® (GALLIA)	ALHYDRATE® (NESTLE)	GES 45® (MILUPA)	HYDRIGOZ® (GUIGOZ)	LYTREN® (MEAD – JOHNSON)	PICOLITE® (PICOT SA)
Electrolytes						
- Na (mEq / l)	49	60	49	59,4	50	61,4
- K (mEq / l)	25	20	25	19,8	25	18,6
- Cl (mEq / l)	25	60	25	60,2	40	60,2
Anions métabolisables						
- Bicarbonates (mEq / l)	24	-	23	-	-	-
- Citrate (mEq / l)	-	55	9	55	19,4	33,1
- Gluconates (mEq / l)	25	-	-	-	-	-
Glucides						
- Glucose (g/l)	20	-	19,6	-	9	?
- dextrine maltose (g/l)	-	59	-	59	42,4	-
- Saccharose (g/l)	20	20	19,8	20	-	20
Calories / l	161	320	158	330	205	360
Osmolarité (mosmol / l)	326	240	298	240	240	< 300
Présentation Poids des sachets (g)	9,9	18	9,24	18	12	20
Reconstitution Nombre de sachets dans 1 litre	5	5	5	5	5	5

* Déshydratation supèrieure à 8 % ou cas d'intolérance gastrique absolue (vomissements incoercibles) :

L'enfant sera hospitalisé pour réhydratation par voie intragastrique continue ou perfusion intraveineuse. (31)

Discussion :

• La solution standard proposée par l'OMS a fait preuve de son efficacité et de son innocuité, mais à l'heure actuelle, il semble important de discuter sa composition, même si elle n'est pas disponible sur le marché en France.

En effet, elle est censée être utilisée aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

Or, si l'on compare les concentrations fécales en sodium chez des enfants bien nourris provenant de pays développés souffrant de diarrhée modérée, à celles d'enfants issus de pays en voie de développement victimes du choléra, on constate que ces concentrations sont plus faibles dans le premier groupe. Donc, du fait des conditions socio-économiques, les pertes en sodium sont plus faibles chez les enfants diarrhéiques provenant de pays développés, et dans ce cas une solution hyper-osmolaire telle que celle de l'OMS semble inappropriée (car risque d'hypernatrémie), contrairement aux enfants de pays en voie de développement qui nécessitent un apport supérieur en sodium.

Ceci traduit la nécessité d'optimiser la composition de la solution de réhydratation orale de l'OMS, afin de répondre aux besoins de tous les enfants du monde. (47)

Ainsi, quelques études cliniques ont récemment montré qu'une solution hypo-osmolaire était meilleure que la solution standard pour le traitement d'une déshydratation par diarrhée aiguë chez les jeunes enfants (40) de pays développés. Une étude en double aveugle, randomisée, effectuée en 2000 par P. Dutta et al a voulu comparer l'efficacité d'une solution de réhydratation orale hypo-osmolaire (224 mmol / l) et de la solution standard (311 mmol / l) chez 95 enfants (âgés de 3 à 24 mois) souffrant de diarrhée persistante et susceptibles de développer une déshydratation. Cette étude a suggéré que la solution hypo-osmolaire était supérieure à la solution standard dans le traitement de la déshydratation. En effet, les résultats ont montré une diminution de la durée de la diarrhée, une diminution de l'émission de selles avec la solution hypo-osmolaire. Bien plus, l'utilisation des solutions standard a été critiquée par certains par peur du développement d'une hypernatrémie, qui est apparue chez quelques enfants souffrant de diarrhée aiguë traités avec la solution standard ; et de ce point de vue, la solution hypo-osmolaire peut être utilisée facilement et sans danger sans crainte de développer une hypernatrémie. (40)

• En France, 2 problèmes sont engendrés par les SRO :

⇒ leur coût

⇒ leur utilisation

le coût

Ces solutions de réhydratation orale coûtent relativement chères et ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale, ce qui représente, pour certaines familles, une barrière à leur utilisation.

La situation est identique aux USA, où le fait de ne pouvoir acheter les SRO aboutit à des visites au service des urgences, à des hospitalisations, et a été impliqué dans le décès de nourrissons dont les mères ne pouvaient pas acheter la solution de réhydratation recommandée par leur pédiatre (une affaire identique a récemment eu lieu en France).

L'utilisation

Il est primordial que le pharmacien d'officine explique les modalités d'utilisation d'une SRO lors de la délivrance : ces solutés sont facilement reconstituables, mais il faudra veiller à insister sur quelques points (bien reconstituer la solution avec un sachet dans 200 ml d'eau, ne rien ajouter : pas de sirops pour aromatiser ; servir par petites quantités, de préférence froid)

• Les SRO sont recommandées par tous les consensus ; elles ont fait preuve de leur efficacité, leur innocuité ; elles sont disponibles dans le commerce, mais elles ne sont pas assez utilisées, notamment aux USA, en Afrique, Asie et en Europe.(46)

Le taux d'utilisation des SRO varie de 18 % en Inde à 60 % aux USA, et l'UNICEF a calculé que seulement 38 % des enfants dans le monde recevaient une réhydratation orale pour la diarrhée (20). Lors d'une étude effectuée en France en 1996 sur 326 enfants âgés de 6 mois en moyenne vus en consultation hospitalière ou hospitalisés pour une diarrhée aiguë, on a observé qu'une SRO était prescrite seulement chez 35 % des enfants (69).

En fait, deux causes principales expliquent les freins à l'adoption du SRO :
La première est que le SRO ne répond pas aux attentes des familles, la deuxième est que la préconisation du SRO seul ne prend pas en compte les contraintes professionnelles des médecins.

Pour les familles la diarrhée n'est pas toujours considérée comme une maladie. En effet, quelque soit la culture, la diarrhée n'est jamais considérée comme un événement dramatique. Enfin, quand les parents utilisent le SRO, qui freine la déshydratation mais ne stoppe pas la diarrhée, ils ne comprennent pas son efficacité puisque la diarrhée continue.

Les médecins qui préconisent le SRO sont donc perçus comme inefficaces. Ils se sentent donc menacés dans leur compétence s'ils préconisent le SRO. Pour ceux qui sont sur le marché privé, ou ceux qui souhaitent s'installer, cela menace la fidélité de leur clientèle et donc leur survie.(35)

En Europe, on constate de manière générale une faible adhésion aux recommandations de l'European Society of Pediatric Gastroenterology And Nutrition (ESPGAN). Une étude menée sous l'égide de l'ESPGAN a affirmé cette constatation : un cas clinique d'un enfant de 6 mois souffrant de diarrhée aiguë a été soumis à 3000 pédiatres, avec des questions concernant le traitement hypothétique de cet enfant. Les résultats montrent qu'1 médecin sur 6 (17 %) ne prescrirait pas les SRO, mais par contre plus d'1 médecin sur 5 utiliserait le SMECTA®...Cette constatation est due en partie à un problème de formation des médecins mais aussi aux pressions sociales évoquées plus haut. (46)

b-La réalimentation

La réalimentation précoce, initiée dans les formes modérées avec conservation de l'appétit dès la 6^{e} heure, a pour but d'assurer rapidement un apport protéino-énergétique normal.

Les modalités de cette réalimentation doivent être discutées en fonction de l'âge (< ou > à 3 mois), de la gravité de l'épisode diarrhéique et du type d'alimentation antérieure.

Le tableau de la page suivante expose les différentes situations rencontrées et la conduite à tenir dans chaque cas (50,31,91).

Situation	Conduite à tenir
Enfant de plus de 2 ans (alimentation diversifiée)	Utilisation de produits riches en amidon et en pectine : riz, pommes de terre, carottes, tapioca, maïzena et certains fruits (pomme, coing, bananes…)
Enfant de plus de 3 mois	
➢ Diarrhée aiguë peu sévère	➢ Reprise possible du lait habituel à concentration normale dès la 4e heure de réhydratation, puis retour à l'alimentation antérieure si elle était diversifiée
➢ Diarrhée aiguë sévère	➢ Réalimentation avec un lait dépourvu de lactose
Enfant de moins de 3 mois	
➢ Allaité	➢ reprise de l'allaitement maternel
➢ Diarrhée aiguë peu sévère	➢ Réalimentation précoce avec un lait pauvre en lactose
➢ Diarrhée aiguë sévère ou prolongée, état nutritionnel précaire ou ancien prématuré	➢ Réalimentation avec un hydrolysat poussé de protéines, sans lactose durant 3 semaines

Remarque : Les aliments lactés pauvres en lactose (HN 25 et HN RL) doivent, du fait de leur composition, s'adresser à des enfants de plus de 4 mois dont l'alimentation est diversifiée.

Les différentes compositions des formules sans lactose et pauvres en lactose commercialisées actuellement sont exposées dans le tableau de la page suivante.(31)

Composition pour 100ml	AL 110® (NESTLE)	DIARGAL ® (GALLIA)	MODILAC sans lactose® (SOLIDAC)	O-LAC® (MEAD-JOHNSON)	DIARI-GOZ® (GUIGOZ)	HN RL® (MILUPA)	HN 25® (MILUPA)
Calories	67	72	67	67,6	67	59	60
Glucides (g)	7,4	8,95	7,2	6,8	8,5	9,5	9,5
Lactose	-	-	-	-	1,3	0,1	1,7
Dextrine maltose	7,4	8,95	7,2	6,8	3,5	1,3	1,7
Saccharose	-	-	-	-	1,4	1,2	1,2
Fructose	-	-	-	-	-	1	1
Glucose	-	-	-	-	-	1,5	0,5
Galactose	-	-	-	-	-	0,8	-
Amidon	-	-	-	-	2,3	3,4	3,2
Fibres	-	-	-	-	-	0,15	0,15
Protéines (g)	1,9	2,2	1,5	1,5	1,8	2,5	2,5
Caséine (%)	100	100	40	80	hydrolysat	90	90
Lipides (g)	3,3	3,04	3,6	3,7	2,9	1,2	1,2
Na (mg)	23	45	16	20,3	24	40	40
Fer (mg)	0,8	-	0,8	0,8	0,4	-	-
Vit. D (UI)	44	43	40	40	40	44	44
Osmolarité / 100 ml	15,3	23,2	22	18	24	30	30
Charge osmolaire rénale (mosmol / 100 ml)	12	14	11,4	10	11,3	15,8	15,8

2-4-2-2-le traitement médicamenteux

a-Le lopéramide

Commercialisé dans la spécialité IMODIUM®, le lopéramide est un analogue structurel des opiacés. Il possède une activité anti-sécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte et réduction du flux inverse. De plus, il entraîne un ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.(103)

Présentations du lopéramide utilisables par l'enfant :

Spécialités	Posologies
IMODIUM® gélules à 2 mg – R 35 %	AMM pédiatrique que pour enf > 8 ans Première prise de 1 gélule, puis 1 gélule à chaque selle non moulée sans dépasser 6 gélules / j
IMODIUM® solution buvable enfant à 0,2 mg / ml avec mesurette graduée – R 35 %	AMM pour enf 2 à 8 ans 0,03 mg / kg / prise, 2 à 3 fois / j (max 5 prises / j) (la dose à administrer est mesurée en fonction du poids de l'enfant sur la mesurette graduée en kg)

Discussion :

• Les ralentisseurs du transit peuvent être dangereux. Un iléus transitoire est possible, avec septicémie d'origine digestive. (en effet, par son effet inhibiteur de la motilité intestinale, le lopéramide peut promouvoir une multiplication bactérienne, c'est pourquoi il est contre-indiqué en cas de diarrhée bactérienne).

Des décès ont été décrits, dus à des surdosages chez les très jeunes nourrissons. Pour cette raison, le lopéramide n'est pas autorisé chez le nourrisson de moins de 2 ans. Toutefois, même s'il n'a pas l'AMM, il peut être utilisé momentanément chez le nourrisson.Selon la bibliographie française, il ne doit être utilisé dans ce cas qu'initialement et pendant quelques heures seulement à la dose de 10 gouttes / kg / j. (31,91)

D'autre part, chez l'enfant de plus de 2 ans, le problème principal est celui de l'auto-médication familiale. La répétition des prises, chez l'enfant entre 2 et 10 ans, risque d'entraîner une somnolence et des iléus. Il est parfois difficile d'obtenir des familles qu'elles se limitent à une ou deux doses quotidiennes. (37)

• Les posologies prescrites en France pour l'enfant de moins de 8 ans semblent relativement faibles par rapport à ce qui est utilisé ailleurs. Ainsi, en Angleterre, le lopéramide n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 4 ans mais pour l'enfant de 4 à 8 ans, la posologie recommandée est de 3 à 4 mg / j. (22) Pour comparer, prenons un enfant français de 6 ans pesant 20 kg : il devra recevoir 0.03 mg / kg / prise soit 0,6 mg / prise de lopéramide, 2 à 3 fois / j, voire 5 fois / j. Au final, la dose administrée sera de 1,2 à 1,8 mg de lopéramide, au maximum 3 mg. Cet exemple montre que les posologies usuelles en Angleterre correspondent aux doses maximales tolérées en France.

Une étude datant de 1990 (71), menée par C. Motala, en Afrique du Sud, appuie cette possibilité d'utiliser des doses plus élevées de lopéramide. Cette étude portait sur un groupe de nourrissons âgés de 6 semaines à 1 an, qui ont reçu 0,8 mg / kg / j de lopéramide, en 3 doses, en comparaison avec un autre groupe de 30 nourrissons ne recevant que la réhydratation par voie orale. Les effets du lopéramide ont été mesurés par la durée de la diarrhée et par l'émission de selles quotidiennes. La durée moyenne de la diarrhée dans le groupe traité avec le lopéramide a été de 2 jours ½ contre 6 jours pour le groupe de contrôle, et le trouble a été totalement résolu au 2^{e} jour pour 50 % et au 6^{e} jour pour 75 % des nourrissons du premier groupe, contre 7 % et 56 % des nourrissons du groupe témoin : **en utilisant des doses largement supérieures à celles recommandées**, cette étude a démontré que le lopéramide réduisait l'émission de selles et la durée du trouble chez des nourrissons avec une diarrhée aiguë sévère.

Toutefois, ces données sont à relativiser car l'étude date de plus de 10 ans, et il ne faut pas oublier les effets indésirables possibles liés à l'utilisation du lopéramide, c'est pourquoi son usage doit se faire avec précaution, et non pas en systématique, surtout chez des enfants en bas âge souffrant de diarrhée modérée. De plus, on peut estimer que les diarrhées en France sont peut être moins sévères que celles observées en Afrique du Sud, et de ce fait, les posologies usuelles en France sont peut être suffisantes.

Au niveau de la formulation galénique, il est important de noter qu'il existe une forme pédiatrique spécifique.

b-Le racécadotril (29)

Cette molécule est commercialisée dans la spécialité TIORFAN® enfant et nourrisson.

C'est un inhibiteur spécifique de l'enképhalinase, une enzyme (peptidase) de la membrane cellulaire localisée dans des tissus variés, notamment dans l'épithélium de l'intestin grêle, responsable de la dégradation des enképhalines. Sélectif, il protège les enképhalines endogènes, physiologiquement actives au niveau du tube digestif. C'est un antisécrétoire intestinal pur, qui diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. De plus, le racécadotril n'augmente pas le temps de transit intestinal, ce qui signifie que cette substance exerce une action antisécrétoire spécifique.

En 2000, J.P. CEZARD et al ont étudié l'efficacité et la tolérance du racécadotril dans la diarrhée aiguë chez l'enfant. Au cours de cette étude randomisée en double aveugle, contre placebo, portant sur 172 enfants âgés de 3 mois à 4 ans (âge moyen : 12,8 mois), le racécadotril a été administré oralement en complément d'une thérapie par réhydratation orale, à la dose de 1,5 mg / kg 3 fois / j. Au bout de 48 heures, il a été observé une réduction de 50 % de l'émission de selles dans le groupe traité par le racécadotril, avec une incidence d'effets indésirables similaire dans les 2 groupes.

L'effet sur l'émission de selles était le principal critère défini par l'OMS pour conclure qu'une molécule était efficace dans la diarrhée aiguë. Or la réduction de l'émission de selles provoquée par le racécadotril implique qu'un traitement avec cette molécule diminue les pertes hydroélectrolytiques chez les enfants.

L'observation dans cette étude d'une augmentation significative du taux de Na^+ / K^+ dans l'urine renforce la théorie que le racécadotril exerce une activité antisécrétoire sélective, et permet d'envisager en conséquence une diminution de la prise de la solution de réhydratation orale.

Les résultats de cette étude ont ainsi permis d'établir l'efficacité et la bonne tolérance du racécadotril comme adjuvant à la thérapie par réhydratation orale et renutrition précoce, dans les pays développés et en voie de développement.

c-Les pansements intestinaux

Des médicaments non absorbés, qui persistent dans la lumière intestinale, sont souvent prescrits au cours des diarrhées aiguës.

Les silicates (attapulgite dans ACTAPULGITE®, diosmectite dans SMECTA®) sont assez souvent utilisés.

L'OMS déconseille pourtant leur utilisation dans les diarrhées aiguës de l'enfant. D'une façon générale, les silicates contribuent à réduire le nombre de selles par jour et la durée des selles liquides. En revanche, le volume total de selles n'est pas réduit.

Il s'agit donc de médicaments symptomatiques, agissant sur l'aspect des selles. Ce sont des médicaments de confort, sans effets secondaires, mais qui risquent de faire passer au second plan la réhydratation par voie orale, qui demeure la base de toute thérapeutique. (37)
D'après une étude en double aveugle menée par Madkour et al en 1993 en Egypte, le SMECTA® exercerait bien un effet bénéfique sur la diminution de la durée de la diarrhée, sur la diminution de la fréquence des selles liquides et sur la reprise de poids des enfants avec une diarrhée aiguë, en association avec une SRO. Le médicament est bien toléré, sans effet indésirable particulier et n'interfère pas avec la SRO, ni l'alimentation. (65)

L'OMS est parvenu aux mêmes conclusions mais elle ne recommande pas l'utilisation de ce produit malgré tout, car elle a estimé la diminution de la durée de la diarrhée négligeable par rapport au placebo, avec de plus un surcoût potentiel quand la réhydratation orale est par elle-même efficace et suffisante. (65,34)

d-Les probiotiques

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants utilisés pour prévenir ou traiter des troubles en restaurant l'équilibre de la flore intestinale.

Beaucoup d'études récentes ont montré que les agents probiotiques pouvaient se révéler bénéfiques chez les enfants souffrant de diarrhée aiguë. Les bénéfices les plus significatifs ont été noté dans les diarrhées à rotavirus (les plus fréquentes sous nos climats).

Les probiotiques ont démontré qu'ils pouvaient corriger le dysfonctionnement de la muqueuse intestinale (microécologie intestinale altérée et perméabilité intestinale augmentée), réguler les réactions d'hypersensibilité et les réponses inflammatoires, et stimuler la résistance aux pathogènes microbiens, participant ainsi à leur éradication. Ces effets se manifestent cliniquement notamment par la réduction de la durée et du nombre d'épisodes de diarrhée à rotavirus.(51)

Une espèce probiotique se distingue particulièrement, le Lactobacillus GG qui, donné sous forme de poudre lyophilisée, entraîne une réduction significative de la durée de la diarrhée, en comparaison avec un yaourt pasteurisé comme placebo. (51,46) Malheureusement, celle-ci n'est pas commercialisée en France.

Une seule espèce est actuellement commercialisée en France : il s'agit de *Saccharomyces Boulardii*, qui peut être utilisé chez l'enfant en traitement d'appoint de la diarrhée.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Saccharomyces Boulardii	ULTRA-LEVURE®	OUI	Gélules à 56,5 mg R 35 %	4 gélules / j (possibilité d'ouvrir les gélules pour faciliter l'administration)

Des travaux futurs devraient identifier de nouveaux probiotiques, trouver les plus efficaces, leur dose optimale et leur mécanisme d'action, ainsi que l'importance des véhicules de ces agents et le régime associé (86). On peut donc dire que cette catégorie de médicaments présente une bonne perspective d'avenir.

e-Les autres substances d'origine microbienne

Le *Bacillus Cereus* et le *Lactobacillus Acidophilus* ne sont pas classés dans les probiotiques, car il s'agit d'organismes morts.

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Bacillus Cereus IP 5832	BACTISUBTIL®	OUI (enf > 3 ans)	Gélules à 35 mg R 35 %	> 3 ans : 3 à 6 / j
Lactobacillus Acidophilus	LACTEOL®	OUI (cp : que pour enf > 2 ans amp. : que pour enf > 3 ans)	Cp à 450 millions et amp. buv. à 350 millions NR	Enf > 2 ans : 3 cp, 3 à 4 fois / j Enf > 3 ans : 1 amp., 2 à 4 fois / j
	LACTEOL FORT®	OUI	Gélules à 5 milliards et sachets à 10 milliards R 35 %	2 à 4 gélules / j ou 1 à 2 sachets / j

f-Les antibiotiques et antiseptiques intestinaux (31)

• Les antibiotiques n'ont pratiquement pas d'indications dans le traitement de la diarrhée, si ce n'est dans certaines diarrhées entéro-invasives bactériennes.

En effet, non seulement ces médicaments n'ont pas l'AMM, mais en plus ils ne sont pas utiles dans le traitement de la diarrhée car, comme on l'a vu dans les généralités, l'étiologie est la plupart du temps virale.

• Aucun antiseptique intestinal n'a d'indication dans les diarrhées aiguës.

g-Autres

Une découverte récente a été de donner du zinc à des enfants avec une diarrhée aiguë : on a observé alors une réduction de la fréquence des selles chez 30 % des enfants de plus de 6 mois (20).

Dans les pays en voie de développement, il existe des preuves que la supplémentation en zinc est bénéfique pour les enfants mal nourris avec une diarrhée aiguë (46).

Ceci constitue peut être une piste nouvelle dans le traitement de la diarrhée.

2-5-Les douleurs abdominales

2-5-1-Généralités

Définition : (25)

Les douleurs abdominales sont des symptômes très fréquents en pathologie pédiatrique.

Il existe 2 types de douleurs abdominales :

- Les douleurs abdominales aiguës, récentes, diagnostic d'urgence, souvent associées à d'autres symptômes et qui relèvent habituellement d'une cause précise, médicale ou chirurgicale.
- Les douleurs abdominales chroniques, ou récidivantes, diagnostic de consultation, motivées souvent à distance des premiers symptômes et dont l'étiologie peut être difficile à cerner.

Signes cliniques : (25)

On retrouve évidemment une douleur située au niveau de la région abdominale, avec éventuellement des signes d'accompagnement généraux :

- fièvre (parfois asthénie, anorexie, perte de poids)
- signes digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit inférieur tels que constipation ou diarrhée)
- signes respiratoires : rhinorrhée, toux

Etiologie :

A l'heure actuelle, les mécanismes de la douleur abdominale chez l'enfant restent encore mal connus.

Les douleurs abdominales sont le plus souvent dues à :

- des gaz
- une constipation
- des spasmes...

En fait, en gastro-entérologie, les 2 causes les plus fréquentes de douleurs abdominales chroniques sont les colopathies (diarrhée, constipation, et colopathie fonctionnelle ou syndrome du côlon irritable), et les coliques du nourrisson.

Le côlon irritable ou colopathie fonctionnelle (25,92)

C'est la plus fréquente des étiologies digestives.

Le syndrome de l'intestin irritable peut se voir à tout âge mais la prédominance des douleurs dans la présentation clinique apparaît surtout à partir de 4 ans.

La symptomatologie douloureuse paroxystique est le plus souvent associée à des troubles du transit avec facteurs déclenchants (alimentaires, infectieux, psychologiques) avec alternance de diarrhée et de constipation. Il n'existe aucun retentissement sur l'état général et la courbe de croissance staturo-pondérale. La physiopathologie de cette affection demeure obscure. On ne peut exclure le rôle d'une exagération du réflexe gastro-iléocolique qui serait responsable d'une accélération du transit.

La prise en charge thérapeutique doit comporter une dédramatisation de la situation, un régime équilibré (exclure le lactose ou réduire les fibres alimentaires) et éventuellement des régulateurs de la motricité digestive.

Les coliques du nourrisson (32,91)

Les coliques du nourrisson représentent un motif très fréquent et souvent déroutant de consultation pour des parents généralement inquiets, souvent épuisés voire exaspérés par le caractère répétitif et bruyant de manifestations vis-à-vis desquelles ils ne trouvent aucune explication et sont totalement désarmés.

La présentation clinique est assez stéréotypée, caractérisée par la survenue paroxystique, chez un nourrisson de moins de 4 mois, de pleurs prolongés et/ou de phases d'agitation inexpliquées. De façon brutale, sans raison évidente et de manière répétitive depuis plusieurs jours, un nourrisson par ailleurs en bonne santé apparente se met à émettre des cris perçants ou à pleurer de manière continue ou encore à grimacer, à se tortiller ou agiter les jambes de façon désordonnée. Assez souvent, cette crise est accompagnée de borborygmes bruyants et cesse spontanément, ou au décours de l'émission de gaz intestinaux.

Après avoir éliminé toute cause organique, la thérapeutique visera avant tout à rassurer les parents en les informant du caractère bénin et transitoire de l'état. Puis, il faudra conseiller aux parents une attitude plus attentive et moins tendue, visant à calmer l'enfant (prise dans les bras, promenade, câlins, berceuse...).

Une thérapeutique adjuvante comme les topiques digestifs ou les substances absorbantes des gaz donnent de bons résultats ; le DEBRIDAT® peut aussi être utilisé.

2-5-2-La thérapeutique actuelle

Nous envisagerons tous les médicaments pouvant être utilisés pour le traitement symptomatique de la douleur abdominale :

- les antalgiques
- les antispasmodiques
- d'autres molécules variées (trimébutine, cholestyramine)

2-5-2-1-Les médicaments

a-Les antalgiques

Le problème réside dans le fait qu'il n'existe pas vraiment de consensus établis pour le choix des antalgiques dans le traitement spécifique de la douleur abdominale en gastro-entérologie. Tout ce qui a été trouvé dans la littérature concerne le traitement de la douleur en général chez l'enfant : seront donc exposés ici tous les antalgiques utilisables chez l'enfant.

Selon la classification de l'OMS, il existe 3 niveaux de prescription des antalgiques. Il est logique de progresser par paliers dans l'escalade thérapeutique, jusqu'à obtention de l'analgésie la plus satisfaisante avec des effets secondaires réduits.

* Antalgiques de palier I : (19,50,73,103)

Il s'agit des antalgiques périphériques, regroupant l'acide acétylsalicylique et le paracétamol, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils sont utilisés pour le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

* Le paracétamol montre une activité analgésique comparable à celle de l'aspirine, et c'est aussi un antipyrétique, dont l'action serait surtout centrale, par diminution de la synthèse des prostaglandines et aussi accroissement de la thermolyse.

* De même, l'aspirine possède une action analgésique, antipyrétique mais également anti-inflammatoire (à posologie élevée), comme les AINS.

Le paracétamol

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Paracétamol	EFFERALGAN® DOLIPRANE®	OUI	Cp / sachets à 500 mg ; sachets / suppositoires à 80, 100, 150, 200, 250 et 300 mg Sol. buv à 2,4 % (DOLIPRANE®), à 3 % (EFFERALGAN®) R 65 %	60 mg / kg en 4 prises
	PRO-DAFALGAN®	OUI (que pour enf > 4 ans soit 17 kg)	Sol. inj. à 1 g R 65 %	120 mg / kg de proparacétamol (soit 60 mg / kg / j de paracétamol)

L'acide acétylsalicylique

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Acide acétylsalicylique	ASPEGIC® CATALGINE®	OUI (pour enf > 8 kg)	Sachets à 100, 250, 500 et 1000 mg R 65 %	50 à 100 mg / kg en 6 prises

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Ibuprofène	NUROFEN® NUREFLEX® ADVIL®	OUI (dès 6 mois)	Cp à 200, 400 mg et susp. buv. à 20 mg / ml R 65 %	30 – 40 mg / kg en 4 prises
Acide niflumique	NIFLURIL®	OUI (dès 6 mois) OUI (enf > 12 ans)	Gélules à 250 mg R 65 % Suppositoires à 400 mg R 65 %	40 mg / kg en 3 prises 500 à 750 mg en 2 à 3 prises

Diclofénac	VOLTARENE®	OUI (suppo : enf > 10 kg soit 1 an, cp à 25 mg : enf > 6 ans cp à 50 mg : enf> 35 kg soit 11 ans)	Cp à 25, 50 mg et suppositoires enfant à 25 mg R 65 %	3 mg / kg en 3 prises
Acide tiaprofénique	SURGAM®	OUI Enf > 4 ans (soit 15 kg) pour les cp à 100 mg Enf > 6 ans (soit 20 kg) pour les cp à 200 mg	Cp à 100 et 200 mg R 65 %	10 mg / kg en 3 prises

* Antalgiques de palier II : (19,50,73,103)

Ce sont les antalgiques centraux « faibles » : codéine et dextropropoxyphène.

* Le dextropropoxyphène est un analgésique 5 à 10 fois moins puissant que la morphine, mais il est peu toxicomagène : il est donc préconisé dans les douleurs d'intensité modérée, et présente l'avantage d'agir en synergie avec les analgésiques antipyrétiques, d'où des possibilités d'association, notamment avec le paracétamol.

DCI	**SPECIALITES**	**AMM PEDIATRIQUE**	**FORMES DISPONIBLES**	**POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE**
Phosphate de codéine	CODENFAN®	OUI (dès 1 an)	Susp. buv. à 0,62 mg / ml R 65 %	0,5 à 0,75 mg / kg, 4 fois / j soit 2 à 4 mg / kg
Paracétamol et codéine	EFFERALGAN CODEINE® (*)	OUI (que pour enf > 15 kg)	Cp à 500 mg de paracétamol et 30 mg de codéine Cp à 400 mg de paracétamol et 20 mg de codéine	Doses usuelles : - 60 mg / kg / j de paracétamol - 3 mg / kg / j de codéine Doses maximales recommandées : - 80 mg / kg / j - 6 mg / kg / j
	CO-DOLIPRANE®	OUI (que pour enf > 15 ans)		
	CO-DOLIPRANE enfant®	OUI (que pour enf > 6 ans)	Cp à 400 mg de paracétamol et 20 mg de codéine R 65 %	

Dextropropoxy-phène et paracétamol	DI-ANTALVIC® PROPOFAN®	OUI (que pour enf > 15 ans)	Gélules à 400 mg de paracétamol et 30 mg de dextropropoxyphène (+ 30 mg de caféine dans PROPOFAN®) R 65 %	5 mg / kg en 3 à 4 prises
Nalbuphine	NUBAIN®	OUI (dès 18 mois)	?	0,2 mg / kg / dose 4 à 6 fois / j

(*) L'EFFERALGAN CODEINE® présente une contre-indication absolue pour l'enfant de moins de 15 kg. Chez l'enfant à partir de 15 kg (soit environ 3 ans), les posologies sont de :
15 – 22 kg (3 à 6 ans) : ½ cp / prise, maximum 4 demi comprimés par jour
23 – 30 kg (7 à 10 ans) : ½ cp / prise, maximum 6 demi comprimés par jour
31 – 44 kg (11 à 14 ans) : 1 cp / prise, maximum 4 cp / j
45 – 50 kg (14 à 15 ans) : 1 cp / prise, maximum 6 cp / j
(les posologies sont données par les RCP du VIDAL).

* Antalgiques de palier III : (19,50,73,103)

Ce sont les analgésiques centraux puissants.

Ils sont prescrits dans les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques périphériques.

En fait, les messages nociceptifs sont transmis depuis la périphérie jusqu'aux relais médullaires par les fibres fines Aδ et C. Ces influx libèrent de la substance P et d'autres médiateurs, nombreux (CCK ou cholécystokinine…), qui excitent les récepteurs post-synaptiques, situés sur les dendrites des neurones de la couche 5, qui transmettent le message douloureux. Les interneurones à enképhalines modulent cette transmission synaptique en inhibant la libération de la substance P et des autres neurotransmetteurs algogènes. **La morphine imite les enképhalines**.

Les formes retard (MOSCONTIN® cp à ne pas écraser ni couper, SKENAN® gélules que l'on peut ouvrir) sont à donner toutes les 12 heures pour assurer un taux plasmatique stable en sachant compléter par des prises de soluté buvable si la douleur dépasse ce qui était « prévu ».

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Morphine	MORPHINE	OUI (dès 6 mois)	Susp. buv. à 0,1 et 0,2 %	0,2 à 0,3 mg / kg / prise (soit 1 mg / kg / j) 4 à 6 prises / j
Morphine retard	MOSCONTIN® SKENAN®	OUI (dès 6 mois)	Cp et gélules à 10 ou 30 mg R 65 %	1 à 2 mg / kg / prise, 2 fois / j

Discussion sur la prescription des antalgiques en général : (73)

La résistance naturelle des médecins, la mauvaise évaluation de la douleur, le manque de formation et les obstacles réglementaires ont été autant d'éléments à l'origine d'une prise en charge insuffisante de la douleur chez l'enfant.

L'évaluation de la douleur chez l'enfant représente un problème certain :

* chez le grand enfant (à partir de 5-6 ans), il peut y avoir une appréciation par l'enfant ou par l'entourage, mais ces 2 évaluations sont faussées par la composante émotionnelle.

D'où la nécessité, dans les douleurs récurrentes ou chroniques, d'avoir une appréciation objective, fournie par l'EVA (Echelle Visuelle Analogique).

* chez le petit enfant (avant 4-5 ans), il existe différents scores, applicables au nouveau-né, au petit enfant ayant une douleur chronique.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge de la douleur demeure insuffisante chez l'enfant. La mise à disposition récente du CODENFAN® devrait faciliter l'analgésie des patients chroniques sous réserve d'une évaluation correcte. L'utilisation d'échelles visuelles analogiques adaptées à l'enfant doit se généraliser pour affiner le dépistage de douleurs latentes ou mal évaluées.

Mais il faut tout de même souligner l'effort réalisé par les laboratoires pharmaceutiques pour développer des formes pédiatriques adaptées, notamment au niveau des antalgiques périphériques (EFFERALGAN pédiatrique®, ADVIL enfant et nourrisson®, NUREFLEX enfant et nourrisson®, ASPEGIC® nourrissons 100 mg et enfant 250 mg, DOLIPRANE® suppositoires 100, 150 mg...), qui constituent le traitement de première intention.

b-Les antispasmodiques à visée digestive

* Les antispasmodiques anticholinergiques :

Les antimuscariniques (ou anticholinergiques) réduisent la motilité intestinale et la sécrétion gastrique. Cette classe médicamenteuse devra être utilisée avec précaution chez l'enfant en raison des effets anticholinergiques produits par les molécules utilisées (sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, mydriase...). En effet, cette population présente un risque d'effets indésirables anticholinergiques aux doses thérapeutiques (22).

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Atropine N-oxyde	GENATROPINE®	NON	Cp à 0,5 mg Sol. buv. à 0,15 % Sol. inj. à 2 mg / ml R 35 %	
Prifinium bromure	RIABAL enfant®	OUI	Sol. buv. à 5 mg / ml Avec pipette graduée à 0,4 ml NR	2 mg / 2 kg / j soit 1 pipette / 2 kg / j, en 3 prises
Dihexyvérine	SPASMODEX®	NON	Cp à 10 mg Suppositoire à 50 mg Sol. inj. à 10 mg / ampoule de 2 ml R 35 %	
Clidinium bromure, chlordiazépoxide	LIBRAX®	OUI (CI chez enf < 6 ans)	Cp à 2,5 mg de clidinium bromure et 5 mg de chlordiazépoxide R 35 %	1 à 2 cp / j
Halopéridol, buzépide métiodure	VESADOL®	NON	Cp à 0,3 mg d'halopéridol et 3 mg de buzépide métiodure R 35 %	

Remarque : le chlordiazépoxide (LIBRAX®) est une benzodiazépine à visée anxiolytique, et l'halopéridol (VESADOL®) est un neuroleptique de la famille des butyrophénones.

Discussion :

Parmi ces antispasmodiques anticholinergiques, très peu sont utilisables chez l'enfant en France. Cette constatation est confirmée par l'étude de la bibliographie étrangère, qui montre que ces molécules sont à éviter chez l'enfant en règle générale, notamment en Angleterre où leur usage est recommandé avec précaution (ceci est sûrement lié au risque d'effets indésirables, qui est augmenté chez l'enfant). (22)

* Les antispasmodiques musculotropes :

Les antispasmodiques musculotropes entrainent une relaxation des fibres musculaires lisses, et permettent ainsi de lever le spasme et de calmer la douleur. (22)

* La mébévérine est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique. Son action s'exerce au niveau du muscle lisse spasmé. (103)

* Le bromure de pinavérium est un spasmolytique, dont les effets s'exercent sélectivement au niveau du tube digestif. C'est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée du calcium au niveau de la cellule musculaire lisse intestinale. (103)

* L'alvérine est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique. (103)

DCI	SPECIALITES	AMM PEDIATRIQUE	FORMES DISPONIBLES	POSOLOGIE PEDIATRIQUE USUELLE
Mébévérine chlorhydrate	COLOPRIV®	NON	Gélules à 100 et 200 mg R 35 %	6 mg / kg / j
	DUSPATALIN®	OUI (pour la susp. buv. uniquement)	Cp à 100 et 200 mg Susp. buv. à 10 mg / ml R 35 %	3 ans : ½ càc, 4-8 ans : 1 càc, 9-10 ans : 2 càc, >10 ans : 1 càs, Ces prises sont à donner 2 à 3 fois / j
Pinavérium bromure	DICETEL®	NON	Cp à 50 et 100 mg R 35 %	
Papavérine, charbon	ACTICARBINE®	NON	Cp à 14 mg de papavérine chlorhydrate et 70 mg de charbon activé R 35 %	

Alvérine, siméthicone	METEOSPASMYL ®	NON	Capsules à 60 mg d'alvérine citrate et 300 mg de siméthicone R 35 %	
Siméthicone, phloroglucinol	METEOXANE®	NON	Gélules à 125 mg de siméthicone et 80 mg de phloroglucinol hydraté R 65 %	
Phloroglucinol, (triméthylphlorogluc inol)	SPASFON®	NON	Cp à 80 mg et suppositoires à 150 mg	
	SPASFON-LYOC®	OUI	Lyophilisat oral à 80 mg R 35 %	1 lyophilisat, 2 fois / j

Remarque : le charbon (ACTICARBINE®) a un effet adsorbant des gaz, et la siméthicone (dans METEOSPASMYL® et METEOXANE® ; correspond à de la diméticone additionnée de silice) crée un film protecteur et exerce un effet antiflatulent. (103)

* Le DEBRIDAT® : (trimébutine)

Cette spécialité n'est pas classée dans le tableau car la trimébutine n'est pas à proprement parler un antispasmodique musculotrope : c'est avant tout un agent prokinétique.

Comme cela a déjà été vu précédemment (cf constipation, RGO), la trimébutine est un agoniste enképhalinergique périphérique, à action antispasmodique musculotrope, qui modifie la motricité intestinale en la stimulant.

La présentation adaptée à l'enfant est la forme granulé pour suspension buvable à 4,8 mg / ml, avec mesurette graduée avec une posologie de 1 ml / kg / prise, 3 fois / j. La présentation sous forme sachets (74,4 mg de trimébutine / sachet) peut être utilisée pour l'enfant de plus de 5 ans, à raison de 1 sachet, 2 fois / j.

Discussion :

* Hormis la mébévérine (DUSPATALIN®) et le phloroglucinol (SPASFON-LYOC®), ces molécules n'ont pas d'indication en pédiatrie. Si l'on compare à ce qui est recommandé en Angleterre, on constate que la situation est quasiment identique, puisque

l'alvérine citrate n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans, et que la mébévérine est autorisée chez l'enfant (de plus de 10 ans par contre), avec une posologie égale à celle de la France au même âge (soit 150 mg, 3 fois / j). (22) Pour les autres molécules, il n'a pas été retrouvé de données en ce qui concerne leur éventuelle utilisation ailleurs.

Pour les 2 molécules ayant l'AMM en pédiatrie, il est intéressant de noter qu'elles sont disponibles sous des présentations galéniques assez pratiques :

- la mébévérine a l'AMM sous forme de suspension buvable, ce qui rend son administration relativement aisée
- le phloroglucinol a l'AMM sous forme de lyophilisat oral, permettant ainsi l'administration chez l'enfant après désagrégation du comprimé dans un peu d'eau.

* La trimébutine a l'AMM pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires, et des douleurs des troubles du transit, de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux. (103) De plus, elle est conditionnée sous une présentation spécifique à l'enfant : ces 2 arguments nous permettent de conclure que cette molécule a sa place dans le traitement de la douleur abdominale chez l'enfant. On pourra ainsi l'utiliser dans le traitement du côlon irritable et des coliques du nourrisson.

* Antispasmodique anticholinergique et musculotrope :

Il existe un antispasmodique associant des propriétés anticholinergiques et musculotropes : la VISCERALGINE®. Seule la forme suspension buvable à 10 mg / 5 ml (R 35 %) a une AMM chez l'enfant, à la posologie de 3 cuillères à café par 5 kg de poids et par jour (6 mg / kg / j).(103)

c-Autres

* Les pansements coliques :

Ils s'avèrent assez souvent efficaces.(91)

Les spécialités indiquées en pédiatrie dans les colopathies appartiennent surtout à la classe des argiles et apparentés : ACTAPULGITE®, BEDELIX®, SMECTA®.

Les posologies et formes pédiatriques proposées sont exposées dans le traitement du RGO. (cf RGO Les anti-acides et protecteurs de la muqueuse gastrique).

* Dans quelques cas sévères de côlon irritable (ou colopathie fonctionnelle), l'administration de cholestyramine (2 à 4 g au petit déjeuner) peut être utile. (91)
En France, la seule spécialité contenant de la cholestyramine est le QUESTRAN®.
Or cette spécialité ne possède pas d'indication dans le traitement des colopathies.
De plus, l'innocuité à long terme chez l'enfant n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant les troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.
L'utilisation se fera donc hors AMM, mais au niveau pratique, comme la spécialité est conditionnée sous forme de sachets dosés à 4 g, et que la posologie dans le traitement des colopathies est de 2 à 4 g / j, l'administration de la dose requise sera malgré tout relativement facile.

* POLYSILANE JOULLIE Nourrisson® : associe de la diméticone et de la gomme de caroube. La posologie est de 1 à 2 cuillère-mesures à chaque biberon ou repas (4 à 6 c. mes. / j), à délayer dans de l'eau ou du lait chaud. Il sera utilisé dans les coliques du nourrisson.
Le problème est que cette spécialité possède bien l'AMM pédiatrique, mais dans l'indication «RGO» et pas dans le traitement des douleurs abdominales. Dans ce cas, l'utilisation se fera donc hors AMM, mais avec une facilité d'administration malgré tout, car la forme galénique est adaptée à l'utilisation en pédiatrie.

C-Discussion

Notre travail a consisté à répertorier les médicaments utilisés en ambulatoire pour traiter les principales pathologies de gastro-entérologie pédiatrique que nous pouvons rencontrer à l'officine, soit le reflux gastro-oesophagien et les régurgitations, les vomissements, la constipation, la diarrhée, et les douleurs abdominales.

Nous avons travaillé sur le statut de ces médicaments. Autrement dit, nous avons recherché si ces médicaments étaient utilisés dans le cadre de l'AMM et s'ils ne le sont pas, nous avons recherché les documents, études françaises ou étrangères, justifiant leur utilisation hors AMM.

1-L'évaluation de la situation en gastro-entérologie pédiatrique

D'après notre travail, nous pouvons conclure que la situation en gastro-entérologie est critique. En effet, il existe un certain nombre de médicaments qui ont l'AMM en pédiatrie et qui ont une indication dans les pathologies étudiées, mais ce sont souvent les molécules les moins efficaces. Ceci oblige donc les médecins, par nécessité, à utiliser des molécules hors AMM avec tous les problèmes éthiques, pratiques et légaux que cela implique.

Ainsi, d'une part, il existe un manque de médicaments efficaces ayant l'AMM pour traiter ces pathologies, et d'autre part, pour certaines d'entre elles, il existe un manque d'information ou de procédure quant à la conduite du traitement lui-même.

Ainsi, la situation concernant le RGO n'est guère satisfaisante. Seule une molécule a montré une efficacité importante dans le RGO : le cisapride. Or cette molécule, qui a l'AMM pédiatrique, subit une mauvaise presse actuellement du fait de ses effets indésirables cardiaques potentiels. D'autres molécules sont indiquées dans le traitement du RGO, mais ont une efficacité bien moindre, notamment les antiacides. Les autres prokinétiques indiqués dans le traitement des vomissements peuvent être utilisés dans le RGO hors AMM, mais ils présentent une efficacité non démontrée.

Les oesophagites peuvent aujourd'hui être traitées par de la cimétidine ou de l'oméprazole conformément à l'AMM, néanmoins l'administration de ces molécules est

délicate et peut entraîner des problèmes en cas de mauvaise compréhension de la part des parents. La cimétidine pourrait, de surcroît, être utilisée à une posologie supérieure à celle préconisée dans les RCP de l'AMM. Enfin, la ranitidine reste la molécule de grande efficacité très utilisée sans AMM.

Les vomissements, à tous leurs stades, peuvent également être traités par des molécules qui ont des AMM. L'efficacité de certaines d'entre elles, les plus utilisées, n'est cependant pas toujours nettement établie.

En ce qui concerne la constipation, nous avons pu déterminer qu'il existe, en France, des lacunes importantes dans l'arsenal thérapeutique par rapport à l'Angleterre ou aux Etats-Unis. Ainsi, les médicaments les plus efficaces dans le traitement de la constipation (laxatifs stimulants, mucilages....) n'ont pas l'AMM (ou de manière très restrictive) en France alors qu'ils sont très utilisés en Angleterre. Il existe d'autre part une grande confusion concernant le polyéthylèneglycol puisque pour une même molécule, certaines spécialités ont l'AMM, d'autres n'ont pas d'indication voire sont contre indiquées en pédiatrie. En fait, seuls les sucres/polyols et l'huile de paraffine sont facilement utilisables en France chez l'enfant ; or, les sucres/polyols n'offrent pas une efficacité exemplaire, et l'huile de paraffine n'est pas exempte d'effets indésirables. L'utilisation de médicaments hors AMM est donc très fréquente dans le domaine de la constipation.

La situation dans le domaine de la diarrhée n'est pas meilleure, mais pour des raisons un peu différentes. En effet, le problème majeur de la thérapeutique de la diarrhée concerne la réhydratation. Ainsi, même si les solutés de réhydratation orale disponibles en France sont très au point, les médecins et les parents ont du mal à accepter que la réhydratation soit la base du traitement car elle ne permet pas l'arrêt de la diarrhée. De plus l'absence de remboursement et le prix relativement élevé de ces spécialités ne favorise pas l'utilisation de ces préparations. En ce qui concerne les médicaments proprement dits, peu de molécules efficaces (IMODIUM®, TIORFAN®) existent sur le marché, mais elles ont une AMM pédiatrique (à partir de 2 ans pour l'Imodium), ce qui permet leur utilisation. Le problème viendrait plutôt du fait de l'utilisation abusive des pansements, dont l'efficacité n'est pas démontrée, et qui augmente le coût du traitement au détriment des solutés de réhydratation. L'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint des diarrhées est en cours de développement.

Enfin, en ce qui concerne les douleurs abdominales, la situation est des plus confuses. En effet, l'origine des douleurs abdominales est variée et le traitement symptomatique n'est pas toujours adapté et efficace. Les antalgiques, souvent utilisés à défaut d'autres médicaments, ne sont pas des molécules spécifiques à la gastro-entérologie et on ignore leur degré d'efficacité dans ces pathologies étant donné les difficultés d'évaluation de la douleur chez le petit enfant. Les antispasmodiques sont aussi des médicaments utilisés dans les douleurs abdominales, mais peu ont l'AMM et le choix devient restreint. Enfin, excepté le POLYSILANE®, aucun médicament à base de diméthicone ou de charbon ne présente l'AMM pour diminuer les ballonnements et les flatulences de l'enfant, ce qui réduit les possibilités de thérapeutique. Ainsi, dans le traitement des douleurs abdominales, aucun schéma thérapeutique précis n'est disponible et la prescription est faite de manière un peu hasardeuse en fonction des résultats obtenus. Très peu d'études sont disponibles concernant les médicaments utilisables dans cette pathologie.

2-L'utilisation des médicaments hors AMM en gastro-entérologie

Cette utilisation hors AMM peut se présenter dans divers cas:
-l'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication, la posologie ou la tranche d'âge précisée dans l'AMM,
-l'utilisation d'un médicament non indiqué chez l'enfant mais non contre-indiqué chez celui-ci,
-l'utilisation chez l'enfant d'un médicament contre-indiqué en pédiatrie (rare mais possible, nous le verrons plus loin).

Ainsi, notre travail nous a permis de soulever un certain nombre de problèmes concernant le traitement de ces pathologies.

2-1-L'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication, la posologie ou la tranche d'âge précisée dans l'AMM

L'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication précisée dans l'AMM est un cas que nous avons rencontré dans notre travail.

Il présente l'avantage d'un moindre risque d'utilisation. En effet, le médicament a été évalué en pédiatrie. On connaît donc les effets indésirables et les précautions d'emploi à

prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament. La posologie efficace dans l'indication précisée par l'AMM permet également de guider la recherche de la posologie efficace pour l'indication hors AMM. Cependant, l'absence d'indication sous entend l'absence de preuve d'efficacité du médicament. Le prescripteur doit donc pouvoir justifier l'intérêt clinique "attendu" du médicament à partir de critères scientifiques.

Dans ce type d'utilisation hors AMM, nous pouvons prendre l'exemple du PRIMPERAN® ou du MOTILIUM® qui sont parfois utilisés dans le RGO, alors qu'ils ont une indication pédiatrique pour les vomissements. Leur efficacité dans cette indication hors AMM semble d'ailleurs relative.

De même, l'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas avec la posologie précisée dans l'AMM est également une situation que nous avons souvent rencontrée dans notre travail. Ceci peut être lié à plusieurs raisons:
-des études françaises ont montré une meilleure efficacité du médicament, sans augmentation des effets indésirables, à une autre posologie. C'est le cas de la cimétidine, utilisée dans le traitement des oesophagites, et pour laquelle une étude française a montré qu'une dose supérieure à celle recommandée par l'AMM permettait une meilleure efficacité à tolérance identique.
-le médicament est utilisé dans d'autres pays développés comme la Grande-bretagne ou les Etats-Unis à des posologies plus ou moins élevées sans effets indésirables supplémentaires et avec un recul suffisant. C'est le cas du lopéramide, qui est utilisé en Angleterre à des doses nettement supérieures aux doses françaises.

L'inadéquation entre les posologies communément admises par la communauté scientifique et les posologies proposées par l'AMM peut être liée à un désaccord entre la communauté scientifique et le laboratoire ou, plus souvent, au fait que le laboratoire n'a pas demandé une rectification d'AMM en fonction des nouvelles données scientifiques acquises.

Enfin, nous avons rencontré le cas où un médicament évalué chez l'enfant était utilisé hors de la tranche d'âge précisée dans l'AMM. Là encore, la communauté scientifique pédiatrique se base sur les données françaises ou étrangères. Nous pouvons prendre l'exemple du bisacodyl et du docusate de sodium qui sont des laxatifs stimulants utilisés dans le traitement de la constipation chez les enfants d'âge supérieur à 6 ans en France et chez les enfants dès 2 ans aux Etats-Unis et en Angleterre. Cette restriction d'âge est certainement liée à l'absence de forme galénique adaptée mise sur le marché pour ces spécialités. Ainsi, comme

il est contre-indiqué de donner des comprimés aux enfants au-dessous de 6 ans, l'absence de forme galénique adaptée entraînera une restriction d'âge automatique, mais cela ne devra pas être interprété comme une restriction d'âge du fait de la mauvaise tolérance de ce médicament. Tout le problème consiste donc à évaluer si la restriction d'âge correspond à une formalité par absence de forme galénique ou d'étude ou à une étude prouvant la mauvaise tolérance en dessous d'un certain seuil d'âge. Notre travail a permis de faire le point quant à ce problème.

L'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication ou la posologie précisée dans l'AMM, présente l'avantage de poser peu de difficulté en ce qui concerne l'administration du médicament. En effet, les spécialités sont souvent commercialisées sous des formes galéniques adaptées à l'enfant, et l'utilisation hors AMM n'empêche pas l'emprunt de ces formes. Dans la situation où la spécialité pédiatrique est utilisée hors des limites d'âge proposées par l'AMM, le problème de l'administration peut alors se poser : il faut fractionner la forme galénique enfant pour obtenir un dosage adapté à un enfant plus petit.

2-2-L'utilisation d'un médicament non indiqué mais non contre-indiqué chez l'enfant

L'utilisation d'un médicament non indiqué chez l'enfant mais non contre-indiqué chez celui-ci est le cas que nous avons le plus fréquemment rencontré dans notre travail.
Les mentions pédiatriques figurant dans les RCP varient selon la motivation de l'industriel ayant soumis le dossier d'AMM. Si l'industriel ne souhaite pas mentionner les données obtenues concernant la population pédiatrique, il n'est pas obligé de le faire. C'est ainsi que l'on retrouve très fréquemment des spécialités qui n'ont pas l'AMM pédiatrique et qui sont de même composition que des spécialités ayant l'AMM pédiatrique. On peut ainsi donner l'exemple des mucilages utilisés dans le traitement de la constipation. Seul MULKINE® a l'AMM pédiatrique parmi les spécialités à base de gomme guar.

Dans ces cas, l'utilisation de spécialités n'ayant pas l'AMM est possible de façon relativement sûre, cependant elle ne présente aucun avantage. En effet, pourquoi utiliser une spécialité qui n'a pas l'AMM, alors qu'une autre spécialité de même composition existe sur la marché sous une forme galénique adaptée?

Dans de très nombreux cas, toutefois, le médicament n'a pas d'AMM et aucune spécialité contenant cette molécule n'a d'AMM. L'utilisation de tels médicaments est alors uniquement basée sur les études scientifiques françaises ou étrangères à la disposition des

prescripteurs. Le problème de l'administration est ici prépondérant. En effet, les spécialités sont uniquement commercialisées sous des formes galéniques adaptées à l'adulte. L'adaptation posologique oblige donc à fractionner la spécialité adulte et la morphologie de l'enfant nécessite souvent de modifier la forme galénique de la spécialité. Si la forme galénique n'est vraiment pas adaptable à l'usage chez l'enfant, le médicament ne pourra pas être employé.
Les exemples de ce type d'utilisation sont nombreux. Ainsi, le séné, très utilisé en Angleterre et aux Etats-Unis pour le traitement de la constipation de l'enfant, car d'une grande efficacité, n'est pas indiqué chez l'enfant. L'utilisation se fait alors hors AMM en employant du SENOKOT® granulés à la posologie usuelle étrangère.
De même, la ranitidine, très employée en France dans le traitement des oesophagites de l'enfant, n'est pas indiquée en pédiatrie. L'utilisation se fait donc sous couverture des études scientifiques menées chez l'enfant. L'administration est délicate car nécessite de prélever une certaine quantité de solution fabriquée après délitement du comprimé effervescent dans un certain volume d'eau.

Nous ne citerons pas tous les exemples que nous avons répertoriés dans notre travail étant donné la fréquence de cette pratique.

Nous pouvons conclure que, grâce aux études menées par des équipes de chercheurs et aux données étrangères, il est possible d'obtenir un arsenal thérapeutique permettant le traitement efficace de pathologies qu'il serait bien plus difficile de traiter autrement. Cependant, les solutions envisagées pour pallier au manque de forme galénique sont parfois difficiles à mettre en œuvre et demandent un effort de compréhension de la part de la famille. On peut facilement imaginer les problèmes que pourrait causer une mauvaise manipulation de la part des mères de famille, parfois perdues devant tant de complexité.

2-3-L'utilisation chez l'enfant d'un médicament contre-indiqué en pédiatrie

L'utilisation chez l'enfant d'un médicament contre-indiqué en pédiatrie peut également être possible, nous l'avons vu dans ce travail.

En effet, parfois, le médicament est contre-indiqué parce qu'il n'a pas été étudié par le laboratoire demandeur d'AMM. Cela permet peut-être à la firme d'éviter un éventuel problème médico-légal, mais peut aussi priver l'enfant d'un médicament qui pourrait lui être utile.

Ainsi, le problème majeur dans ce cas est de déterminer si la contre-indication est fondée sur un risque réel chez l'enfant, auquel cas cette contre-indication ne doit pas être outrepassée ou si la contre-indication est une couverture pour le laboratoire qui n'a pas fait d'études spécifiques chez l'enfant.

L'exemple que nous avons exposé dans notre travail concerne le COLOPEG® (polyéthylèneglycol). Ce médicament est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans, alors que le KLEAN-PREP®, de même composition, a l'AMM pédiatrique dans le traitement de la constipation. On peut se demander comment il est possible que le COLOPEG® soit contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans alors que le KLEAN-PREP® a l'AMM pédiatrique sans limite d'âge.

Ici encore, l'utilisation d'un médicament contre-indiqué ne présente aucun avantage lorsque qu'il existe un médicament de même composition ayant l'AMM en pédiatrie. Cependant, dans le cas où il n'y ait pas d'alternative thérapeutique, il est important de bien s'assurer, dans les données scientifiques disponibles, que le médicament est contre-indiqué par absence d'étude et non pas par risque réel pour l'enfant.

3-Les conséquences de la prescription hors AMM

Les conséquences sont difficiles à quantifier et aucune enquête n'a été effectuée sur ce thème en France (98).

3-1-Les conséquences médicales

Par définition, toute prescription effectuée en dehors de l'AMM n'offre pas les garanties d'efficacité et de sécurité puisque celles-ci sont reconnues uniquement dans les conditions définies par l'AMM (17).

Il existe probablement une sous-déclaration très importante aux centres de pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments dans le cadre de la prescription hors AMM (98). Il est donc difficile de quantifier les effets indésirables relatifs à une prescription hors AMM ; néanmoins, d'après une étude effectuée en 1996 en Grande Bretagne, Turner et Al estiment qu'un tiers des effets indésirables répertoriés dans une unité

de soins intensifs en pédiatrie seraient secondaires à la prescription de médicaments en dehors du cadre de l'AMM (99,68).

Le risque de moindre efficacité d'un médicament utilisé de manière non optimale est encore plus difficile à quantifier (98).

3-2-Les conséquences légales

Devant le faible nombre de médicaments ayant l'AMM pour l'enfant, l'alternative pour le prescripteur est soit de ne pas faire bénéficier l'enfant des derniers progrès thérapeutiques, soit d'utiliser des médicaments hors du cadre légal (98).

Les médecins ont deux bonnes raisons d'être réticents à prescrire des médicaments hors AMM. En effet, d'une part il y a le risque médical lui-même, et d'autre part, les praticiens courent un risque juridique.

Ainsi, si la prescription en dehors de l'AMM n'est pas interdite, elle est faite sous la responsabilité du médecin qui aura, en cas d'accident ou de plainte, à la justifier. Il lui faudra démontrer que la prescription est conforme aux données actuelles de la science et qu'il s'agissait pour le patient de la meilleure alternative thérapeutique (17).

En cas d'effets indésirables voire néfastes, la responsabilité civile et pénale du médecin est engagée. Si le médicament a été prescrit en l'absence d'AMM pédiatrique sans que cela soit justifié, le risque de sanction semble certain.

Les éventuelles conséquences légales sont cependant difficiles à évaluer, aucun pédiatre n'ayant fait l'objet de poursuites judiciaires en France pour cette raison (98).

D'autre part, les pharmaciens d'officine engagent également leur responsabilité lors de la délivrance de médicaments hors AMM.

En effet, le pharmacien d'officine doit valider l'ordonnance et refuser la délivrance, après en avoir informé le médecin, s'il juge la prescription dangereuse pour le patient (1). En cas d'accident thérapeutique, le pharmacien serait très probablement mêlé au litige.

Le problème du déconditionnement des spécialités lors de la confection de préparation met également en jeu la responsabilité du pharmacien d'officine puisqu'il doit faire le choix d'accepter ou de refuser d'effectuer la préparation (97).

3-3-Les conséquences financières

L'assurance maladie considère que la prescription hors AMM, bien que justifiée, est dans le domaine du non remboursable et de ce fait doit être identifiée sur l'ordonnance par la mention "NR" (17,28). Cette situation pose donc le problème du coût du traitement lorsque celui-ci est hors de l'AMM.

On peut cependant se poser la question du bien-fondé de cette situation. En effet, ne rembourser des médicaments que dans le cadre de l'AMM implique que l'intégralité du champ de la thérapeutique soit couvert par l'autorisation de mise sur le marché. Ce qui n'est évidemment pas le cas pour deux raisons (17):

-la première, nous l'avons vu, est liée au fait que certaines populations (comme la pédiatrie) sont exclues des essais cliniques,

-la deuxième est que les indications sont accordées en fonction de la demande des industriels. En d'autres termes, si les industriels ne sollicitent pas une indication, celle-ci ne figure pas dans l'AMM.

Le docteur Avouac, de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, propose donc l'idée d'un remboursement plus restreint, fondé sur les critères de service médical rendu validé et publié. L'assurance maladie agirait alors en contrôlant la conformité aux indications remboursables et non pas les indications hors AMM qui peuvent être médicalement fondées (17).

4-Les perspectives d'avenir

La récente prise de conscience du problème de la prescription en pédiatrie a permis la mise en place de mesures et de projets pour tenter d'enrayer le phénomène.

4-1-La prise de conscience

Si le débat n'est pas récent, puisque le docteur Shirkey, le premier, en 1968, attribuait le terme de "thérapeutic orphans" aux médicaments pédiatriques (appellation réservée habituellement aux médicaments indiqués pour les maladies rares), on observe toutefois un engouement actuel pour la problématique de prescription en pédiatrie (104).

Déjà étudiée depuis quelques années aux Etats-Unis, celle-ci prend aujourd'hui toute son ampleur en France et en Europe, tous les acteurs de santé ayant jugé la situation inacceptable à l'aube du troisième millénaire (64).

Un colloque sur les médicaments pédiatriques a été organisé à l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris le 5 octobre 2000 par le SNIP (Syndicat national de l'industrie pharmaceutique) sur le thème "Les enfants sont-ils les oubliés du médicament ?". Pour la première fois depuis des décennies, des industriels, des médecins et des associations de malades ont tenté de faire avancer la question des médicaments pédiatriques. Les répercussions ont été importantes : de nombreux articles sont parus aussi bien dans la presse professionnelle ou tout public que sur des sites internet multiples.

D'autre part, les autorités françaises, au vu des résultats récents mais encourageants de la réglementation sur les médicaments orphelins, ont envie d'instaurer une nouvelle réglementation sur les médicaments pédiatriques dans la lignée de celle-ci.

Les laboratoires eux-mêmes, présumés coupables de cette pénurie commencent à s'interroger sur ce qui pourrait être un enjeu majeur de santé publique (64). Ceux-ci ont déjà fait un effort considérable dans le domaine des antibiotiques ces dernières années, prouvant ainsi que les essais thérapeutiques chez l'enfant, bien que difficiles à conduire, sont réalisables (64). Des progrès ont été également réalisés pour faciliter l'administration des médicaments à l'enfant: la petite cuillère a laissé la place aux seringues doseuses...

Certains pédiatres d'industrie se veulent ainsi résolument optimistes, "après une longue période de stagnation, le développement des médicaments pour l'enfant est en train de prendre son essor" expose Catherine Lassale, de Sanofi-Synthélabo (64).

Cependant, aux yeux des autorités de santé, ces évolutions ne sauraient être suffisantes. La France souhaite que les enfants d'Europe puissent bénéficier de médicaments dont la qualité, l'efficacité et la sûreté sont pleinement vérifiées (64).

4-2-Les solutions

A l'heure actuelle, les fabricants n'ont pas l'obligation de conduire des études pédiatriques (15).

L'absence de développement des médicaments pour l'enfant s'explique, d'une part, par les contraintes exceptionnelles qu'il nécessite ; et d'autre part, par le fait que la pédiatrie représente une part de marché restreint ne permettant que rarement le remboursement des frais engagés pour le développement d'un produit (15,64).

En effet, le développement d'un médicament pédiatrique présente des particularités qui sont associées à un coût plus élevé que pour le développement d'un médicament adulte.

Il est, en effet, nécessaire de procéder aux essais cliniques chez l'adulte puis de conduire plusieurs essais cliniques, pour chaque tranche d'âge, chez l'enfant. De plus, le recrutement étant beaucoup plus lent en pédiatrie, la durée du développement en est d'autant plus allongée (33). Enfin, une fabrication industrielle spécifique est nécessaire pour obtenir une forme galénique adaptée et en différents dosages. Chaque dosage ou chaque présentation peut nécessiter, d'autre part, un dossier d'enregistrement relativement conséquent en terme de durée et de financement pour les industriels (33).

On comprend donc aisément que les industriels n'aient pas envie de prendre de risques lors des essais cliniques en sachant que la rentabilité financière sera très faible.

Cette situation ne peut être améliorée que par une politique incitatrice des pouvoirs publics vis à vis des industriels (98).

La France s'est donc fixée pour objectif de faire adopter une réglementation à l'échelle européenne incitant l'industrie pharmaceutique à financer la recherche de produits qui puissent soigner efficacement les enfants (64).

Les méthodes utilisées aux Etats-Unis pourraient servir de modèle pour l'élaboration de cette politique en France et en Europe.

Le modèle américain:

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a progressivement mis en place une réglementation visant à imposer l'évaluation des médicaments chez l'enfant.

Les premières réglementations, publiées en 1979 et modifiées en 1994, prévoyaient des mesures incitatives : imposer des experts pédiatriques dans les commissions d'AMM, proposer des soutiens financiers aux firmes pharmaceutiques qui réalisent ces études, alléger les dossiers d'AMM en pédiatrie lorsque le médicament est indiqué pour une maladie similaire à celle de l'adulte.

Cependant, ces suggestions n'ont pas modifié la proportion de médicaments autorisés chez l'enfant sur cette dernière décennie (20%) (15,70).

La Food an Drug Administration a donc estimé que des mesures plus contraignantes devaient être adoptées: la loi nommée "The pédiatric rule", adoptée le 28 novembre 1998 et publiée le 02 décembre 1998, donne obligation aux industriels demandant une AMM pour un médicament de fournir un ensemble de données pédiatriques dès que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique significatif pour l'enfant ou que le nombre d'enfants atteints par la maladie visée est supérieur à 50000, ou, le cas échéant, de justifier leur absence.

La "pédiatric rule" accorde aux laboratoires de nombreux avantages : peu de redevances versées à l'agence enregistreuse, aides gratuites pour monter le dossier de développement, et surtout, une extension du brevet sur six mois, sous toutes ses formes galéniques, qu'elles soient destinées ou non à l'enfant (15,98).

Ce texte devrait amorcer un changement important, mais il est encore tôt pour faire le bilan des conséquences de ces textes législatifs (15,98). La "pédiatric rule "effective depuis avril 1999 a néanmoins déjà permis de bons résultats : huit mois après, la FDA avait déjà enregistré plus de 296 dossiers en développement ce qui représente une forte augmentation du nombre de dossiers pédiatriques soumis à la FDA (98,64).

L'ébauche européenne:

Au niveau européen, une réforme semble se dessiner (98). Le gouvernement français a décidé de promouvoir une politique active en faveur des médicaments pédiatriques, dont le principal objectif est d'exiger la qualité totale pour ces produits.

A cette fin, les ministres ont crée une mission des médicaments pédiatriques et en ont confié la responsabilité à Annie Wolf, à l'origine de l'adoption récente d'un règlement européen incitant les laboratoires à financer des médicaments "orphelins" (qui soignent des personnes atteintes de maladies rares) (64).

Une première étape dans l'élaboration d'une politique européenne en faveur des médicaments pédiatriques a été franchie, sous la présidence française le 14 décembre 2000, jour où le conseil des ministres de l'union européenne a adopté, à l'unanimité, une résolution.

Celle-ci reconnaît les problèmes de la situation actuelle et invite, dès lors, la commission à faire dans les meilleurs délais des propositions appropriées.

Ces propositions seront présentées sous forme d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien en matière de recherche clinique et de développement, en tenant compte, d'une part, des aspects éthiques des essais cliniques chez les enfants, et d'autre

part, des normes reconnues au niveau international en matière de protection des mineurs à l'égard de la recherche médicale scientifique.

Cette résolution "ouvre le chantier "des médicaments pédiatriques. La direction "entreprise" de la commission européenne va devoir établir un texte réglementaire qui sera ensuite discuté par le parlement puis par le conseil des ministres. Cette procédure est longue et ne peut être accélérée (97).

Le texte américain de décembre 1998 devrait faire école en Europe (15).

En effet, il n'existe pas une multitude de solutions : si on ne donne pas d'incitation financière à l'industrie pharmaceutique, elle ne développera pas de formes pédiatriques.

En Europe, plusieurs notions sont déjà à l'ordre du jour. Les laboratoires pourraient être contraints de développer des médicaments dès lors que 70 000 enfants seront atteints de la maladie. Parmi les compensations envisagées, les laboratoires se sont montrés très intéressés par la proposition d'une prolongation de la durée de protection des médicaments (64)

Il faut espérer que cette réglementation va créer un élan au sein des grandes firmes, mais aussi des PME, pour l'élaboration de formes adaptées ou de nouveaux médicaments pédiatriques.

Les autres pistes:

En attendant cette nouvelle politique qui permettra sans doute une grande avancée dans le domaine de la thérapeutique pédiatrique, d'autres efforts, méritent d'être réfléchis.

-Une aide financière aux industriels pharmaceutiques

La DGS a récemment annoncé des mesures incitatives pour les laboratoires qui proposeraient des formes pédiatriques de leurs produits.

Ainsi, les laboratoires qui demanderont leur inscription au remboursement pour des indications thérapeutiques pourront notamment obtenir une baisse de la contribution reversée chaque année à l'assurance maladie s'ils présentent d'emblée l'indication pédiatrique et la forme pédiatrique si nécessaire (87).

En effet, l'industrie pharmaceutique verse une contribution à l'assurance maladie chaque année en fonction d'un certain nombre de critères très compliqués. Elle est en tout cas d'autant plus basse que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est importante.

Ainsi, les médicaments pédiatriques qui répondent à un besoin identifié sur une liste que la DGS va établir (médicaments qui existent déjà pour adultes sur le marché et pour lesquels on décline une indication et une forme pédiatrique) seront traités comme s'ils avaient une ASMR s'ils n'en ont pas et comme s'ils avaient encore plus d'ASMR s'ils en ont une (87).

La DGS fera également en sorte que l'arrivée d'un médicament pédiatrique comme complément de gamme ne fasse pas baisser les prix de l'ensemble de la gamme afin de ne pas pénaliser l'industriel (87).

-Des procédures pour les préparations hospitalières en pédiatrie

De nombreux travaux sont faits pour évaluer au mieux la situation afin de définir le plus précisément possible le besoin en procédures diverses.

Ainsi, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a réalisé en 1998 une enquête afin d'analyser les préparations pédiatriques hospitalières en vue d'identifier et de quantifier les présentations pédiatriques préparées car commercialement indisponibles (93).

Cette enquête permet de disposer d'une photographie représentative des médicaments les plus prescrits et des dosages les plus préparés pour l'enfant dans les hôpitaux français. Elle peut servir de support d'information et d'orientation auprès des industriels du médicament, permettre aux pédiatres d'homogénéiser et d'optimiser leurs stratégies thérapeutiques, aux pharmaciens de se mobiliser pour rédiger des procédures de fabrication, de contrôle, de dispensation spécifiques de ces médicaments (43).

En effet, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) souhaite collecter puis traiter les données provenant des centres hospitaliers et faire valider par des groupes d'experts une fourchette de posologie. L'enquête a montré que pour un principe actif donné, certains dosages sont prescrits et préparés en beaucoup plus grand nombre que d'autres. Il serait donc possible, pour de nombreux principes actifs, de standardiser les dosages prescrits pour éviter les divergences constatées d'un hôpital à l'autre (94).

D'autre part, pour améliorer la situation, Françoise Brion, pharmacienne hospitalière et coordonnatrice des groupes pédiatriques des sociétés française et européenne de pharmacie clinique, propose la libre circulation en France des spécialités qui sont commercialisées en Europe et, pour les spécialités qui n'existent pas en Europe, de renforcer le partenariat avec

l'industrie pharmaceutique pour obtenir les matières premières nécessaires aux préparations (26).

Enfin, des informations validées par l'AFSSAPS devraient être diffusées par les laboratoires pharmaceutiques aux pharmaciens hospitaliers, afin qu'ils disposent des données de stabilité physico-chimique des spécialités et des principes actifs, et des notions minimales de biodisponibilité per os. Les modalités de conservation, les incompatibilités physico-chimiques entre le principe actif et les principaux excipients devraient être mentionnées. L'AFSSAPS pourrait mettre à la disposition des pharmaciens hospitaliers les données de stabilité dont elle dispose dans les dossiers d'AMM (43,94).

Les laboratoires honoreraient ainsi l'accord passé avec la Direction Générale de la Santé (DGS) en juillet 1999: "*dans l'attente du développement du médicament pédiatrique, les industriels faciliteront la réalisation des préparations hospitalières*". En effet, malgré cet accord, les industriels rechignent à divulguer les données de stabilité et les conseils de fabrication pour des raisons de concurrence que l'on peut aisément comprendre (43).

De plus, le laboratoire de contrôle de l'AFSSAPS pourrait, à l'avenir, réaliser des études de stabilité pour les principes actifs les plus utilisés afin de choisir la forme galénique la plus pertinente (94).

Cette démarche permettrait de rationaliser les principes actifs et les dosages prescrits et de s'orienter vers la fabrication de préparations hospitalières réalisées par lots et soumises aux principes des "bonnes pratiques de fabrication" (43).

Une seconde enquête de la SFPC est en cours : il s'agit de l'étude Pédiad qui s'intéresse, elle, aux difficultés d'administration des médicaments dans les unités de soins pédiatriques. La mise en exergue des erreurs et des problèmes d'administration les plus fréquents et/ou les plus dangereux dans les unités de soin pédiatrique permettra de proposer des recommandations de bon usage du médicament en pédiatrie et de convaincre les tutelles de la nécessité de mettre en place un système incitatif pour l'industrie pharmaceutique afin qu'elle commercialise des spécialités pédiatriques (93,94).

-L'information

Un effort sur l'information du public et des partenaires de santé sur l'intérêt des recherches cliniques pédiatriques pourrait peut-être favoriser leur réalisation (15).

En effet, selon l'enquête d'investigation effectuée en 1991, le niveau de connaissance de l'existence d'études du médicament chez l'enfant est important, puisque 73% des parents

disent en connaître l'existence et 60% des parents disent connaître la loi régissant ces études (il n'a cependant pas été évalué si la connaissance était réelle, ni la précision de son contenu) (39).

Ces résultats illustrent parfaitement la contradiction entre l'opinion répandue de la nécessité d'évaluation, meilleur garant d'une sécurité d'emploi des médicaments, et le refus que son propre enfant participe à cette évaluation.

Gérard Pons, pharmacologue et pédiatre, résume "Les parents sont réticents et craignent que leurs enfants ne servent de cobayes; mais n'est-ce pas le cas quand on leur administre des produits qui n'ont pas l'indication validée?" (97).

Nous pouvons par ailleurs noter que ces chiffres datent de 1991, soit juste après la date de mise en œuvre de la loi Huriet-Sérusclat; aussi pouvons-nous nous demander si une même étude à l'heure actuelle, soit près de 20 ans après la parution de cette loi, ne rendrait pas compte d'une moindre connaissance de ces études cliniques et de la loi sur la protection des personnes lors des recherches biomédicales. Ceci reste néanmoins une supposition.

D'autre part, nous savons que les médias sont les plus grands pourvoyeurs d'informations, même dans le domaine médical, puisqu'ils représentent, dans cette même étude, 75% des sources d'information contre 12% par le médecin (39).

Le très faible pourcentage de parents informés par leur médecin pose un problème car l'interprétation de la loi par les médias est certainement différente de celle des médecins, les premiers étant à la recherche du sensationnel plus que d'une information vraie.

Il importe donc au médecin de réfléchir à une information directe auprès de leur patient et leur famille, et d'être l'interlocuteur privilégié des médias pour un information la plus claire et la plus vraie possible (39).

On peut se demander s'il ne serait pas interessant de mettre en place une campagne médiatique pour inciter les familles à participer aux études et les informer de la situation.

THESE SOUTENUE PAR : Carole MICHEL et Céline TAILHARDAT

TITRE : La problématique de la prescription en pédiatrie : Application aux principales pathologies de gastro-entérologie

CONCLUSION

En France, mais aussi dans tous les autres pays du monde, il existe une insuffisance manifeste d'évaluation des médicaments chez l'enfant comparé à l'adulte du fait des difficultés auxquelles sont confrontées les firmes pharmaceutiques lors du développement d'un médicament chez l'enfant. Or, cette évaluation est indispensable car les données obtenues chez l'adulte ne sont généralement pas extrapolables à l'enfant, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie étant très différentes.

Les prescripteurs se trouvent ainsi confrontés au dilemme consistant soit à ne pas faire profiter les enfants des progrès thérapeutiques, soit à utiliser des médicaments en dehors de tout cadre légal, en se basant sur les données issues de la recherche française ou étrangère.

La problématique de la prescription ne touche cependant pas de manière similaire toutes les classes médicamenteuses. Concernant les pathologies de gastro-entérologie étudiées, le bilan est plutôt négatif : peu de médicaments sont disponibles en pédiatrie et pour la plupart, l'efficacité n'est pas toujours très nette.

Ainsi, pour le traitement du reflux gastro-oesophagien, seul le cisapride a été reconnu comme réellement efficace et il fait aujourd'hui l'objet de nombreuses accusations quant à son innocuité. L'oesophagite peut être traitée par des médicaments qui ont l'AMM depuis peu, notamment l'oméprazole, mais dont l'administration reste délicate. Enfin, les vomissements sont traités par des molécules ayant l'AMM mais dont l'efficacité est, pour les molécules les plus courantes, limitée.

En ce qui concerne la constipation, on peut noter des lacunes importantes dans l'arsenal thérapeutique par rapport à l'Angleterre ou aux Etats-Unis. Ainsi, les médicaments les plus efficaces dans le traitement de la constipation n'ont pas d'AMM ou l'ont de manière très restrictive en France. De grandes contradictions dans les AMM ont, par ailleurs, été notées selon les spécialités pour une même molécule.

La situation dans le domaine de la diarrhée est différente mais également peu satisfaisante. En effet, le problème majeur de la thérapeutique de la diarrhée concerne la

réhydratation. Les solutés de réhydratation orale sont au point mais leur utilisation reste très insuffisante, du fait du coût et du manque de conviction des médecins et des parents quant à leur efficacité. Seuls peu de médicaments présentent un intérêt dans le traitement de la diarrhée et ceux-ci sont généralement adaptés à l'usage pédiatrique.

Enfin, les douleurs abdominales chez l'enfant sont extrêmement difficiles à prendre en charge car aucun schéma thérapeutique n'est établi. Des antalgiques et des antispasmodiques sont utilisés, mais de manière peu précise, en fonction des résultats qui, eux-mêmes, sont difficiles à évaluer.

Ainsi, devant le peu de médicaments efficaces autorisés dans le traitement de ces pathologies, l'utilisation hors AMM est fréquente. Il peut s'agir de l'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication, la posologie ou la tranche d'âge précisées dans l'AMM, de l'utilisation d'un médicament non indiqué mais non contre-indiqué chez l'enfant ou de l'utilisation d'un médicament contre-indiqué en pédiatrie. Dans ces deux derniers cas, il convient de modifier la spécialité adulte afin d'obtenir un médicament dont la forme et le dosage soit adapté à l'enfant, ce qui n'est pas toujours évident.

Heureusement, les perspectives d'avenir semblent plus prometteuses. En effet, une prise de conscience est en cours, avec notamment la mise en place aux Etats-Unis de nouvelles lois obligeant les industriels à évaluer les médicaments susceptibles d'être utilisés chez l'enfant aussi correctement que chez l'adulte. Une législation similaire est en projet en Europe. La France souhaite que les enfants d'Europe puissent bénéficier de médicaments dont la qualité, l'efficacité et la sûreté sont pleinement vérifiées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

Pr Jean CALOP
Pharmacien PH Chef de Service
Pavillon MOIDIEU
C.H.U. GRENOBLE
B P. 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. : 76 76 55 94

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE PHARMACIE
FACULTÉ
PHARMACIE

LE DOYEN, **P. DEMENGE**

LE PRESIDENT DE JURY, **J. CALOP**

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1 AIGRAIN Y., AUJARD Y., LENOIR G. Pharmacologie et thérapeutique, *In* : AUJARD Y., BOURRILLON A., GAUDELUS J., *Pédiatrie*, Ellipses, Paris, 1997 : 552-562.

2 ALEXANDRE J.M. Pré-requis toxicologiques avant essais cliniques. Site internet de l'Agence du médicament : http://agmed.sante.gouv.fr, mise à jour 30/06/1999.

3 ANDERSSON T., HASSALL E., LUNDBORG P. et al. Pharmacokinetics of orally administered Omeprazole in children. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** (11) : 3101 – 3106.

4 ARGUELLES-MARTIN F., GONZALEZ-FERNANDEZ F., GENTLES M.G. Sucralfate versus Cimetidine in the treatment of reflux oesophagitis in children. *Am J Med* 1989 ; **86** (6A) : 73 – 76.

5 ARNAUD P., BRION F. Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant: aspects galéniques, pharmacocinétiques et réglementaires, *In*: AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 : 41-47.

6 AUJARD Y. Loi Huriet en pédiatrie. *La revue du praticien* 1994 ; **44** : 1855-1857.

7 AUJARD Y., BOURRILLON A., GAUDELUS J. Diarrhées aiguës, *In* : AUJARD Y., BOURRILLON A., GAUDELUS J., *Pédiatrie*, Ellipses, Paris, 1997 : 208-211.

8 AUTRET E. Essais thérapeutiques des médicaments en pédiatrie. *Arch Fr Pediatr* 1988 ; **45** : 155-156.

9 AUTRET E. Modalités générales de mise en place des essais des médicaments en pédiatrie. *Arch Fr Pediatr* 1990 ; **47** : 627-628.

10 AUTRET E. Implications éthiques et pratiques en pédiatrie de la loi portant sur la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. *Arch Fr Pediatr* 1991 ; **48** : 457-459.

11 AUTRET E. Méthodologie des essais des médicaments, *In* : AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 : 1-4.

12 AUTRET E., VASMANT D. Détermination de la posologie des médicaments en pédiatrie. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 528-532.

13 AUTRET E. European regulatory authorities and pediatric labeling. *Pediatrics* 1999; **104** : 614-619.

14 AUTRET E. Pharmacologie de l'enfant. site internet de l'université de médecine de Rennes : http://www.med.univ-rennes1.fr, mise à jour le 29/07/00.

15 AVENEL S., BOMKRATZ A., DASSIEU G., JANAUD J.C., DANAN C. Incidence des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en réanimation néonatale. *Arch Pediatr* 2000 ; **7** : 143-147.

16 AVERY.M.H. Ethics in pediatric research. *Pediatr Res* 2000 ; **47** : 542-543.

17 AVOUAC B. AMM et prise en charge des prescriptions : pour une bonne utilisation de l'EBM. *Pharmaceutiques* 03/01/2001: http://www.pharmaceutiques.com.

18 BAKER S., LIPTAK G., COLLETTI R. et al. Constipation in infants and children : evaluation and treatment. A medical position statement of North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; **29** (5) : 612 – 626.

19 BENICHOU J.P. La douleur de l'enfant : comment la traiter, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 547-549.

20 BHAN M.K. Current and future management of childhood diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents 2000* ; **14** (1) : 71 – 73.

21 BINES J.E., QUINLAN J.E., TREVES S., et al. Efficacy of domperidone in infants and children with gastro-oesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992 ; **14** : 400 –405.

22 British National Formulary 36, British Medical Association Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1998.

23 BOIGE N. Constipation de l'enfant, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 261-263.

24 BOURRILLON A., CHOURAQUI J.P. Vomissements du nourrisson, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 233-235.

25 BOURRILLON A., FAURE C. Douleurs abdominales aiguës et récidivantes, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 255-261.

26 BRION F. Le point de vue d'un pharmacien hospitalier, *In*: Colloque du 5 octobre 2000 : Les enfants sont-ils les oubliés du médicament? John libbey, Paris, 2000 : 67-70.

27 BRUNTON L.L. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility, digestants, and bile acids, *In* : GOODMAN GILMAN A., RALL T.W., NIES A.S. et al. *Goodman and Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics*, Mc Graw-Hill, Singapore, 1991 : 914-924.

28 CAULIN C., DANGOUMAU J., JAILLON P. et al. La prescription de médicaments hors AMM. *Concours médical* 1997 ; **119** : 1135-1138.

29 CEZARD J.P., DUHAMEL J.F., MEYER M. et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001 ; **120** : 799 – 805.

30 CHOURAQUI J.P. Reflux gastro-oesophagien, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 235-239.

31 CHOURAQUI J.P. Diarrhées aiguës du nourrisson, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 239-246.

32 CHOURAQUI J.P. Coliques du premier trimestre de vie, *In* : BOURRILLON A., DEHAN M., CASASOPRANA A. et al. *Pédiatrie pour le praticien*, Masson, Paris, 2000 : 233.

33 COSTE I. Les industriels face aux besoins de formes pédiatriques de médicaments. http://www.atlantasante.com , mise à jour le 12/01/2001.

34 DESJEUX J.H., MARY J.Y., FLORI Y.A. Agents for diarrhea in children. *Lancet* 1991 ; **337** : 924 – 925.

35 DESJEUX D. Approche anthropologique des soins : la méthode des itinéraires thérapeutiques, *In* : CHOURAQUI J.P., DIETSCH J., *Revue internationale de Pédiatrie : Actualités sur la diarrhée aiguë de l'enfant : XI^e journée de gastroentérologie et nutrition pédiatrique*, Galliena Promotion Editeur, Paris, 1997 : 14-15.

36 DI LORENZO C. Childhood constipation : finally some hard data about hard stools! *J Pediatr* 2000 ; **136** (1) : 4 – 7.

37 DUPONT C. Les diarrhées aiguës de l'enfant, John Libbey, Paris, 1999.

38 DUPONT C., AMMAR F., LE LUYER B. et al. Etude multicentrique randomisée de détermination de la dose efficace de macrogol 4000 (FORLAX®) chez des enfants constipés chroniques ambulatoires, âgés de 6 mois à 15 ans. *Gastroentérol Clin Biol* 2000 ; **24** : A 127.

39 DUTERTRE J.P., BARBIER P., JONVILLE A.P. et al. Participation des enfants à la recherche biomédicale. *Arch Fr Pediatr* 1993 ; **50** : 533-538.

40 DUTTA P., MITRA U., DUTTA S. et al. Hypo-osmolar oral rehydration salts solution in dehydrating persistent diarrhoea in children : double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Acta Paediatr* 2000 ; **89** : 411 –416.

41 ESPGAN Working group. Recommandations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992 ; **14** : 113 – 115.

42 FLOCKART D.A., DESTA Z., MAHAL S.K. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease : the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; **39** (4) : 295 – 304.

43 FONTAN J.E., COMBEAU D., BRION F., et le groupe pédiatrique de la Société française de pharmacie clinique. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 : 825-832.

44 GOULET O. Prise en charge de la constipation de l'enfant. *Arch Pediatr* 1999 ; **6** (11) : 1224 – 1230.

45 GRAETER L.J., MORTENSEN M.H. Kids are different: developmental variability in toxicology. *Toxicology* 1996 ; **17** : 15-20.

46 GUANDALINI S. Treatment of acute diarrhea in the new millenium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; **30** (5) : 486 – 489.

47 GUARINO A. Oral rehydration for infantile diarrhoea : toward a modified solution for the children of the world. *Acta Paediatr* 2000 ; **89** : 764 –767.

48 HALABI I.M. Cisapride in management of chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; **28** : 199 – 202.

49 HOUIN G. *Pharmacocinétique*, Ellipses, Paris, 1990 : 175-184.

50 HUET F., DE MONLEON J.V., BELON J.P. La douleur, *In* : HUET F., DE MONLEON J.V., BELON J.P., *Thérapeutique pour le pharmacien : pédiatrie*, Masson, Paris, 1999 : 35-36.

51 ISOLAURI E. The use of probiotics in pediatrics. *Hosp Med* 2000 ; **61** (1) : 6 – 7.

52 ISRAEL D.M., HASSALL E. Omeprazole and other proton pump inhibitors : pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; **27** : 568 – 579.

53 KHOSHOO V., EDELL D., CLARKE R. Effect of cisapride on the QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2000 ; **5** (2) : 416-417.

54 LABAUNE J.P. *Pharmacocinétique, principes fondamentaux*, Masson, 1987 : 489-497.

55 LAMBERT J., MOBASSALEH M., GRAND R.J. Efficacy of Cimetidine for gastric acid suppression in pediatric patients. *J Pediatr* 1992 ; **120** (3) : 474 – 478.

56 LAPLANE R. Comment donner la parole à l'enfant ? *Arch Fr Pediatr* 1993 ; **50** : 443-444.

57 LEBLANC P.P. Introduction, *In*: AIACHE J.M., BESNER J.G, BURI P. et al. *Traité de biopharmacie et de pharmacocinétique*, Vigot, Paris, 1995 : 1-3.

58 LENOIR G. Pharmacologie pédiatrique. In : SIZONENKO P., GRISCELLI C. *Précis de pédiatrie*, Payot lausanne, Paris, 1996 : 1780-1490.

59 LOENING-BAUCKE V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993 ; **105** : 1557 – 1564.

60 LOENING-BAUCKE V. Constipation in early childhood : patient characteristics, treatment and long-term follow-up. *Gut* 1993 ; **34** (10) : 1400 – 1404.

61 LOENING-BAUCKE V. Assessment, diagnosis and treatment of constipation in childhood. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 1994 ; **21** (2) : 49 – 58.

62 LOENING-BAUCKE V. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 1155 – 1156.

63 Loi Huriet-Sérusclat* et loi de bioéthique** : *loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22/12/88) modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/62), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93) et **94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94).

64 LORELLE V. Les deux tiers des médicaments pour enfants ont été conçus pour les adultes. *Le monde* du 03/11/00 : 20.

65 MAKDHOUR M.A., MADINA E.M.H., AL-AZZOURI O.E.Z. et al. Smectite in acute diarrhea in children : a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993 ; **17** : 176 – 181.

66 MALLET E., MOUTERDE O., DUBOIS F. et al. Use of Ranitidine in young infants with gastro-oesophageal reflux. *Eur J Clin Pharmacol* 1989 ; **36** (6) : 641 – 642.

67 MALLET E. Vomissements, *In* : AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G., *Pharmacologie et thérapeutique pédiatrique*, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1992 : 355-360.

68 MARTIN R.M., WILTON L.V., MANN R.D. et al. Unlicensed and off label drug use for paediatric patients. *BMJ* 1998 ; **317** : 204.

69 MARTINOT A. Evaluation des pratiques médicales dans les diarrhées aiguës du nourrisson, *In* : CHOURAQUI J.P., DIETSCH J., *Revue internationale de Pédiatrie : Actualités sur la diarrhée aiguë de l'enfant : XI^e journée de gastroentérologie et nutrition pédiatrique*, Galliena Promotion Editeur, Paris, 1997 : 21-25.

70 MICHAEL L., RUSSELL W., RICHARD A. Clinical trial design and alterations in drug disposition with age. *Drug information journal* 2000 ; **34** : 157-163.

71 MOTALA C., HILL I.D., MANN M.D. Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhea in children. *J Pediatr* 1990 ; **117** (3) : 467 – 471.

72 MOTY A., SARRUT B. et al. Béthanéchol dans le traitement du reflux gastro-oesophagien de l'enfant et du nourrisson. Documentation scientifique fournie par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris 2000.

73 NATHANSON M. La douleur chez l'enfant : évaluation et prise en charge, *In* : LACHASSINNE E., *La pédiatrie au quotidien*, Maloine, Paris, 1996 : 293-294.

74 NIEDERHAUSER V.P. Prescribing for children: Issues in pediatric pharmacology. *Nurse pract* 1997 ; **22** : 16-18, 23, 26-28.

75 NOWICKI M.J. et al. Organic causes of constipation in infants and children. *Pediatr Ann* 1999 ; **28** (5) : 293 – 300.

76 NURKO S. Cisapride for the treatment of constipation in children : a double-blind study. *J Pediatr* 2000 ; **136** : 35 – 40.

77 OLIVES J.P. Traitement médical du reflux gastro-oesophagien. *Médecine et Thérapeutique en Pédiatrie* 2000 ; **3** hors-série : 27 – 32.

78 PARKER P.H. To do or not to do ? That is the question. *Pediatr Ann* 1999 ; **28** (5) : 283 – 290.

79 PELLEGRIN P., LESNE M. Modifications pharmacocinétiques dues à des variables physio-pathologiques et à des interactions médicamenteuses, *In*: AIACHE J.M., BESNER J.G, BURI P. et al. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*, Vigot, Paris, 1995 : 319-330.

80 PONS G. Modifications du devenir des médicaments dans l'organisme au cours de la maturation chez l'enfant, *In*: AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 : 18-22.

81 PONS G. Règles de posologie - nomogrammes, *In*: AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 : 48-49.

82 PONS G. Le point de vue d'un pharmacologue pédiatre, *In*: Colloque du 5 octobre 2000 : Les enfants sont-ils les oubliés du médicament? John libbey, 2000 : 53-56.

83 RAMAKRISHMA B.S., BINDER H.J. A novel development in oral rehydration therapy. *Gastroenterology* 2000 ; **119** (2) : 591 – 592.

84 RAMIREZ-MAYANS J. et al. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics* 2000 ; **106** (5) : 1028 – 1030.

85 ROBIEUX I., KÖREN G. Ethique de la recherche médicale sur les enfants, *In:* AUJARD Y., AUTRET E., LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, Flammarion, Paris, 1992 : 6-11.

86 SAAVEDRA J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** (1) : S16 – S18.

87 SAINTE MARIE H.. Le point de vue de la Direction Générale de la Santé, *In*: Colloque du 5 octobre 2000 : Les enfants sont-ils les oubliés du médicament? John libbey, 2000 : 113-119.

88 SARLANGUE J., MARTIN C. Pharmacologie du nouveau-né, *In*: PERELMAN R. *Pédiatrie pratique, périnatologie*, Maloine, Paris, 1985 : 1855-1860.

89 SCHILLER L.R. Cathartics, laxatives and lavage solutions, *In* : FRIEDMAN G., JACOBSON E.D., McCALLUM R.W., *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, Lippincott Raven Publishers, 1997 : 159-174.

90 SHULMAN R.J., BOYLE T., COLLETTI R.B. et al. The use of cisapride in children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; **28** : 529-533.

91 SIZONENKO P.C., GRISCELLI C. Diarrhées, *In* : SIZONENKO P.C., GRISCELLI C., *Précis de pédiatrie*, Payot lausanne, Paris, 1996 : 260-268.

92 SIZONENKO P.C., GRISCELLI C. Douleurs abdominales chroniques ou récidivantes, *In* : SIZONENKO P.C., GRISCELLI C., *Précis de pédiatrie*, Payot lausanne, Paris, 1996 : 285-290.

93 SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. L'administration des médicaments dans les unités de soins pédiatriques: étude pediad. Site internet de la SFPC: http://adiph.org/sfpc, mise à jour le 19/12/2000.

94 SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. Compte rendu de l'atelier pédiatrique du 9ème congrès de la SFPC du 13/09/2000. Site internet de la SFPC : http://adiph.org/sfpc.

95 SOLZI G. et al. Are constipated children different from constipated adults ? *Dig dis* 1999 ; **17** : 308 – 315.

96 SOMMELET D., MORALI A., CHASTAGNER P. Pathologie tumorale : problèmes nutritionels et digestifs en cancérologie pédiatrique, *In* : NAVARRO J., SCHMITZ J., *Gastroentérologie pédiatrique*, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2000 : 481.

97 THIRIET A. Fabrique-moi un médicament pédiatrique. *Le moniteur des pharmacies* du 10/02/2001 : 16-20.

98 TRELUYER J.M., PONS G. Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique? *Arch Pediatr* 2000 ; **7** : 1330-1338.

99 TURNER S., GILL A., NUNN T. et al. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996 ; **347** : 549-550.

100 VANDENPLAS Y., ASHKENAZI A., BELII D. et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Working group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Eur J Pediatr* 1993 ; **152** : 704 – 711.

101 VANDENPLAS Y. Reflux gastro-oesophagien, *In* : NAVARRO J., SCHMITZ J., *Gastroentérologie pédiatrique*, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2000 : 131-154.

102 VASMANT D. Les enjeux, *In*: Colloque du 5 octobre 2000 : Les enfants sont-ils les oubliés du médicament? John libbey, 2000 : 89-97.

103 VIDAL 2001, OVP - Editions du Vidal®, Paris, 2001.

104 WROBEL J. Antalgiques en pédiatrie: quelles contraintes pour les laboratoires pharmaceutiques. *In* : COOR J., TURSZ A. *L'enfant et la douleur: Familles et soignants*, Syros, Paris, 1998 : 115-117.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau 1. Laits pré-épaissis antirégurgitations (AR) pour nourrissons (1er âge)

		Nestlé/Guigoz	Blédina	Sodilac	Milupa	Gallia	Nutricia	Mead-Johnson	Blédina
Pour 100 ml		**Nidal AR 1 Confort 1**	**Blédilait AR 1**	**Modilac Confort 1**	**Milumel AR 1**	**Gallia PREMIUM 1**	**Nutrilon AR 1**	**Enfamil AR 1**	**Blédilait Confort 1**
Dilution	%	13,6	15	12,9	14,2	14	14,1	13,5	14
Énergie	kcal	67	72	67	69	69	66	68,5	70
Protéines	g	1,7	1,56	1,6	1,8	1,7	1,7	1,7	1,55
Caséine	g	1,2	1,24	1,3	1,1	1,4	1,4	1,4	1,25
Protéines solubles	g	0,5	0,32	0,3	0,7	0,3	0,3	+	0,3
Taurine	mg	5,4	5,3	+	5	4,8	4,7	+	5
Carnitine	mg	1,1	0,9	–		0,9		–	0,8
Lipides	g	3,1	3,6	3,6	3,4	3,2	3	3,5	3,4
G. végétales	g	3,1	3,6	3,6	?		?	3,5	
G. lactiques	g	0,1							
Lécithine soja	g	0,1							
A. linoléique	mg	463	643	580	300	569	560	600	613
A alpha linolénique	mg	41	61	54	60	54	60	60	58
Glucides	g	7,9	8,6	7	8,1	8,3	8,2	7,5	8,4
Lactose	g	6	6,6	5	6	5,3	6,1	4,3	6,4
Maltodextrine	g		2	0,2	1,7	1,1	1,8	1	2
Amidon	g	1,9		1,8		1,5		2,2	
Fibres	g		0,45		0,4	0,1	0,4		
Minéraux									
Ca/P		1,24	1,3	1,27	1,64	1,25	1,45	1,25	1,3
Fer	mg	0,8	0,9	0,8	0,7	0,8	0,5	0,8	0,8
Sodium	mg	24	19	22	24	25	27	24	19
Phosphore	mg	50	47	44	42	56	49	44	46
Magnésium	mg	5,4	5,3	5,3	6,5	6	6	5,4	5,2
Vitamines									
E	mg	0,5	0,8	0,74	0,5	0,7	0,8	0,9	0,73
K1	µg	5,4	7,7	6,7	3,5	6,9	5	5,4	7,1
D	µg	1	1,1	1,1	1	1	1,4	1	42
Biotine	µg	1,5	2,3	2	1,4	1,9	1,5	2	2
Inositol	mg	3,3							
Choline	mg	6,7		7	8,1		7	8,1	5,6
Osmolarité	mOsm	?	?	253	267	260	270	205	?
Particularités		Amidon de maïs	Caroube : Nucléotides	Nucléotides Amidon de maïs	Caroube	Amidon de maïs et de pomme de terre	Caroube	Amidon de riz précuit 16,3 % > législation (amidon < 2 g/100 ml et < 30 % des glucides totaux)	Amidon de maïs

Action Spécialités	Neutralise l'acide gastrique	↘ Sécrétion gastrique	↗ Tonus SIO	↗ Péristaltisme oesophagien	↗ Vidange gastrique	En résumé
Anti-acides et protecteurs de la muqueuse gastrique	+++	0	0	0	0	Action symptômatique
Cisapride	0	0	+++	+++	+++	Action physiologique complète sur le système anti-reflux
Autres pro-kinétiques	0	0	+	+	+++	Action moins ciblée sur le RGO que le cisapride
Anti-sécrétoires	0	+++	0	0	0	Action sur la sécrétion acide et non sur la cause du reflux

Mode d'action des principaux médicaments utilisés dans le RGO de l'enfant (A2)

ANNEXE 2

ABREVIATIONS ET ANGLICISMES

Abréviations

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

Amp. = Ampoule

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

càc = cuillère à café

càs = cuillère à soupe

c.mes. = cuillère mesure

cp = comprimé

CYP = Cytochrome P

DGS = Direction Générale de la Santé

Enf. = Enfant

FDA = Food and Drug Administration

IV = Intra-veineuse

NR = Non Remboursé

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ORL = Oto-Rhino-Laryngologie

PME = Petites et Moyennes Entreprises

R 65 ou 35 % = Remboursement à 65 ou 35 %

RGO = Reflux gastro-oesophagien

s. = sachet

SFPC = Société Française de Pharmacie Clinique

SIO = Sphincter Oesophagien Inférieur

SNIP = Société Nationale de l'Industrie Pharmaceutique

Sol. = Solution

Susp.Buv.ou inj. = Suspension buvable ou injectable

SRO = Soluté de Réhydratation Orale

VO = Voie Orale

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé:

En France, mais aussi dans tous les autres pays du monde, il existe une insuffisance manifeste d'évaluation des médicaments chez l'enfant comparé à l'adulte. Or, cette évaluation est indispensable car les données obtenues chez l'adulte ne sont généralement pas extrapolables à l'enfant.

Les prescripteurs se trouvent ainsi confrontés au dilemme consistant soit à ne pas faire profiter les enfants des progrès thérapeutiques, soit à utiliser des médicaments en dehors de tout cadre légal, en se basant sur les données issues de la recherche française ou étrangère.

Concernant les pathologies de gastro-entérologie étudiées, le bilan est plutôt négatif : peu de médicaments sont disponibles en pédiatrie et pour la plupart, l'efficacité n'est pas toujours nettement établie.

Ainsi, pour le traitement du reflux gastro-oesophagien, seul le cisapride a été reconnu comme réellement efficace et il fait aujourd'hui l'objet de nombreuses accusations quant à son innocuité. L'oesophagite peut être traitée par des médicaments qui ont l'AMM depuis peu, notamment l'oméprazole, mais dont l'administration reste délicate. Enfin, les vomissements sont traités par des molécules ayant l'AMM mais dont l'efficacité est, pour les molécules les plus courantes, limitée.

En ce qui concerne la constipation, on peut noter des lacunes importantes dans l'arsenal thérapeutique par rapport à l'Angleterre ou aux Etats-Unis. Ainsi, les médicaments les plus efficaces dans le traitement de la constipation n'ont pas d'AMM ou l'ont de manière très restrictive en France.

La situation dans le domaine de la diarrhée est différente mais également peu satisfaisante. En effet, le problème majeur de la thérapeutique de la diarrhée concerne la réhydratation. Les solutés de réhydratation orale sont au point mais leur utilisation reste très insuffisante, du fait du coût et du manque de conviction des médecins et des parents quant à leur efficacité. Seuls peu de médicaments présentent un intérêt dans le traitement de la diarrhée et ceux-ci sont généralement adaptés à l'usage pédiatrique.

Enfin, les douleurs abdominales chez l'enfant sont extrêmement difficiles à prendre en charge car aucun schéma thérapeutique n'est établi. Des antalgiques et des antispasmodiques sont utilisés, mais de manière peu précise, en fonction des résultats qui eux-mêmes sont difficiles à évaluer.

Ainsi, devant le peu de médicaments efficaces ayant l'AMM dans le traitement de ces pathologies, l'utilisation hors AMM est fréquente. Il peut s'agir de l'utilisation d'un médicament évalué chez l'enfant mais pas dans l'indication, la posologie ou la tranche d'âge précisée dans l'AMM, de l'utilisation d'un médicament non indiqué mais non contre-indiqué chez l'enfant ou de l'utilisation d'un médicament contre-indiqué en pédiatrie. Dans ces deux derniers cas, il convient de modifier la spécialité adulte afin d'obtenir un médicament dont la forme et le dosage soit adapté à l'enfant, ce qui n'est pas toujours évident.

Heureusement, les perspectives d'avenir semblent plus prometteuses. En effet, une prise de conscience est en cours, avec notamment la mise en place aux Etats-Unis de nouvelles lois obligeant les industriels à évaluer les médicaments susceptibles d'être utilisés chez l'enfant aussi correctement que chez l'adulte. Une législation similaire est en projet en Europe.

Membres du jury : Mr J. CALOP, Mr J.P. CHOURAQUI, Mr B. CHAMPON