

Objectifs

- Savoir énoncer les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant.
- Etre capable d'en déduire les conséquences sur le maniement des médicaments.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- adaptation de la posologie
- immaturité hépatique
- surface corporelle

Plan

Introduction

1. Les particularités du nouveau-né

2. Evolution des particularités cinétiques chez le nourrisson et l'enfant

2.1. Résorption

2.2. Distribution

2.3. Métabolisme

2.4. Elimination

3. Maniement du médicament chez l'enfant

Introduction

Il est nécessaire de considérer les différentes phases de croissance de l'enfant :

NB : La prématurité est une période d'extrême fragilité qui va de la naissance (avant terme) à la date correspondant à la 36^e semaine après la conception.

- La période néonatale qui est le premier mois de la vie (= nouveau-né), correspond à une phase de maturation du rein et du foie ;
- La période dite du nourrisson qui va du 2^e au 24^e mois ;
- La période de la première enfance qui va de 2 à 6 ans ;
- La période de la seconde enfance qui va de 6 à 12 ans ;
- L'adolescence entre 12 et 15 ans.

1. Les particularités du nouveau-né

Le problème lié à l'apport de médicaments avant la naissance a été abordé dans le chapitre précédent.

A la naissance, il existe un certain nombre de modifications physiologiques importantes par rapport à l'adulte.

- le foie est immature avec un métabolisme déficient ;
- au niveau rénal, les mécanismes de transport sont déficients (ex. : le transport d'acide organique n'existe pas à la naissance) et l'hémodynamique est particulière avec un débit sanguin rénal de 0,3 ml/g/min (adulte : 6-8 ml/g/min), ce qui correspond à une perfusion à basse pression du rein ;
- la barrière héméo-encéphalique n'existe pas.

2. Evolution des particularités cinétiques chez le nourrisson et l'enfant

L'évolution des caractéristiques physiologiques propres au nouveau-né ne se fait pas de manière identique pour tous les organes.

2.1. Résorption

Au niveau du tube digestif, la vidange gastrique est lente chez le nouveau-né, ce qui a pour conséquence de retarder le Tmax. Elle augmente chez le nourrisson pour atteindre les valeurs adultes vers 6 à 8 mois. Par ailleurs le niveau de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac atteint celui de l'adulte vers l'âge de 3 ans.

La vitesse de résorption intestinale est faible chez le nouveau-né puis elle augmente jusqu'à 1 an. Par contre au niveau rectal, la résorption chez le nouveau-né est proche de celle de l'adulte.

La résorption transcutanée est très importante chez l'enfant. Pour une même posologie par kg de poids, elle permet d'obtenir des taux plasmatiques très supérieurs à ceux de l'adulte, en particulier en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus élevé chez l'enfant.

2.2. Distribution

La distribution est modifiée chez le nouveau-né et l'enfant en raison de variations importantes de la répartition des compartiments.

Exemple : l'eau extracellulaire représente 45% du poids chez le nouveau-né, 25% à un an et 10-20% à 14-15 ans. Par ailleurs, le pourcentage de graisse est réduit.

La liaison aux protéines plasmatiques est modifiée en raison d'un taux de protéines plasmatiques plus faible chez le nouveau-né et le nourrisson de moins d'un an, d'où un moins grand nombre de sites de fixation sur l'albumine plasmatique et une fraction libre de médicament plus élevée avec la possibilité d'une activité thérapeutique accrue pour une posologie analogue.

2.3. Métabolisme

Le foie est immature au cours des premières semaines de la vie. Il en résulte une augmentation considérable de la demi-vie plasmatique pour tous les médicaments métabolisés par le foie chez le prématuré et chez le nouveau-né.

Exemple : la demi-vie plasmatique du diazépam est de 75 heures chez le prématuré, de 31 heures chez le nouveau-né alors qu'elle est de 17 h chez l'enfant et l'adulte.

Autres exemples :

Médicaments	T _{1/2β} (heures)	
	Nouveau-né	Adulte
Amoxicilline	4	1
Amikacine	6	2
Salicylate	~ 10	~ 5
Paracétamol	22	8

La vitesse de maturation des voies métaboliques est variable. Certaines voies métaboliques ne sont pas efficaces. Ainsi on voit apparaître de la caféine lors du métabolisme de la théophylline chez le jeune enfant alors que ce métabolite n'existe pas chez l'adulte ; les métabolites du paracétamol sont sulfoconjugués chez l'enfant alors qu'ils sont glycuronoconjugués chez l'adulte.

Chez le nourrisson, la capacité métabolique est plus importante que chez l'adulte pour certains médicaments ce qui se traduit par une diminution de la demi-vie d'élimination chez le nourrisson et nécessite parfois un rapprochement des doses unitaires : se référer au Vidal.

2.4. Elimination

Le rein est immature à la naissance, le phénomène de modification de la clairance rénale a été décrit pour plusieurs médicaments : sulfonamides, diurétiques, phénobarbital. Néanmoins la maturation rénale se fait assez rapidement : la filtration glomérulaire à 2 semaines est comparable à celle de l'adulte ; cependant, il faut attendre environ 2 mois pour que les mécanismes de transport tubulaire soient efficaces.

La clairance de la créatinine endogène permet d'évaluer la fonction rénale (voir chapitre " médicaments et personnes âgées "). Chez le petit enfant, il est possible de calculer la clairance de la créatinine endogène à partir du taux plasmatique (formule de Cockcroft) selon :

Petit enfant (2-13 ans) :

$$\text{Cl créat (ml/min)} = \frac{0,55 \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (mg/dl)}}$$

ou selon la formule de Schwartz (pour une créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$) :

$$\text{Cl créat (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (\mu mol/l)}}$$

Les valeurs de k sont de :

- 29 chez le prématuré
- 40 chez le nourrisson
- 49 pour l'enfant de 2 à 12 ans
- 53 pour les filles de 13 à 21 ans
- 62 pour les garçons de 13 à 21 ans

3. Particularités pharmacodynamiques en pédiatrie

La variabilité pharmacodynamique chez l'enfant est liée à une immaturité de l'organe cible retentissant sur la réponse pharmacologique liée :

- soit à une variation du nombre de récepteurs. Ainsi les sites de liaison de la digoxine sont moins nombreux chez le nouveau né et implique une posologie proportionnellement plus élevée ;
- soit à une altération du couplage récepteur-effecteur. La réponse aux β adrénergiques est diminuée chez l'enfant en raison d'une diminution de production d'AMPc. La posologie de β_2 agonistes est donc proportionnellement plus élevée chez l'enfant : par exemple une dose inhalée de 0,1 à 0,2 mg/kg de terbutaline est recommandée chez l'enfant contre 5 à 10 mg soit 0,07 à 0,14 mg/kg chez l'adulte.

Les phénomènes de maturation et de croissance impliquent également certains effets indésirables particuliers à l'enfant. Les enfants sont particulièrement sensibles au retard de croissance dû aux corticoïdes, à l'épaississement des os longs et à l'ossification des cartilages de conjugaison induit par les fluoroquinolones et rétinoïdes, à la dyschromie ou hypoplasie dentaire dû aux tétracyclines.

4. Maniement du médicament chez l'enfant

Il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction de l'âge :

Il n'existe pas, pour l'ensemble des médicaments de proportionnalité directe entre les posologies de l'adulte et celles de l'enfant.

En l'absence de données pédiatriques validées, l'adaptation de la posologie peut se faire en tenant compte de la surface corporelle qui est un paramètre plus fiable que le poids chez le petit enfant. La surface corporelle (en m²) peut se lire à partir du poids et de la taille sur des abaques.

Par ailleurs, il est indispensable de rédiger une prescription particulièrement claire et précise, mentionnant :

L'âge

Le poids

La posologie

Le rythme d'administration

La durée du traitement

Les modalités précises de dilution ou fractionnement en cas de déconditionnement d'une spécialité prévue pour l'adulte (ceci n'est théoriquement pas autorisé mais souvent nécessaire en pratique en l'absence de conditionnement pédiatrique).

Pour en savoir plus

- Influence du développement sur la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant P.L. Morselli. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988